

Potensi Senyawa Aktif *Curcuma domestica* Val./*Curcuma longa* Linn. dalam Mengatasi Hiperurisemia dan Komplikasinya: Sebuah Tinjauan Pustaka

Bq. Annisa Salmaadani Syafitri¹, Nilam Nurmilatun Kamilah², Zhafirah Aman², Fairuz Karlina², Luthfi Zakiiyah², M. Arya Rifqi Ilham², Nova Izza Salsa Ramadhita², Rahmah Dara Ayunda³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia.

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia.

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i3.5224>

Article Info

Received : August 1, 2024

Revised : September 24, 2024

Accepted : September 24, 2024

Abstract:

Background: Hyperuricemia is condition when the level of blood uric acid exceeds 6 mg/dL in women and 7 mg/dL in men. This can be caused by increase in uric acid production, decrease in uric acid excretion or combination of both. Although often asymptomatic, hyperuricemia can lead to complications such as gout arthritis, gout nephropathy and kidney stones. It also exacerbates comorbidities like chronic kidney disease, cardiovascular disease and diabetes. Pharmacological treatments that are often used include disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). However, DMARDs frequently cause side effects. Turmeric (*Curcuma domestica* Val./*Curcuma longa* Linn.) contains potential active compounds to be developed into new drugs for hyperuricemia.

Objective: This literature study aims to investigate potency of *Curcuma domestica* Val./*Curcuma longa* Linn. active compounds in treating hyperuricemia and its complications.

Method: This article is a literature review, using reference sources from previous research journals.

Results: Active compounds in turmeric, specifically curcumin, can lower uric acid levels through various mechanisms, including the reduction of urate transporter 1 (URAT1) and inhibition of xanthine oxidase (XOD) activity. Curcumin also inhibits NLRP3-dependent caspase1 activation, reduces IL-1B secretion and exhibits nephroprotective properties by modulating gut microbiota, which helps prevent progressive kidney damage in patients with hyperuricemia. Additionally, this research shows that other active compounds in turmeric have potency in treating hyperuricemia complications by targeting protein processing in the endoplasmic reticulum.

Conclusion: Turmeric contains various active compounds which are potential to treat hyperuricemia and its complications.

Keywords: Curcumin, *Curcuma longa* Linn., *Curcuma domestica* Val., Hyperuricemia, Uric Acid, Traditional Medicine, Curcuminoid

Citation: Syafitri, B.A.S. *et al.* (2024). Potensi Senyawa Aktif *Curcuma domestica* Val./*Curcuma longa* Linn. dalam Mengatasi Hiperurisemia dan Komplikasinya: Sebuah Tinjauan Pustaka. *Jurnal Kedokteran Unram*, 13(3), 155-168. DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i3.5224>

Pendahuluan

Hiperurisemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar asam urat dalam serum, biasanya melebihi 6 mg/dL pada wanita dan 7 mg/dL pada pria (George dan Minter, 2019). Penyebab hiperurisemia meliputi peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi atau kombinasi keduanya (Anggraini, 2022).

Produksi asam urat berlebihan dapat disebabkan oleh berbagai faktor risiko termasuk diet kaya purin, fruktosa tinggi, menderita penyakit ginjal dan mengonsumsi obat-obatan diuretik (Anggraini, 2022). Hingga 21% populasi umum dan 25% pasien rawat inap diperkirakan mengalami hiperurisemia asimtomatis dengan kadar asam urat yang dapat meningkat dalam

Email: annisaalma.2808@gmail.com

Copyright © (2024), The Author(s).

This article is distributed under a [Lisensi Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

10 hingga 15 tahun sebelum menjadi manifestasi klinis *gout* (George and Minter, 2019). Kejadian hiperurisemia meningkat di seluruh dunia, baik di negara maju maupun negara berkembang yang lebih banyak mengadopsi pola makan dan gaya hidup barat (George dan Minter, 2019). Di Indonesia sendiri, prevalensi asam urat memiliki angka kejadian yang cukup tinggi, yaitu 6,1% pada laki-laki dan 8,5% pada perempuan (Yuniartika and Astrilian, 2024). Berdasarkan beberapa penelitian epidemiologi sebelumnya, diketahui bahwa prevalensi dan insidensi ini akan terus meningkat seiring bertambahnya usia, terutama pada perempuan dan lansia sehingga kejadian hiperurisemia perlu untuk diperhatikan secara khusus.

Hiperurisemia sering kali tidak menunjukkan gejala klinis. Namun, peningkatan kadar asam urat di dalam darah atau urin dapat menjadi penyebab berbagai komplikasi, seperti *arthritis gout*, nefropati *gout* atau batu ginjal. Selain itu, komorbiditas seperti penyakit ginjal kronik, penyakit kardiovaskuler dan diabetes juga dapat diperparah oleh peningkatan metabolisme asam urat yang disebabkan oleh diet tinggi purin, penurunan ekskresi asam urat urin yang disebabkan oleh pemecahan asam nukleat yang berlebihan atau gabungan keduanya (George dan Minter, 2019; Angraini, 2022).

Kebanyakan pasien hiperurisemia tidak memerlukan terapi medis. Namun, beberapa opsi terapi farmakologis tersedia untuk menurunkan kadar asam urat. Pengobatan hiperurisemia diberikan berdasarkan berat dan ringan dari gejala yang dirasakan. Pengobatan pertama biasanya menggunakan penghilang rasa sakit seperti *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) seperti natrium diklofenat dan *celecoxib* (Manangin et al., 2020). Selain itu, pilihan pengobatan lain adalah golongan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) seperti obat *allopurinol* dan *febuxostat* yang bertujuan untuk menurunkan kadar asam urat dalam tubuh (George and Minter, 2019; Manangin et al., 2020). Obat golongan DMARDs tidak memiliki efek langsung dalam mengurangi kadar asam urat dalam darah. Meskipun obat-obatan tersebut bermanfaat dalam membantu menurunkan kadar asam urat, DMARDs juga dapat menjadi penyebab timbulnya efek samping seperti meningkatkan risiko terjadinya infeksi (bakteri, jamur dan virus), menimbulkan hepatotoksitas dan peningkatan kolesterol, peningkatan risiko terhadap keganasan tertentu dan penggumpalan darah yang menyebabkan penyumbatan pembuluh darah (Benjamin, Goyal and Lappin, 2022). Berdasarkan penelitian ditemukan bahwa sekitar 52% pasien yang mengkonsumsi *allopurinol* terkait dengan timbulnya *cutaneous adverse drug reactions* (ADRs) dan 8% diantaranya mengalami *Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis* (SJS/TEN) (Scavone et al., 2019;

Alotaibi et al., 2024). Golongan obat ini juga akan memperparah dari penyakit komorbid seperti pada pasien dengan penyakit ginjal (48,4%), diikuti oleh hipertensi (42,5%), diabetes melitus (DM) tipe II (11,7%), keganasan (10,4%) dan gagal jantung kronis (7,7%) (Alotaibi et al., 2024).

Meskipun telah terdapat pengobatan farmakologis yang efektif dalam menurunkan asam urat, masih terdapat celah dalam hasil pengobatan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menemukan obat yang lebih aman dan efektif dalam mengatasi hiperurisemia. Potensi bahan alam sebagai sumber obat menarik untuk diteliti karena memiliki banyak senyawa aktif dengan potensi terapeutik yang belum sepenuhnya dieksplorasi. Salah satu bahan alam yang memiliki potensi dalam mengatasi hiperurisemia adalah kunyit yang biasa dikenal dengan *Curcuma domestica* Val. atau *Curcuma longa* Linn. Kunyit merupakan obat tradisional dengan berbagai khasiat yang sering digunakan oleh masyarakat Lombok dan diwariskan secara turun-temurun dari generasi ke generasi. Penggunaan kunyit oleh masyarakat Lombok dapat ditemukan dalam naskah Lontar Usada milik suku Sasak. Namun, pada naskah tersebut tidak dituliskan bahwa kunyit dapat mengatasi hiperurisemia. Setelah ditelaah lebih lanjut, kunyit banyak digunakan sebagai antihiperurisemia oleh orang Cina (Yang et al., 2022; Zhang et al., 2022). Penelitian-penelitian juga menunjukkan bahwa kunyit berpotensi untuk mengatasi hiperurisemia dan komplikasinya melalui berbagai mekanisme.

Kunyit memiliki banyak senyawa aktif salah satunya *curcumin* (CUR). *Curcumin* dapat menurunkan kadar asam urat melalui berbagai mekanisme termasuk penurunan *urate transporter 1* (URAT1) dan penghambatan aktivitas *xanthine oxidase* (XOD). *Curcumin* juga dapat menghambat aktivasi *NLRP3-dependent caspase1*, menurunkan sekresi IL-1B dan bersifat nefroprotektif dengan memodulasi mikrobiota usus sehingga membantu menghambat progresivitas kerusakan ginjal pada pasien dengan hiperurisemia (Zeng et al., 2022). Senyawa *curcumin* merupakan senyawa yang terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi karena dapat menghambat pembentukan prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (Zeng et al., 2022). Selain itu, terdapat komponen aktif lain dari kunyit berupa *stigmaterol*, *campesterol* dan *bisacumulol* yang menargetkan *protein processing* di retikulum endoplasma yang dapat membantu dalam mengatasi komplikasi dari hiperurisemia (Xu et al., 2021).

Dengan pendekatan ini, senyawa aktif dari kunyit memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat baru yang lebih efektif dan aman dalam penanganan hiperurisemia dan komplikasinya. Tujuan

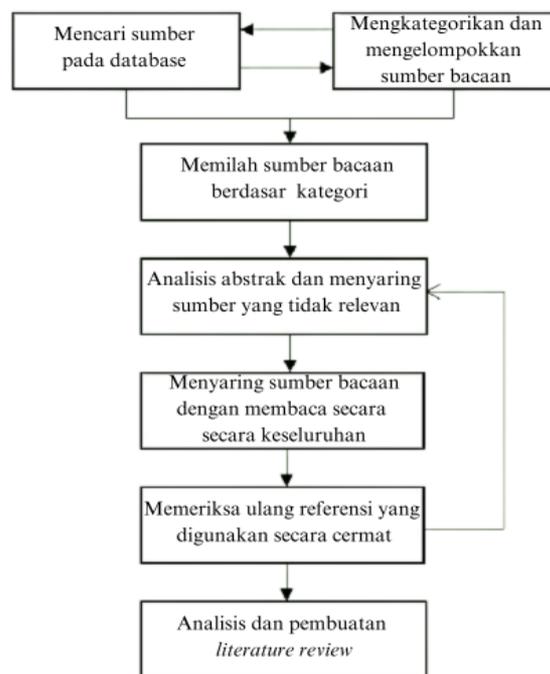
penulisan ini adalah untuk meninjau secara sistematis literatur terkini tentang penggunaan *Curcuma domestica Val./Curcuma longa Linn.* dalam mengatasi hiperurisemia dan komplikasinya, serta mengevaluasi mekanisme kerja, efektivitas dan keamanan dari senyawa aktif yang terkandung di dalamnya.

Metode

Pencarian literatur dilakukan melalui database berskala nasional dan internasional dengan memanfaatkan *Google Scholar, Science Direct, Proquest* dan *PubMed* dan dengan bantuan *Sci-Hub* ketika peneliti kesulitan dalam mengakses jurnal berbayar. Ditemukan beberapa artikel dari keempat database tersebut dengan kata kunci "*Curcumin, Curcuma longa Linn, Curcuma*

domestica Val, Hiperurisemia, Asam Urat, Obat Tradisional, Curcuminoid".

Kriteria inklusi dari pencarian artikel ini merupakan penelitian-penelitian yang meneliti efek *Curcuma domestica Val.* (sinomin: *Curcuma longa Linn.*) dalam bentuk *literature review* maupun *experimental study* dan diterbitkan dalam jangka waktu 10 tahun terakhir. Kriteria eksklusi dari pencarian artikel ini adalah artikel non-ilmiah, editorial maupun opini dan artikel penelitian yang tidak dapat diakses secara lengkap. Hasil pencarian kemudian disaring berdasarkan abstrak dari artikel. Sisa artikel kemudian diproses ulang dan disaring setelah dibaca secara keseluruhan dengan melakukan analisis dan pemeriksaan ulang terhadap sumber referensi dengan cermat untuk mendapatkan artikel yang dianggap relevan.



Gambar 1. Bagan Metode Penulisan

Table 1. Artikel yang Mempunyai Relevansi dalam Penulisan

Penulis, tahun	Judul	Negara	Metode	Tujuan	Hasil
Nasser (2020)	Kunyit sebagai Agen Anti Inflamasi	Indonesia	Literature review	Mengetahui mekanisme kerja kunyit sebagai agen antiinflamasi	<i>Curcuma longa linn</i> memodulasi respon inflamasi dengan mengatur aktivitas COX-2, lipoksigenase dan iNOS yang terinduksi. Menghambat produksi TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, migrasi protein penghambat dan menurunkan regulasi MCP. Namun, <i>curcumin</i> memiliki bioavailabilitas yang buruk.

Fahril and Carolia (2019)	Kunyit (<i>Curcuma domestica</i> Val.) sebagai Terapi Arthritis Gout	Indonesia	Literature review	Mengetahui manfaat kunyit dalam terapi arthritis gout	Kunyit mengandung senyawa aktif utama kurkuminoid yang tersusun atas <i>curcumin</i> , <i>demethoxycurcumin</i> dan <i>bisdemethoxycurcumin</i> . <i>Curcumin</i> dalam kunyit telah banyak diteliti memiliki khasiat sebagai agen antiinflamasi. Kunyit dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada arthritis gout, namun efisiensi dan efektivitasnya masih perlu diteliti lebih lanjut.
Chen, Y. et al. (2019)	<i>Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice</i>	China	Experimental study	Mengetahui pengaruh <i>Curcuma</i> terhadap hiperurisemia dan peradangan ginjal pada tikus hiperurisemia	Pemberian CUR menurunkan kadar asam urat/ <i>uric acid</i> (UA), kreatinin/ <i>creatinin</i> (CRE) dan nitrogen urea darah/ <i>blood urea nitrogen</i> (BUN) dalam serum. Sementara itu, pengobatan dengan CUR secara efektif menghambat kadar <i>xanthine oxidase</i> (XOD) serum dan hati, dan selanjutnya memperbaiki aktivitas enzim antioksidan normal (SOD, GSH-Px), mengurangi akumulasi MDA dalam serum. <i>Curcuma</i> menunjukkan efek antihiperurisemia dan antiinflamasi melalui penekanan aktivasi <i>inflammasome</i> NLRP3 di ginjal dan memberikan bukti untuk mengobati hiperurisemia dan peradangan ginjal terkait.
Zeng, L. et al. (2022)	<i>Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial</i>	China	Systematic Review/Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial	Mengetahui efikasi dan safety dari <i>curcumin</i> dan ekstrak <i>Curcuma longa</i> Linn. dalam terapi arthritis	Ekstrak <i>curcumin</i> dan <i>Curcuma longa</i> Linn. menunjukkan keamanan dalam semua penelitian, tetapi meningkatkan keparahan peradangan dan tingkat nyeri pada pasien arthritis.
Skoczyńska, et al. (2020)	<i>Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review</i>	Polandia	Narrative review	Mengetahui tren pengobatan pada pasien hiperurisemia dan peran hiperurisemia dalam perkembangan penyakit gout, ginjal, kardiovaskular dan lainnya	Pengecekan serum asam urat harus dilakukan secara berkala. Peningkatan kadar asam urat dapat digunakan untuk membantu mengidentifikasi peningkatan risiko terjadinya gout, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hipertensi (HT), sindrom metabolik, <i>cardiovascular disease</i> (CVD) dan <i>chronic kidney disease</i> (CKD). Skrining secara berkala dapat membantu pasien mendapatkan intervensi preventif yang maksimal.

Hasil

Definisi Hiperurisemia

Asam urat atau *arthritis gout* merupakan radang sendi yang paling umum terjadi di seluruh dunia (Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020). Kondisi ini

biasanya terjadi akibat adanya hiperurisemia (peningkatan kadar asam urat serum) yang sudah berlangsung cukup lama (kronik), sehingga menyebabkan terjadinya deposisi atau pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di area persendian dan

menimbulkan respon inflamasi (Bardin and Richette, 2014; Cheng-yuan and Jian-gang, 2023; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2020; Han et al., 2024).

Hiperurisemia merupakan suatu penyakit metabolik akibat adanya ketidakseimbangan antara produksi dan ekskresi dari asam urat (Bardin and Richette, 2014; Jiang et al., 2020; Cheng-yuan and Jian-gang, 2023). Seseorang dikatakan mengalami hiperurisemia apabila kadar asam urat dalam serum darah yang meningkat hingga melewati batas solubilitasnya yaitu sekitar $>6,8$ mg/dl atau >7 mg/dl pada laki-laki, >6 mg/dl pada wanita dan >5.5 mg/dl pada remaja/anak-anak (Cheng-yuan and Jian-gang, 2023; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2020). Hiperurisemia umumnya bersifat multifaktorial dan dipengaruhi oleh genetik dan lingkungan (Amelia et al., 2018), namun utamanya hiperurisemia disebabkan karena adanya ketidakseimbangan antara asupan purin sebagai bahan sintesis asam urat endogen dengan proses ekskresinya, baik melalui ginjal maupun saluran cerna (Zhang et al., 2020; Helget and Mikuls, 2022).

Epidemiologi Hiperurisemia

Prevalensi hiperurisemia dan asam urat di seluruh dunia mengalami peningkatan pesat (Ahn, 2023; Kuwabara et al., 2023; Shaheen, Barrouq and Irshaidat, 2023) yang diikuti dengan peningkatan signifikan dari beban sosio-ekonomi, termasuk biaya pengobatan (Ahn, 2023). Secara global, prevalensi asam urat mencapai angka 1-4% dengan insidensinya yang berada di angka 0.1-0.3% (Han et al., 2024). Berdasarkan beberapa studi epidemiologi sebelumnya, diketahui bahwa peningkatan prevalensi dan insidensi tersebut akan sejalan dengan usia yang bertambah, terutama pada perempuan dan lansia (Li, Zhang and Zeng, 2020; Zhang et al., 2020; Afinogenova, Danve and Neogi, 2022; Han et al., 2024). Untuk hiperurisemia sendiri telah dilaporkan sebagai penyakit metabolik tersering kedua secara global setelah diabetes (Wen et al., 2024).

Data global terkait dengan prevalensi, juga insidensi dari asam urat dan hiperurisemia yang tertera terbilang sulit diperkirakan keakuratannya. Hal tersebut dikarenakan banyaknya data yang kurang lengkap dan juga bervariasi dari masing-masing negara (Li, Zhang and Zeng, 2020). Berdasarkan survei nasional yang dilakukan di Amerika Serikat, diungkapkan bahwa tingkat prevalensi hiperurisemia sangat tinggi yaitu sekitar 20% - 20.2% (Zhang et al., 2020; Wen et al., 2024) dan prevalensi asam urat 3.9% atau sekitar 9.3 juta orang (Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020; Afinogenova, Danve and Neogi, 2022). Di Indonesia, prevalensi asam urat masih terbilang cukup tinggi, yaitu sekitar 6.1% pada laki-laki, sedangkan pada perempuan berkisar di angka 8.5%. (Yuniartika and Astrilian, 2024). Meskipun data yang bervariasi berdasarkan wilayah dan etnisnya

tersebut, namun sebagian besar hasil penelitian tetap mengungkapkan adanya peningkatan terkait dengan data prevalensi dari hiperurisemia (Ahn, 2023).

Sebagian besar hasil studi epidemiologi sebelumnya menunjukkan bahwa prevalensi hiperurisemia di negara maju, umumnya lebih tinggi dibandingkan pada negara berkembang (Amelia et al., 2018; Li, Zhang and Zeng, 2020). Data lain juga menunjukkan bahwa dibandingkan perempuan, hiperurisemia lebih sering dialami oleh laki-laki (Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020; Li, Zhang and Zeng, 2020; Zhang et al., 2020; Han et al., 2024). Hal tersebut diduga karena laki-laki lebih rentan akibat pola makan yang dimilikinya, seperti sering mengonsumsi daging sapi, daging babi, makanan laut bahkan *alcohol* (Han et al., 2024). Meskipun demikian, seiring bertambahnya usia, prevalensinya akan menjadi lebih tinggi pada perempuan yang sudah *menopause* dibandingkan pada laki-laki tua (Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020; Li, Zhang and Zeng, 2020; Han et al., 2024). Kondisi tersebut dikarenakan berkurangnya produksi hormon estrogen pada wanita *menopause* yang menyebabkan penurunan ekskresi asam urat, hingga mengakibatkan kadar asam urat dalam serum darah menjadi tinggi dan meningkatkan risiko terjadinya hiperurisemia (Li, Zhang and Zeng, 2020).

Faktor Risiko Hiperurisemia

Hiperurisemia umumnya bersifat multifaktorial dan dipengaruhi oleh genetik dan lingkungan (Amelia et al., 2018; Kuwabara et al., 2023). Meskipun demikian, diketahui bahwa penyebab utamanya adalah karena adanya ketidakseimbangan antara asupan purin sebagai bahan sintesis asam urat endogen dengan proses ekskresinya, baik melalui ginjal maupun saluran cerna (Zhang et al., 2020; Helget and Mikuls, 2022). Selain itu, hiperurisemia juga dapat disebabkan oleh adanya paparan faktor lingkungan yang mengganggu keseimbangan, baik yang terkait dengan peningkatan konsumsi purin, seperti pola makan (asupan makanan kaya purin) dan alkohol, maupun yang terkait dengan menurunnya ekskresi asam urat seperti penyakit ginjal kronis, keracunan timbal, obesitas, hipertensi dan penggunaan diuretik (Li, Zhang and Zeng, 2020; Helget and Mikuls, 2022).

Secara umum, faktor pemicu asam urat diklasifikasikan menjadi faktor primer, faktor sekunder dan faktor predisposisi (Amelia et al., 2018). Faktor primer merupakan faktor yang tidak bisa dikendalikan yaitu faktor keturunan atau faktor genetik (Amelia et al., 2018; Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020; Li, Zhang and Zeng, 2020). Faktor sekunder adalah faktor yang terkait dengan produksi dan ekskresi asam urat, misalnya faktor pola makan, penggunaan alkohol, penggunaan diuretik dan sebagainya (Amelia et al., 2018; Dehlin,

Jacobsson and Roddy, 2020; Helget and Mikuls, 2022). Faktor predisposisi sendiri merupakan faktor yang mempengaruhi perilaku atau kondisi seseorang meliputi penyakit penyerta, jenis kelamin, usia, iklim dan sebagainya (Amelia *et al.*, 2018; Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020).

Beberapa makanan dengan kandungan purin yang melimpah seperti *seafood*, kelompok kacang kering, daging merah, dada ayam dengan kulit, daging domba, jeroan atau makanan hewani berprotein tinggi, bir, alkohol serta minuman manis dapat menyebabkan terjadinya hiperurisemia melalui peningkatan kadar asam urat serum oleh proses sintesis asam urat (Dehlin, Jacobsson and Roddy, 2020; Li, Zhang and Zeng, 2020; Wen *et al.*, 2024). Faktor lain seperti obesitas, penyakit ginjal kronik, keracunan timbal, penggunaan alkohol dan penggunaan diuretik dapat mengganggu proses dari filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus serta meningkatkan reabsorpsi tubulus sehingga dapat menurunkan ekskresi ginjal yang menyebabkan hiperurisemia (Li, Zhang and Zeng, 2020; Helget and Mikuls, 2022). Dengan demikian, dapat dipahami bahwa hiperurisemia memang memiliki kaitan yang erat dengan berbagai faktor yang ada, meskipun mekanismenya belum diketahui secara menyeluruh (Li, Zhang and Zeng, 2020).

Patofisiologi Hiperurisemia

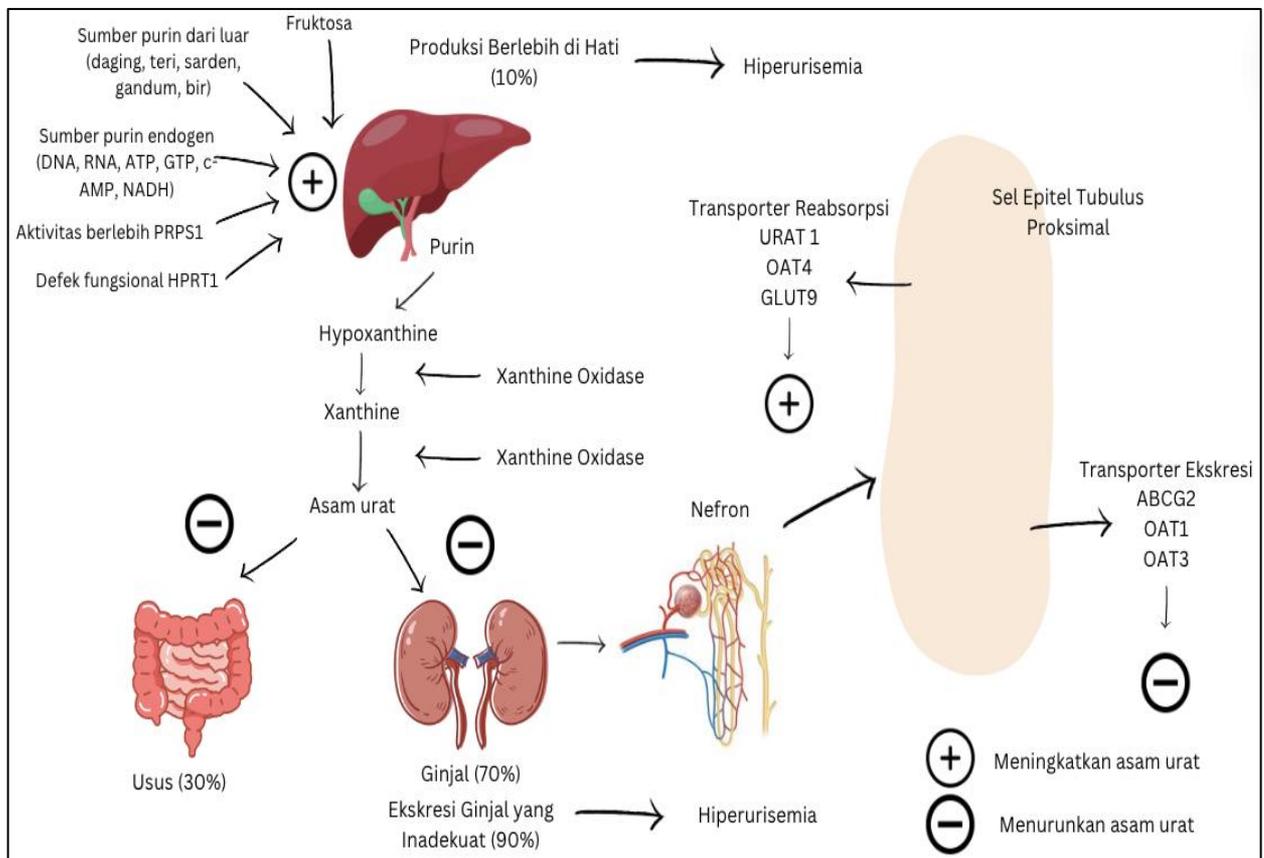
Asam urat merupakan asam lemah yang berasal dari metabolisme purin. Purin dapat berasal dari sumber endogen yaitu yang dihasilkan tubuh melalui proses pemecahan asam nukleat (partikel biologis penting seperti DNA, RNA, ATP, GTP, c-AMP dan NADH) yang mana tiap harinya tubuh akan memproduksi sekitar 500-600 mg asam urat dari purin endogen. Selain itu, purin juga berasal dari *intake* purin dari luar berupa purin yang terkandung dalam makanan (hati dan ginjal hewan, teri dan sarden) yang akan menghasilkan sekitar 100-200 mg asam urat tiap harinya. Makanan kaya fruktosa merupakan sumber tidak langsung dari purin yang mana dengan mengkonsumsinya akan meningkatkan produksi serum asam urat dengan meningkatkan degradasi *adenosine triphosphate* (Skoczyńska *et al.*, 2020).

Terbentuknya asam urat melalui metabolisme purin melibatkan dua enzim penting yaitu *xanthine oxidase* dan *adenosine deaminase* yang mana kedua enzim ini berperan dalam mengkatalisis produksi asam urat (Gliozzi *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2022). Organ dengan konsentrasi *xanthine oxidase* tertinggi adalah hati dikarenakan hati merupakan organ utama dari produksi asam urat. *Xanthine oxidase* juga berada pada organ lain seperti usus, ginjal, paru, hati, otak, otot dan pembuluh darah (Skoczyńska *et al.*, 2020). *Xanthine oxidase* akan membantu pembentukan asam urat dengan

mengkatalisis oksidasi hipoxantin menjadi *xanthine* (Gliozzi *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2020). Selain itu, *xanthine oxidase* juga mengubah makanan yang kaya akan purin seperti *seafood*, telur, produk kedelai, gandum dan makanan tinggi gula menjadi asam urat melalui proses katabolisme purin (Jiang *et al.*, 2020).

Di sisi lain, enzim *adenosine deaminase* berperan dalam mengkatalisis konversi dari *adenosine* menjadi *inosine* yang kemudian akan dikatalisis menjadi *hypoxanthine* dan *xanthine* yang akhirnya akan diubah *xanthine oxidase* menjadi asam urat (Jiang *et al.*, 2020). Selain kedua enzim tersebut, metabolisme asam urat juga melibatkan *phosphoribosyl pyrophosphate amino-transferase* (PRPPAT), *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase* (HGPRT) dan *phosphoribosyl pyrophosphate synthetase* (PRPS) (Cheng-yuan and Jian-gang, 2023).

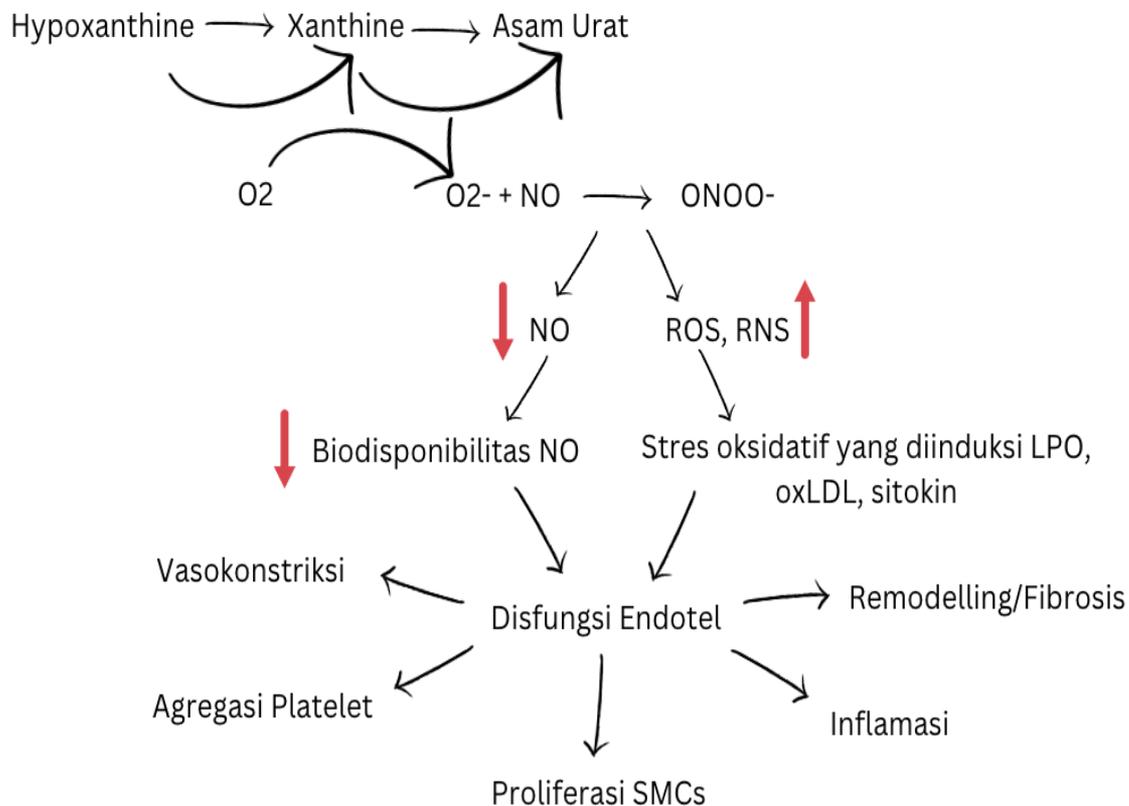
Organ utama dalam tubuh yang berperan dalam mempertahankan keseimbangan metabolisme asam urat adalah ginjal (Skoczyńska *et al.*, 2020). Dalam proses metabolismenya, asam urat akan dieliminasi melalui ginjal dan usus yang mana proses di ginjal melibatkan reabsorpsi dan sekresi (Jiang *et al.*, 2020). Ginjal mengeliminasi sekitar 2/3 dari asam urat yang diproduksi tiap harinya dan sisa 1/3 nya dikeluarkan melalui traktus digestivus. Namun, sekitar 90% yang telah disaring di ginjal akan direabsorpsi di tubulus proksimal akibat asam urat juga memiliki fungsi fisiologis (Gliozzi *et al.*, 2016; Skoczyńska *et al.*, 2020). Metabolisme asam urat memerlukan beberapa transporter untuk membantunya seperti *organic anion transporter 4* (OAT4), *glucose transporter 9* (GLUT 9) dan *urate transporter 1* (URAT 1) yang berperan dalam meregulasi reabsorpsi asam urat, yang fungsinya dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti genetik, obat, peningkatan konsentrasi *serum lead*, laktat atau keton (Jiang *et al.*, 2020; Skoczyńska *et al.*, 2020). Sedangkan transporter yang berperan dalam meregulasi ekskresi dari asam urat di ginjal terdiri atas *organic anion transporter 3* (OAT3), *adenosine triphosphate-binding transporter protein G superfamily member 2* (ABCG2) dan *organic anion transporter 1* (OAT1) (Jiang *et al.*, 2020; Cheng-yuan and Jian-gang, 2023). Apabila terjadi masalah dalam metabolisme asam urat, baik melalui peningkatan produksi maupun penurunan ekskresi dapat menimbulkan terjadinya hiperurisemia. Namun, pada dasarnya sebagian besar dari kasus hiperurisemia pada dasarnya terjadi akibat adanya masalah dalam ekskresi asam urat yang mengakibatkan kadarnya dalam tubuh meningkat, sedangkan terjadinya hiperurisemia akibat peningkatan produksi hanya terjadi pada sejumlah kecil kasus (Gliozzi *et al.*, 2016; Skoczyńska *et al.*, 2020).



Gambar 2. Patofisiologi Hiperurisemia (Dimodifikasi dari Cheng-yuan and Jian-gang, 2023; Skoczyńska et al., 2020)

Asam urat pada dasarnya memiliki fungsi antioksidan dan prooksidan. Sebagai antioksidan, asam urat berfungsi dalam melindungi membran lipid eritrosit dari kerusakan oksidatif dan melindungi neuron dari demielinasi dengan menghambat *peroxynitrite*. Selain itu, dalam jumlah yang tepat, asam urat dapat memberikan manfaat karena dapat mengkelat logam dan membersihkan radikal oksigen (Gliozzi et al., 2016; Jiang et al., 2020; Skoczyńska et al., 2020). Namun, apabila kadarnya di dalam tubuh terlalu tinggi dapat mengakibatkan kerugian dikarenakan asam urat juga bersifat prooksidan. Aktivitas prooksidan dari asam urat dapat menyebabkan kerusakan endotel yang mengarah pada terjadinya hipertensi dan gangguan kardiovaskuler dikarenakan selain menghasilkan asam urat, *xanthine oxidase* juga menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan *superoxide* yang dapat bereaksi cepat dengan *nitric oxide* (NO) untuk membentuk *cytotoxic*

oxidant peroxynitrite (ONOO-) yang mana produksinya akan mengurangi level dari *nitric oxide* yang menyebabkan disfungsi endotel, aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler. Selain itu, aktivitas prooksidan asam urat dapat mengakibatkan terjadinya oksidasi lemak sehingga terjadi ketidakseimbangan oksidatif dalam jaringan lemak yang dapat meningkatkan risiko dari sindrom metabolik dan resistensi insulin, mengakibatkan terjadinya iskemia ginjal karena penurunan level *nitric oxide* dan peningkatan vasokonstriksi lokal (Gliozzi et al., 2016; Jiang et al., 2020; Skoczyńska et al., 2020). Peningkatan dari asam urat sendiri meskipun asimtomatis dapat meningkatkan risiko penyakit seperti dislipidemia, sindrom metabolik, hipertensi, obesitas, penyakit kardiovaskuler, diabetes melitus tipe 2 maupun penyakit ginjal kronis (Skoczyńska et al., 2020).



Gambar 3. Asam Urat Menginduksi Disfungsi Endotel dan Meningkatkan Resiko Penyakit Kardiovaskuler (Dimodifikasi dari Gliozzi *et al.*, 2016)

Tatalaksana Hiperurisemia

Pada saat ini, fokus tatalaksana dari hiperurisemia adalah dengan memodulasi aktivitas dari enzim utama yang berperan dalam metabolisme dan ekskresi dari asam urat yaitu *xanthine oxidase* dan URAT1 yang dibedakan menjadi dua kelas obat yaitu obat *uricostatic* (*allopurinol*, *febuxostat*) yang akan mengurangi produksi asam urat dengan secara kompetitif menghambat *xanthine oxidase* dan obat *uricosuric* (*sulphinpyrazone*, *probenecid* dan *benzbromarone*) yang akan menghambat reabsorpsi asam urat di tubulus ginjal sehingga meningkatkan ekskresi asam urat melalui urin (Gliozzi *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2020).

Obat yang biasanya digunakan dalam mengatasi hiperurisemia adalah *allopurinol* yang merupakan *xanthine oxidase inhibitor* yang selektif terhadap purin dengan dosis inisial yaitu 100 mg/hari.

Meskipun begitu, obat ini sebaiknya tidak digunakan oleh pasien dengan alel HLA-B*5801 karena memiliki risiko lebih tinggi mengalami *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome*. Efek samping lainnya akibat mengkonsumsi *allopurinol* adalah epidermolisis toksik, pruritus, ruam, sitopenia, diare dan *Stevens-Johnson syndrome*. Pasien insufisiensi ginjal dapat mengalami gagal ginjal apabila menggunakan *allopurinol* pada dosis standar. *Renal clearance* dari *oxypurinol* yang merupakan metabolit utama dari *allopurinol* setara dengan *creatinine clearance*. Oleh karenanya, pada pasien dengan insufisiensi ginjal, penggunaan *allopurinol* harus dengan pengurangan dosis dengan dosis inisial sebesar 50 mg/hari untuk mencegah toksisitas yang mengancam nyawa (Gliozzi *et al.*, 2016; Skoczyńska *et al.*, 2020).

El-Saadony *et al.*, 2023). Pencegahan hiperurisemia dapat dilakukan dengan pemberian ramuan obat dari tumbuhan seperti kunyit yang mana efek antiinflamasi bermanfaat bagi penderita hiperurisemia (Lusiana *et al.*, 2021). Penelitian lain yang dilakukan menunjukkan bahwa pemberian terapi tradisional salah satunya dengan pemberian kunyit berhasil menurunkan kadar asam urat pada pasien hiperurisemia (Manangin, Sibua and Langingi, 2020). Kunyit merupakan tanaman yang aman untuk dikonsumsi (El-Saadony *et al.*, 2023). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kunyit aman digunakan dalam jangka waktu lebih dari 8 minggu (Fahryl and Carolia, 2019). Tanaman obat ini termasuk mudah didapat dan ekonomis sehingga banyak dimanfaatkan oleh masyarakat dalam kehidupan sehari-hari (Fahryl and Carolia, 2019; Zhang *et al.*, 2022).

Mekanisme Kerja Senyawa Aktif *Curcuma longa/Curcuma domestica Val.*

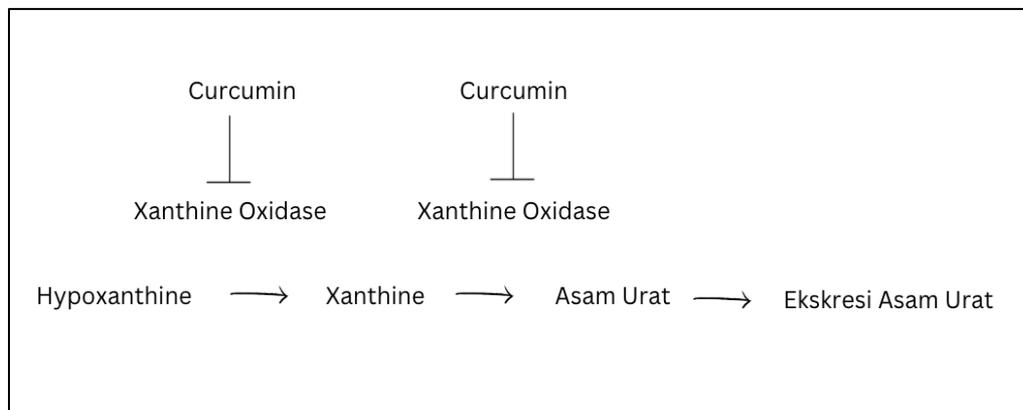
Terdapat berbagai macam kandungan senyawa aktif dalam kunyit (*Curcuma longa Linn./Curcuma domestica Val.*) yang memiliki berbagai fungsi dan mekanisme kerja. Salah satunya adalah *curcumin* dengan struktur polifenolnya yang efektif berperan dalam memodulasi target molekular yang terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit (Kocaadam and Şanlıer, 2017). Kadar asam urat dalam darah yang meningkat akan mengakibatkan terjadinya pembentukan kristal monosodium urat yang akan terdeposisi dalam sendi. Hal ini mengakibatkan munculnya reaksi inflamasi dan nyeri di area sendi. Pada pengobatan hiperurisemia, *curcumin* digunakan sebagai agen antiinflamasi dan antioksidan (Xu, Lu and Gao, 2021). Dalam suatu literatur disebutkan bahwa *curcumin* berperan dalam mengurangi inflamasi tersebut dengan menghambat degradasi IkBa, mengaktifkan jalur pensinyalan NF-kB dan gen inflamasi di bagian hilir NF-kB pada *monosodium urate-stimulated THP1-derived macrophages* (Zeng *et al.*, 2022). Pada dasarnya, terdapat beberapa mekanisme yang digunakan oleh senyawa aktif kunyit dalam mengobati hiperurisemia dan komplikasinya.

- Menghambat Aktivitas *Xanthine Oxidase* dan *NLRP3 Inflammasome*
NLRP3 (NLR family pyrin domain containing3) inflammasome merupakan suatu sinyal bahaya akan inflamasi yang memainkan peranan penting dalam patogenesis inflamasi ginjal. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa asam urat dan kristal monosodium urat dapat mengaktifkan

sinyal ini yang kemudian memediasi sekresi dari IL-1B yang kemudian menginduksi sistem imun bawaan. *NLRP3 inflammasome* juga dapat diaktivasi oleh stres oksidatif. Saat terjadi stres oksidatif, enzim oksidatif dapat meningkatkan kadar *reactive oxygen species* yang kemudian akan mengaktifkan *NLRP3* dan *caspase1* yang akan mengakibatkan terjadinya *pyroptosis* dan peningkatan kadar IL-1B. Sehingga, menghambat aktivasi dari *NLRP3 inflammasome* dan mengurangi stres oksidatif merupakan suatu strategi potensial untuk menghambat inflamasi ginjal akibat hiperurisemia. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *curcumin* berhasil mengurangi inflamasi dengan menghambat aktivasi *NLRP3-dependent caspase1* dan menurunkan sekresi IL-1B.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Chen *et al.* pada tahun 2019, didapatkan hasil bahwa *curcumin* memberikan efek neuroprotektif dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Penelitian yang dilakukan juga menunjukkan bahwa *curcumin* berhasil mengurangi BUN dan kreatinin. Selain itu, pemberian *curcumin* pada hewan coba mencit menunjukkan bahwa *curcumin* dapat menghambat aktivitas *xanthine oxidase* pada serum dan hati sehingga dapat menurunkan kadar asam urat dengan mencegah produksinya (Chen *et al.*, 2019).

Selain *xanthine oxidase*, *curcumin* juga menyebabkan penurunan *urate transporter 1 (URAT1)* (Zeng *et al.*, 2022). *URAT1* merupakan transporter pada tubulus proksimal ginjal yang berperan dalam reabsorpsi dan menjaga homeostasis asam urat dalam darah (Li *et al.*, 2019; Xu, Lu and Gao, 2021). Hasil yang didapatkan juga menunjukkan bahwa *curcumin* berhasil mengurangi stres oksidatif dan menghambat ekspresi dari sitokin pro-inflamasi IL-18 dan IL-1B yang mana hal ini mengindikasikan bahwa *curcumin* dapat meregulasi jalur pensinyalan *NLRP3 inflammasome* sehingga dapat mengatasi kerusakan ginjal akibat hiperurisemia. Hasil yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa *curcumin* merupakan salah satu agen potensial dalam mengatasi hiperurisemia dan komplikasinya (Chen *et al.*, 2019; Zeng *et al.*, 2022).



Gambar 5. Mekanisme Aksi *Curcumin* dalam Menurunkan Asam Urat

- Menargetkan *Protein Processing* di Retikulum Endoplasma

Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kunyit memiliki senyawa aktif lain seperti *stigmasterol*, *campesterol* dan *bisacumol*. *Bisacumol* merupakan *sesquiterpenoid* yang memiliki aktivitas antimikroba, antiinflamasi, *neuroprotective*, antikanker, antiviral dan antitrombosis yang kuat. *Campesterol* memiliki aktivitas antiinflamasi, *antiangiogenic*, antikanker, antioksidan dan menurunkan kolesterol. *Campesterol* juga dapat menurunkan akumulasi fosfolipid proinflamasi pada usus dan mencegah influks dari *mucosal myeloperoxidase-positive (MPO) cells* sehingga mencegah inflamasi. *Stigmasterol* dapat menekan ekspresi mediator proinflamasi seperti IL-1B, TNF α , IL-6, iNOS dan COX-2 dan meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi (IL-10) dengan menurunkan ekspresi dari NF-kBp65 (menghambat aktivasi p-IKB-a) dan p38MAPK.

Retikulum endoplasma merupakan organel subseluler yang mana pada organel ini protein akan dilipat dengan bantuan *luminal chaperones*. Terjadinya akumulasi dari *misfolded protein* pada retikulum endoplasma dapat menyebabkan stres pada retikulum endoplasma dan mengaktifasi jalur yang disebut dengan *unfolded protein response (UPR)*. Studi menunjukkan bahwa tophi yang merupakan komplikasi dari hiperurisemia dapat menyebabkan diferensiasi osteoklas dan proliferasinya melalui mekanisme yang berkaitan dengan stres retikulum endoplasma. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa komponen aktif dari kunyit tersebut berpotensi untuk mengatasi komplikasi hiperurisemia dengan menargetkan *protein*

processing di retikulum endoplasma melalui HSPA1B, HSP90AB1 dan STUB1 (Zhang *et al.*, 2022).

- Nefroprotektif dengan Memodulasi Mikrobiota Usus

Teori *gut-kidney axis* menunjukkan bahwa terganggunya fungsi ginjal akan menyebabkan disbiosis flora usus. Di sisi lain, terganggunya mikroflora usus akan menyebabkan translokasi dari endotoksin dan metabolit bakteri dari usus ke sirkulasi sistemik dengan mengganggu *barrier mukosa usus* dan menginduksi inflamasi sistemik sehingga memperparah kerusakan ginjal. Oleh karenanya, flora usus sangat berkaitan dengan penyakit ginjal dan regulasi dari mikrobiota usus menjanjikan strategi untuk mencegah dan mengatasi penyakit ginjal akibat hiperurisemia yang terjadi melalui inflamasi, disfungsi endotel, stres oksidatif, disfungsi mitokondria dan aktivasi *renin-angiotensin system*. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa *curcumin* mampu meregulasi flora usus dan meningkatkan fungsi *barrier intestinal* pada berbagai penyakit seperti diabetes. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa *curcumin* berhasil menurunkan level dari toksin uremia, mengatasi inflamasi dan fibrosis di ginjal dengan meregulasi struktur flora usus dan meningkatkan permeabilitas usus karena membantu meningkatkan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Ruminococcaceae* dan menurunkan bakteri patogen seperti *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* dan *Escherichia-Shigella*. Hal ini menunjukkan bahwa *curcumin* memiliki efek protektif terhadap ginjal individu dengan hiperurisemia (Xu *et al.*, 2021).

Penelitian-penelitian yang dilakukan tersebut menunjukkan bahwa senyawa-senyawa aktif yang dimiliki oleh kunyit memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai terapi hiperurisemia dan komplikasinya. Meskipun begitu, *curcumin* memiliki suatu kelemahan utama jika dikembangkan sebagai obat yaitu bioavailabilitasnya yang buruk sehingga penyerapannya dalam saluran pencernaan terbatas dan membatasi efek terapeutiknya (Nasser, 2020). Hal ini dikarenakan *curcumin* memiliki struktur *tautomeric*, berat molekul yang tinggi, termasuk dalam kelompok aromatik dan bersifat sangat hidrofobik sehingga sulit diserap oleh epitel gastrointestinal. Selain itu, *curcumin* memiliki waktu paruh yang singkat sehingga menambah alasan buruknya bioavailabilitasnya. Oleh karena itu, terdapat beberapa teknik penghantaran yang telah dikembangkan untuk mengatasi hal tersebut. Teknik penghantaran tersebut meliputi *adjuvant*, nanopartikel, liposom dan *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) sehingga dapat memberikan efek terapeutik (El-Saadony *et al.*, 2023). Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa pemberian *curcumin* dalam bentuk *nanoparticle* berhasil menurunkan kadar asam urat pada mencit yang mana partikel-partikel nano dari *curcumin* berhasil menembus *barrier intestinal* dengan baik (Kiyani *et al.*, 2019).

Kunyit merupakan salah satu jenis *ethnomedicine* yang banyak digunakan oleh suku Sasak di Lombok. Hal ini diketahui melalui tertulisnya kunyit di dalam naskah Lontar Usada milik suku Sasak. Meskipun begitu, berdasarkan naskah tersebut, penggunaan kunyit tidak ditujukan untuk mengatasi hiperurisemia (Yamin *et al.*, 2018). Di sisi lain, penelitian-penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kunyit sangat bermanfaat dalam menurunkan asam urat. Selain itu, orang Cina dilaporkan banyak menggunakan kunyit sebagai tanaman obat dalam menurunkan asam urat (Yang *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022). Mengingat prevalensi dari kasus hiperurisemia di Nusa Tenggara Barat (NTB) yang cukup tinggi yaitu sekitar 11.9% (Wiguna, Wardani and Muqarrob, 2024), bukti-bukti ilmiah yang menunjukkan manfaat dari kunyit dalam menurunkan asam urat dan juga keunggulan dari kunyit sebagai tanaman obat yang ekonomis dan mudah didapat, diperlukan penelitian lebih lanjut terkait dengan pengembangan senyawa aktif yang dimiliki kunyit sebagai obat untuk mengatasi hiperurisemia dan komplikasinya.

Rekomendasi Dosis dan Efek Samping *Curcumin*

Meskipun memiliki banyak manfaat, *curcumin* berpotensi menimbulkan risiko bagi kesehatan manusia. Efek samping dapat muncul pada kondisi tertentu seperti penggunaan *curcumin* dengan dosis berlebih (El-Saadony *et al.*, 2023). Nilai asupan harian atau *Allowable*

Daily Intake (ADI) dari *curcumin* adalah 0-3 mg/kg berat badan. Nilai tersebut merupakan rekomendasi dari JECFA (*The Joint Nations and World Health Organization Expert Committee on Food Additives*) dan EFSA (*European Food Safety Authority*), nilai (Hewlings and Kalman, 2017). Efek samping seperti diare, muntah, demam, sakit kepala, tinja berwarna kuning dan peningkatan alkali fosfatase dalam darah serta *dehydrogenase* laktat ditemukan pada individu yang menerima dosis *curcumin* dengan rentang 0,45 sampai dengan 12 gram (El-Saadony *et al.*, 2023). Akan tetapi, pada literatur lain disebutkan bahwa asupan *curcumin* hingga 12 g/hari terbukti tidak menimbulkan efek berbahaya pada individu. Beberapa kekhawatiran tentang hubungan penggunaan *curcumin* dengan kesehatan membutuhkan penelitian lebih lanjut kedepannya (Kocaadam and Şanlıer, 2017).

Kesimpulan

Kunyit atau dengan nama latin *Curcuma domestica* Val./*Curcuma longa* Linn. merupakan salah satu tanaman herbal yang tumbuh subur di daerah Nusa Tenggara Barat (NTB) dan memiliki senyawa aktif yang berpotensi dikembangkan sebagai obat dalam mengatasi hiperurisemia dan komplikasinya. *Curcumin* yang terkandung pada kunyit dapat mengurangi kadar asam urat pada penderita hiperurisemia dengan mekanisme menghambat suatu enzim yaitu *xanthine oxidase*. Enzim ini berperan pada produksi asam urat dan menurunkan ekspresi protein transpor membran URAT1 yang berperan dalam reabsorpsi asam urat. *Curcumin* juga dapat menurunkan respon inflamasi akibat kristal MSU. Mengingat masing adanya *gap* dalam pengobatan utama hiperurisemia saat ini yaitu adanya resiko efek samping yang berbahaya dan juga mengingat potensi senyawa aktif yang dimiliki kunyit, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendukung pengembangan obat dari senyawa aktif yang dimiliki kunyit untuk mengatasi hiperurisemia dan komplikasinya.

Daftar Pustaka

- Adeleye, O. A. et al. (2021) 'Ethnomedicinal herbs in African traditional medicine with potential activity for the prevention, treatment, and management of coronavirus disease 2019', *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(72), pp. 1-14. doi: 10.1186/s43094-021-00223-5.
- Afinogenova, Y., Danve, A. and Neogi, T. (2022) 'Update on gout management: what is old and what is new', *Current Opinion in Rheumatology*, 34(2), pp. 118-124. doi: 10.1097/BOR.0000000000000861.
- Ahn, J. K. (2023) 'Epidemiology and treatment-related

- concerns of gout and hyperuricemia in Korean', *Journal of Rheumatic Diseases*, 30(2), pp. 88-98. doi: 10.4078/jrd.2022.0001.
- Alotaibi, T., Bjazevic, J., Kim, R., Gryn, S., Sultan, N., Dresser, G. and Razvi, H. (2024). Allopurinol hypersensitivity syndrome. *Canadian Urological Association Journal*, [online] 18(5), pp.E167-E172. doi:<https://doi.org/10.5489/cuaj.8685>.
- Amelia, R. et al. (2018) 'Health status of elderly based on daily activities living, cholesterol and uric acid profile in Medan city', *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1), pp. 105-112. doi: 10.1088/1755-1315/125/1/012175.
- Anggraini, D. (2022). Aspek Klinis Hiperurisemia. [Online] Scientific Journal. Available At: <Http://Journal.Scientic.Id/Index.Php/Scienc/Issue/View/4> [Accessed 23 Jun. 2024].
- Bardin, T. and Richette, P. (2014) 'Definition of hyperuricemia and gouty conditions', *Current Opinion in Rheumatology*, 26(2), pp. 186-191. doi: 10.1097/BOR.000000000000028.
- Benjamin, O., Goyal, A. And Lappin, S.L. (2022). Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). [Online] Pubmed. Available At: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507863/>.
- Chen, Y. et al. (2019) 'Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 118(109195), pp. 1-7. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109195.
- Cheng-yuan, W. and Jian-gang, D. (2023) 'Research progress on the prevention and treatment of hyperuricemia by medicinal and edible plants and its bioactive components', *Frontiers in Nutrition*, 10(1186161), pp. 1-14. doi: 10.3389/fnut.2023.1186161.
- Dehlin, M., Jacobsson, L. and Roddy, E. (2020) 'Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors', *Nature Reviews Rheumatology*, 16(7), pp. 380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1.
- El-Saadony, M. T. et al. (2023) 'Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health: Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review', *Frontiers in Nutrition*, 9(1040259), pp. 1-34. doi: 10.3389/fnut.2022.1040259.
- Fahryl, N. and Carolia, N. (2019) 'Kunyit (*Curcuma domestica* Val) sebagai Terapi Arthritis Gout', *Majority*, 8(1), pp. 251-255.
- George, C. And Minter, D.A. (2019). Hyperuricemia. [Online] Nih.Gov. Available At: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>.
- Gliozzi, M. et al. (2016) 'The treatment of hyperuricemia', *International Journal of Cardiology*, 213, pp. 23-27. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.087.
- Han, T. et al. (2024) 'Epidemiology of gout - Global burden of disease research from 1990 to 2019 and future trend predictions', *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 15. doi: 10.1177/20420188241227295.
- Helget, L. N. and Mikuls, T. R. (2022) 'Environmental Triggers of Hyperuricemia and Gout', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 48(4), pp. 891-906. doi: 10.1016/j.rdc.2022.06.009.
- Hewlings, S. and Kalman, D. (2017) 'Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health', *Foods*, 6(10), p. 92. Available at: <https://doi.org/10.3390/foods6100092>.
- Jiang, L. L. et al. (2020) 'Bioactive compounds from plant-based functional foods: A promising choice for the prevention and management of hyperuricemia', *Foods*, 9(973), pp. 1-24. doi: 10.3390/foods9080973.
- Kiyani, M. M. et al. (2019) 'Evaluation of turmeric nanoparticles as Anti-Gout agent: Modernization of a traditional drug', *Medicina*, 55(1), pp. 1-11. doi: 10.3390/medicina55010010.
- Kocaadam, B. and Şanlıer, N. (2017) 'Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), pp. 2889-2895. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>.
- Kuwabara, M. et al. (2023) 'Exploring the Multifaceted Nexus of Uric Acid and Health: A Review of Recent Studies on Diverse Diseases', pp. 1-25.
- Li, L., Zhang, Y. and Zeng, C. (2020) 'Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia', *American Journal of Translational Research*, 12(7), pp. 3167-3181.
- Li, X. et al. (2019) 'Urate Transporter URAT1 in Hyperuricemia: New Insights from Hyperuricemic Models', 49(6).
- Lusiana, E. et al. (2021) 'Medicinal Plants in the Prevention of Gout Arthritis', *Conferences of Medical Sciences Dies Natalis Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya*, 3(1), pp. 139-142. doi: 10.32539/confmednatisunsri.v3i1.82.
- Manangin, N., Sibua, S. and Langingi, A. R. C. (2020) 'Pengaruh Pemberian Terapi Tradisional Terhadap Kadar Asam Urat Lansia di Desa

- Lolak Kabupaten Bolaang Mongondow', *IKTGM Journal*, 3(1), pp. 1-13.
- Nasser, G. A. (2020) 'Kunyit sebagai agen anti inflamasi', *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), pp. 147-158. doi: 10.30604/well.79212020.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2020) Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. Available at: https://reumatologi.or.id/wp-content/uploads/2020/10/Rekomendasi_GOUT_final.pdf.
- Scavone, C., Di Mauro, C., Ruggiero, R., Bernardi, F.F., Trama, U., Aiezza, M.L., Rafaniello, C. and Capuano, A. (2019). Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions Associated with Allopurinol: An Analysis of Spontaneous Reporting System in Southern Italy. *Drugs - Real World Outcomes*, 7(1), pp.41-51. doi:<https://doi.org/10.1007/s40801-019-00174-7>.
- Shaheen, S. A., Barrouq, D. M. S. and Irshaidat, T. (2023) 'An Up-to-date Systematic Review on Real-world Evidence for the Management of Asymptomatic Hyperuricemia', *The Journal of Medical Research*, 9(4), pp. 96-103. doi: 10.31254/jmr.2023.9407.
- Skoczyska, M. et al. (2020) 'Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review', *Reumatologia*, 58(5), pp. 312-323. doi: 10.5114/reum.2020.100140.
- Suprihatin, T. et al. (2020) 'Buletin Anatomi dan Fisiologi Volume 5 Nomor 1 Februari 2020 Senyawa pada Serbuk Rimpang Kunyit (Curcuma longa L .) yang Berpotensi sebagai Antioksidan', *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 5(1), pp. 35-42.
- Wen, Z. Y. et al. (2024) 'Dietary pattern and risk of hyperuricemia: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies', *Frontiers in Nutrition*, 11(February), pp. 1-12. doi: 10.3389/fnut.2024.1218912.
- Wiguna, R. I., Wardani, L. and Muqarrobin, A. (2024) 'Intervensi Keperawatan Berbasis Komplementer Pada Pasien yang Mengalami Nyeri Asam Urat: Studi Kasus', *Professional Health Journal*, 5(1sp PDP), pp. 369-376. doi: 10.54832/phj.v5i1sp.677.
- Xu, L., Lu, L.L. and Gao, J.D. (2021) 'Traditional Chinese Herbal Medicine Plays a Role in the Liver, Kidney, and Intestine to Ameliorate Hyperuricemia according to Experimental Studies', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Edited by S.-C. Lin, 2021, pp. 1-13. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/4618352>.
- Xu, X. et al. (2021) 'Curcumin modulates gut microbiota and improves renal function in rats with uric acid nephropathy', *Renal Failure*, 43(1), pp. 1063-1075. doi: 10.1080/0886022X.2021.1944875.
- Yamin, M. et al. (2018) 'Pengobatan dan Obat Tradisional Suku Sasak Di Lombok', *Jurnal Biologi Tropis*, 18(1), p. 1. doi: 10.29303/jbt.v18i1.463.
- Yang, L. et al. (2022) 'Traditional Chinese herbs and natural products in hyperuricemia-induced chronic kidney disease', *Frontiers in Pharmacology*, 13(971032), pp. 1-10. doi: 10.3389/fphar.2022.971032.
- Yuniartika, W. and Astrilian, T. (2024) 'Penyuluhan kesehatan masyarakat: Penatalaksanaan perawatan penderita asam urat menggunakan media booklet', *Holistik Jurnal Kesehatan*, 18(1), pp. 18-25.
- Zeng, L. et al. (2022) 'Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial', *Frontiers in Immunology*, 13(891822), pp. 1-20. doi: 10.3389/fimmu.2022.891822.
- Zhang, H. et al. (2022) 'Treatment of Gout with TCM Using Turmeric and Corn Silk: A Concise Review Article and Pharmacology Network Analysis', *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(3143733), pp. 1-18. doi: 10.1155/2022/3143733.
- Zhang, C. et al. (2020) 'Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 131(August), p. 110795. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110795.