

Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Kulit Melinjo terhadap Ekspresi Gen *Alanine Aminotransferase 1* Hepar pada Kondisi Hiperurisemia

Cindy Mentari¹, Yetty Machrina²

¹Biomedical of Sciences, Postgraduate School, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, dr. Mansyur Street No.5 Kampus USU, Medan, 20155, Indonesia

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, dr. Mansyur Street No.5 Kampus USU, Medan, 20155, Indonesia

*Corresponding author : yetty@usu.ac.id

Abstrak

Hiperurisemia dapat menginduksi disfungsi pertukaran natrium dan kalsium dalam mitokondria yang akan menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Stres oksidatif berperan dalam penuaan, kerusakan DNA, oksidasi, produksi sitokin inflamasi, dan apoptosis sel. Metabolisme asam urat dikatalisis oleh xantine oxidase (XO) menghasilkan *hydrogen peroxide* (H₂O₂) yang dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut pada hepar. *Alanine aminotransferase* (ALT) dikodekan oleh gen ALT1/GPT yang diekspresikan oleh sel endotel, Kuffer dan hepatosit. Overekspresi gen ALT1 berkontribusi dalam meningkatkan kadar enzim ALT sebagai marker yang sensitif dan spesifik adanya injuri atau kerusakan hepar. Tujuan menilai efek hepatoprotektor ekstrak etanol kulit melinjo terhadap ekspresi gen *alanine aminotransferase 1* hepar pada kondisi hiperurisemia. Metode penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan dengan metode telaah literature. Data dan informasi dikumpulkan dari beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya. Hasil ekstrak etanol kulit melinjo mengandung flavonoid sebagai antioksidan, efek hepatoprotektor ekstrak etanol kulit melinjo terbukti dengan menurunkan stress oksidatif dan biomarker inflamasi melalui mekanisme inhibitor terhadap pembentukan XO dan *adenosine deaminase* (ADA) sehingga menyebabkan penurunan kadar dari asam urat dan melalui penghambatan terhadap terbentuknya XO akan menyebabkan pembentukan ROS menjadi terhambat sehingga kerusakan hepar dapat diminimalisir dan tidak terjadi overekspresi gen ALT1 pada hepar. Kesimpulan kandungan flavonoid pada ekstrak kulit melinjo terbukti berpotensi sebagai hepatoprotektor, dengan meminimalisir kadar enzim ALT akibat tidak terjadinya peningkatan ekspresi gen ALT1, flavonoid dapat memodulasi ROS dan reaksi inflamasi sehingga hepar lebih terproteksi dari kerusakan akibat keadaan hiperurisemia.

Kata kunci : *reactive oxygen species* (ROS); xantine oxidase (XO); *stres oksidatif*; hepar; metabolisme asam urat

Hepatoprotector Effect Of Melinjo Skin Ethanol Extract on Hepar Expression of Alanine Aminotransferase 1 Gene in Hyperuricemia Conditions

Abstract

Hyperuricemia can induce dysfunctional exchange of sodium and calcium in mitochondria which will lead to the production of reactive oxygen species (ROS). Oxidative stress plays a role in aging, DNA damage, oxidation, production of inflammatory cytokines, and cell apoptosis. Uric acid metabolism is catalyzed by xantine oxidase (XO) to produce hydrogen peroxide (H₂O₂) which can cause scar tissue to form in the liver. Alanine aminotransferase (ALT) is encoded by the ALT1/GPT gene which is expressed by endothelial cells, Kuffers and hepatocytes. Overexpression of the ALT1 gene contributes to increasing levels of the ALT enzyme as a sensitive and specific marker of liver injury or damage. The aim of assessing the hepatoprotector effect of the ethanol extract of melinjo rind on hepatic alanine aminotransferase 1 gene expression in hyperuricemia conditions. This research method is a descriptive research conducted using the literature review method. Data and information were collected from several previous studies. Results The ethanol extract of melinjo peel contains flavonoids as antioxidants, the hepatoprotector effect of the ethanol extract of melinjo peel is proven by reducing oxidative stress and inflammatory biomarkers through an inhibitory mechanism for the formation of XO and adenosine deaminase (ADA) thereby causing a decrease in uric acid levels and through inhibition of the formation of XO. causing the formation of ROS to be inhibited so that liver damage can be minimized and there is no

overexpression of the ALT1 gene in the liver. In conclusion, the content of flavonoids in melinjo peel extract has proven potential as a hepatoprotector, by minimizing ALT enzyme levels due to the absence of an increase in ALT1 gene expression, flavonoids can modulate ROS and inflammatory reactions so that the liver is more protected from damage due to hyperuricemia.

Keywords: reactive oxygen species (ROS); xanthine oxidase (XO); oxidative stress; liver; uric acid metabolism

Pendahuluan

Global Burden of Disease (GBD) menyatakan bahwa 1-2% populasi dunia mengalami hiperurisemia. Data prevalensi hiperurisemia berbasis populasi dari 24 negara menyebutkan hiperurisemia relatif lebih umum ditemukan di wilayah Asia dengan presentase tertinggi terjadi di Taiwan sebesar 52% diikuti oleh Cina dan Filipina sebesar 25%, serta Indonesia sebesar 18% (1). Mekanisme endogen pembentukan asam urat terjadi secara kontinyu dari metabolisme asam ribonukleat nukleus kemudian oleh enzim *xanthine oxidase* (XO) yang dihasilkan oleh hepar diubah menjadi hipoxantin, xantin dan asam urat (2). Faktor risiko seperti usia, jenis kelamin, peningkatan tekanan darah, indeks massa tubuh (IMT), dislipidemia, konsumsi alkohol, asupan daging dan makanan laut yang berlebihan dapat memicu peningkatan kadar asam urat (3,4). Selain itu, asupan fruktosa juga dapat menginduksi patogenesis hiperurisemia (5). Enzim XO membantu katalisis sintesis asam urat dan sangat aktif bekerja di hepar, intestinum dan renal. XO secara signifikan menghasilkan *hydrogen peroxide* (H₂O₂) yang dapat menyebabkan terbentuknya jaringan parut pada struktur hepar (6). Asam urat menstimulasi peningkatan metabolisme *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase* (NADPH oksidase) yang memproduksi radikal superoksida dan subunit NOX4 (7). Molekul tersebut secara signifikan dapat menurunkan membran potensial mitokondria pada hepatosit dan menginduksi akumulasi lipid serta fibrosis hepar (8-10).

Kerusakan hepatosit dapat memicu peningkatan enzim *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) (11). Penelitian dengan menggunakan tikus model hiperurisemia yang diinduksi dengan asam urat atau diet tinggi fruktosa ditemukan kadar ALT dan AST yang tinggi dan steatosis (12,13). Salah satu obat yang efektif untuk mengobati keadaan hiperurisemia adalah allopurinol. Allopurinol termasuk dalam golongan obat urikostatik dengan mekanisme menghambat kerja enzim XO. Kendati demikian allopurinol memiliki sejumlah efek samping antara lain rash, mual muntah, dan dalam dosis tinggi menyebabkan gangguan fungsi hepar (14). Melinjo merupakan jenis buah dari pohon yang banyak tumbuh didaerah tropis salah satunya Indonesia. Dan di kalangan masyarakat, buah ataupun biji melinjo digunakan sebagai makanan pendamping atau sayur (15). Kulit

melinjo memiliki kandungan senyawa yang dapat menginhibisi kerja enzim XO salah satunya flavonoid. Ekstrak etanol kulit melinjo dapat menurunkan kadar asam urat pada tikus model hiperurisemia (16-18). Flavonoid juga dapat menghambat reaksi oksidasi dan mengurangi inflamasi (19,20).

Hiperurisemia didefinisikan sebagai keadaan tingginya konsentrasi asam urat dalam darah disebabkan oleh karena adanya gangguan keseimbangan antara produksi dan ekskresinya. Produksi asam urat terjadi karena peningkatan metabolisme purin yang diatur oleh faktor genetik yang berasal dari asam nukleat *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA) serta faktor lain yang berasal dari diet tinggi fruktosa, alkohol, obesitas, intoleransi glukosa, resistensi insulin, dislipidemia dan juga hipertensi (21-23). Kadar asam urat yang dikatakan hiperurisemia berada diatas 7,0mg/dl pada laki-laki dewasa dan perempuan postmenopause, serta diatas 6,0 mg/dl pada perempuan dewasa (24). Sedangkan pada kelompok mamalia seperti mencit dan tikus memiliki rerata kadar asam urat yaitu hanya berkisar 1-2 mg/dl, pada tikus jantan galur wistar kadar asam urat normal yaitu $4,37 \pm 1,11$ mg/dl (25,26).

Sebagian besar asam urat serum berasal dari sumber endogen (misalnya pemecahan asam nukleat dan *de novo* biosintesis purin). Produksi purin endogen harian diperkirakan mencapai 500-600mg (27). Faktor eksogen yang dapat mempengaruhi seperti produk makanan yang kaya purin termasuk daging dan produk daging, roti manis, teri, sarden, hati, ginjal sapi, otak, tenggiri, dan kerang. gorengan, buah-buahan, makanan cepat saji, bir (dari ragi) dan saus juga mengandung purin dalam jumlah tinggi (28,29). Selain itu, perubahan pola makan dan gaya hidup, kelebihan berat badan, penuaan, penurunan aktivitas fisik, dan peningkatan resep obat antihipertensi serta keadaan lain seperti penyakit gagal ginjal kronik, meningkatnya profil lipid dan sindrom metabolik dapat meningkatkan risiko hiperurisemia (30-32).

Patofisiologi hiperurisemia tidak terlepas dari salah satu enzim penting yang mengkatalisis konversi purin untuk asam urat dan target beberapa obat yaitu *xanthine oxidase*. Konsentrasi tertingginya diamati di hepar, yang merupakan organ utama produksi asam urat. Sedangkan ginjal memainkan peran kunci dalam menjaga keseimbangan metabolisme asam urat. Hiperurisemia disebabkan oleh ketidakefektifan ekskresi ginjal pada sekitar 90% kasus dan kelebihan produksi pada 10% kasus. Ginjal mengeliminasi 2/3 dari asam urat yang diproduksi setiap hari yaitu sekitar $620 + 75$ mg/hari pada orang dewasa dan 1/3 lainnya ekskresikan melalui sistem pencernaan (33). Hiperurisemia juga dikaitkan dengan

hiperurikosuria (didefinisikan sebagai ekskresi urat >800 mg/hari pada pria dan >750 mg/hari pada wanita. Reabsorpsi asam urat oleh ginjal melibatkan beberapa transporter seperti *urate transporter 1* (URAT1) dan *glucose transporter 9* (GLUT9), yang fungsinya juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, misalnya gen, obat-obatan, peningkatan konsentrasi serum timbal dan laktat atau keton (34).

Asam urat (*7,9-dihydro-3H-purine-2,6,8-trione*) adalah produk hasil pemecahan metabolisme nukleotida purin dan merupakan komponen normal pada urin. Asam urat memiliki bentuk kristal putih yang tidak memiliki bau dan tidak memiliki rasa, serta jika dipanaskan akan mengalami dekomposisi menjadi asam sianida (35).

Secara umum, asam urat memiliki kelarutan yang rendah daripada air yaitu sekitar 60mg/L pada suhu 20⁰C dan menunjukkan kelarutan yang lebih besar dalam air panas daripada air dingin, yang memungkinkan asam urat mengalami rekristalisasi dengan mudah. Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,75 dan 10,3. Urat terbentuk dari ionisasi asam urat yang berada dalam plasma, cairan ekstraseluler dan cairan sinovial dengan perkiraan 98 % berbentuk urat monosodium pada pH 7,4. Kelarutan asam urat juga meningkat dengan meningkatnya pH, dan dapat dipanaskan dengan batas suhu toleransinya mencapai 60⁰C untuk membantu proses kelarutannya (36).

Purin merupakan substansi yang ditemukan di semua sel dan hampir semua makanan. Purin memainkan peran penting dalam sel, seperti produksi *adenosine triphosphate* (ATP), guanosin, trifosfat, dan koenzim A. Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin dan sebagian besar diekskresikan oleh ginjal (37). *Adenosine monophosphate* (AMP) diubah menjadi inosin oleh dua mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, dengan penghapusan gugus amino oleh *adenosine monophosphate deaminase* (AMPD) untuk membentuk *inosine monophosphate* (IMP), diikuti oleh penghapusan gugus fosfat oleh *5-nukleotidase* untuk membentuk inosin, dan mekanisme kedua dengan menghilangkan gugus fosfat oleh *5-nukleotidase* untuk membentuk adenosin, diikuti oleh deaminasi untuk membentuk inosin. *Guanosine monophosphate* (GMP) diubah menjadi guanosin oleh *5-nukleotidase*. Guanosin diubah menjadi guanin oleh *purine nucleoside phosphorylase* (PNP). Guanin dideaminasi oleh *guanin deaminase* menjadi membentuk *xanthine*, dan akhirnya dioksidasi oleh XO untuk membentuk asam urat (37,38).

Konsentrasi asam urat serum dapat mengindikasikan keseimbangan antara produksi dan ekskresi asam urat. Konsumsi fruktosa kronis secara signifikan meningkatkan asam urat plasma puasa dan konsentrasi asam urat 24 jam pada manusia (39). Fruktosa adalah salah satu

dari tiga monosakarida utama yang dikonsumsi oleh manusia, selain glukosa dan galaktosa. Enzim pencernaan memecah polisakarida dan disakarida menjadi monosakarida. Fruktosa bebas diserap langsung dari lumen usus dan diangkut ke dalam sirkulasi terutama oleh *transporter glukosa 5* (GLUT5) dan *transporter glukosa 2* (GLUT2). Begitu berada di sirkulasi portal, hampir semua fruktosa diserap masuk ke hepar (40).

Fruktosa diangkut ke hepatosit terutama melalui GLUT2 dan dengan cepat diubah menjadi *fruktosa-1-fosfat* (F-1-P) oleh fruktokinase yang menggunakan ATP sebagai donor fosfat dan menyebabkan penipisan fosfat (PO₄) intraseluler. Penurunan kadar fosfat intraseluler merangsang aktivitas AMPD. AMPD mengkatalisis AMP menjadi IMP. IMP diubah menjadi inosin oleh *5' nucleotidase* dan kemudian inosin selanjutnya didegradasi menjadi *hypoxanthine* oleh PNP. *Hypoxanthine* terdegradasi menjadi xanthine oleh XO, dan akhirnya asam urat yang dihasilkan dilepaskan ke sirkulasi (41).

Prekursor langsung dari asam urat adalah *xanthine*, yang terdegradasi menjadi asam urat oleh xanthine oxidoreductase. XO menggunakan oksigen molekuler sebagai akseptor elektron dan menghasilkan anion super oksida dan ROS. Enzim XO tidak hanya ditemukan di sel endotel tetapi juga di plasma dan dianggap sebagai penghasil superoksida dan hidrogen peroksida yang tinggi. Salah satu fenomena paling awal yang diamati pada sel yang terpapar asam urat adalah stres oksidatif. ROS diketahui terkait dengan peradangan lokal, gangguan nitrit oxide (NO), aktivasi sistem renin-angiotensin, resistensi insulin dan akumulasi lemak. Asam urat intraseluler merupakan pro-oksidatif melalui pengaktifan NADPH oksidase, mengurangi kadar antioksidan NO endotel, mengaktifkan oksidasi lipid yang dimediasi peroxynitrite, atau dengan merangsang biomarker pro-inflamasi (42).

Hiperurisemia menyebabkan kelebihan kalsium mitokondria yang menginduksi disfungsi dalam pertukaran natrium dan kalsium dalam mitokondria yang akan menyebabkan produksi ROS. Stres oksidatif dari hiperurisemia berperan dalam penuaan dan apoptosis sel endotel (43). Hiperurisemia yang terkait dengan stres oksidatif bertanggung jawab atas beberapa respons patofisiologis, seperti kerusakan DNA, oksidasi, produksi sitokin inflamasi, dan apoptosis sel (44).

Asam urat merupakan agen hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Tingkat keparahan dan perkembangan kerusakan jaringan tergantung pada dosis dan durasi paparan zat (45). Asam urat menginduksi gangguan mitokondria. Konsentrasi asam urat yang tinggi menyebabkan peningkatan ROS mitokondria dan kerusakan mitokondria. Pada hepatosit, terjadi penurunan potensial membran, kerusakan DNA mitokondria, apoptosis

sel dan penekanan *oxidative phosphorylation* (OXPHOS) karena penurunan kadar sitokrom C dan *succinate dehydrogenase* (SDH) dan peningkatan *mitochondrial ROS* (mtROS). ROS menginduksi peningkatan stres oksidatif yang mengaktivasi MAPK dan ERK1/2, menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO dan menginduksi pelepasan MCP-1, yang akan meningkatkan perekrutan makrofag / sel Kupffer dan limfosit, serta pelepasan sitokin pro inflamasi, seperti IL 1 β , IL-1 dan TNF- α . Sekresi IL-1 β diatur oleh ROS melalui aktivasi inflamasom *NLR family pyrin domain containing 3* (NLRP3) (46).

Penelitian *cross-sectional* pada manusia menyatakan hiperurisemia secara independen terkait dengan steatosis hepar dan konsentrasi asam urat serum secara independen merupakan faktor risiko untuk *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (13). Selain itu, peningkatan kadar asam urat serum pada pasien NAFLD secara mandiri berhubungan dengan tingkat keparahan kerusakan hati (45). Pada penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa hiperurisemia adalah secara signifikan terkait dengan tingkat keparahan histologis yang lebih tinggi pada NAFLD (47).

Asam urat merupakan salah satu *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) proinflamasi yang dilepaskan oleh sel-sel yang rusak, lalu dikenali oleh *toll-like receptor* (TLR) sehingga menstimulasi stress oksidatif serta reaksi inflamasi yang menyebabkan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) dan mengaktifkan sel stelata hepar. Aktivasi sel stelata dapat menyebabkan fibrosis hepar. Fibrosis hepar ditandai dengan penyusutan parenkim hepar dan jaringan kaya akan kolagen. Kolagen di hepar disekresikan oleh sel stelata, portal myofibroblast dan myofibroblast yang berasal dari sumsum tulang yang diaktifkan oleh sitokin fibrogenik *transforming growth factor beta 1* (TGF β 1), angiotensin II, dan leptin (48). Selain itu, asam urat juga menginduksi gangguan metabolisme lipid hepar dan terkait erat dengan cedera hepar. Pasien dengan hiperurisemia memiliki risiko dua kali lipat dapat meningkatkan kadar ALT dan AST dibandingkan dengan kadar asam urat normal (49).

Metode

Penelitian ini menggunakan penelitian studi literatur menelaah jurnal yang relevan dengan penelitian penulis. Data yang diperlukan dalam penelitian ini adalah diambil dari dokumen-dokumen yang berkaitan dengan penelitian. Teknik pengumpulan data dilakukan dengan cara menelaah dan menganalisis buku serta jurnal dengan kaidah yang berhubungan dengan efek hepatoprotektor ekstrak etanol kulit melinjo terhadap ekspresi gen alanine

aminotransferase 1 hepar pada kondisi hiperurisemia. Teknik analisis data yang digunakan adalah analisis kualitatif.

Hasil

Hiperurisemia mengakibatkan berbagai kondisi patologis seperti sirosis hati, peningkatan ALT dan *gamma glutamyltransferase* (GGT). Enzim transaminase, yaitu AST dan ALT mencerminkan keutuhan sel hepar. Peningkatan enzim hepar mencerminkan level kerusakan sel hepar. Semakin tinggi kadar ALT dan AST semakin tinggi derajat kerusakan sel hepar (45). Enzim ALT adalah marker yang spesifik dan sensitif untuk keadaan injury pada hepar dan paling utama dihasilkan oleh hepar. Kadar ALT juga erat hubungannya dengan akumulasi lipid di hepatosit (37). ALT dikodekan oleh gen ALT1/GPT yang diekspresikan oleh sel endotel, sel kuffer dan sel hepatosit. ALT1 memiliki berat molekul 54 kDa termasuk bentuk sitosol (larut) dan mitokondria. Pada manusia, ALT1 terlokalisasi ke hati, ginjal, otot rangka, dan adiposa jaringan. Di hati, sebagian besar ALT1 berada di sitosol sel parenkim hepar. Peningkatan kadar asam urat berkorelasi dengan kadar ALT yang tinggi dan peningkatan ekspresi gen ALT1 berkorelasi secara signifikan dengan kenaikan kadar enzim ALT didalam serum (50,51).

Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) merupakan salah satu jenis tanaman berbiji terbuka (*Gymnospermae*), dimana dagingnya terbungkus oleh kulit luar. Tanaman melinjo merupakan komoditas pangan yang melimpah di Indonesia dan memiliki banyak manfaat bagi konsumen mulai dari daun muda, bunga, biji, hingga kulitnya. Kulit melinjo memiliki kandungan flavonoid, alkaloid, saponin, tanin dan terpenoid.(52) Berdasarkan uji fitokimia, senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai inhibitor XO dan memiliki kemiripan struktur dengan xantin adalah flavonoid. Hal ini disebabkan oleh adanya dua cincin aromatic yang memiliki gugus hidroksil sebagai akseptor elektron dari XO. Ekstrak etanol kulit melinjo muda memiliki daya inhibisi lebih tinggi daripada ekstrak etanol kulit melinjo tua. Hal ini kemungkinan senyawa yang berpotensi sebagai inhibitor pada kulit melinjo muda jumlahnya lebih banyak daripada kulit melinjo tua. Daya inhibisi tertinggi terhadap aktivitas xantin oksidase diperoleh pada ekstrak etanol kulit melinjo muda mentah dan direbus yang pada konsentrasi 100 ppm setara dengan allopurinol 19,9 ppm (53).

Uji senyawa bioaktif ekstrak etanol kulit melinjo yang sudah dilakukan juga diperoleh hasil bahwa ekstrak etanol kulit melinjo memiliki senyawa turunan flavonoid yaitu flavonol, flavon dan *cyclohexanehexol*. Ekstrak etanol kulit melinjo juga mengandung 3 senyawa utama

flavonoid yaitu *hexadecenoic acid, methyl ester, cyclohexanehexol, 4H-pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl* yang secara *molecular docking* memiliki *binding affinity* (S) dan *root mean square deviation* (RMSD) yang lebih tinggi dibandingkan allopurinol (18).

Pembahasan

ROS merupakan satu atau lebih elektron tidak berpasangan yang dihasilkan dalam sel selama metabolisme oksidatif mitokondria dan dalam respons seluler terhadap xenobiotik, sitokin, invasi bakteri, radiasi UV, dan polutan, secara kolektif dikenal sebagai zat pengoksidasi. Metabolisme normal menghasilkan ROS yang dapat memengaruhi fungsi fisiologis, termasuk gen ekspresi, pensinyalan sel, dan respons imun. Antioksidan menetralkan ROS yang berlebihan. Hiperurisemia yang diinduksi oleh purin endogen ataupun eksogen yang dikatalisis oleh XO menghasilkan anion super oksida dan ROS sebagai produk sampingan dalam proses degenerasi asam urat (54).

Upaya untuk mencegah terjadinya akumulasi radikal bebas diperlukan senyawa antioksidan untuk menetralkan, menurunkan, dan menghambat pembentukan radikal bebas baru didalam tubuh dengan menjadi pendonor elektron untuk radikal bebas sehingga menjadi elektron bebas dalam radikal bebas menjadi berpasangan dan menghentikan kerusakan dalam tubuh. Antioksidan dapat diproduksi secara endogen atau eksogen untuk membantu menetralkan radikal bebas yang terdapat dalam tubuh. Flavonoid merupakan salah satu senyawa yang didapat dari metabolisme pada tumbuhan dan memiliki aktivitas sebagai antioksidan (55).

Ekstrak kulit melinjo mengandung flavonoid. Flavonoid berpotensi sebagai inhibitor terhadap pembentukan XO dan *adenosine deaminase* (ADA) sehingga menyebabkan penurunan kadar dari asam urat. Melalui penghambatan terhadap terbentuknya XO akan menyebabkan pembentukan ROS menjadi terhambat (2). Uji aktivitas antioksidan kulit melinjo menunjukkan adanya aktivitas antioksidan yang memiliki kategori sangat kuat (56).

ROS yang terbentuk dari proses metabolisme asam urat dapat menginduksi peningkatan stres oksidatif yang mengaktifasi inflamasi NLRP3 dan menyebabkan sekresi IL-1 β (46). Flavonoid yang terkandung didalam kulit melinjo dapat memodulasi beberapa respon inflamasi dari berbagai jalur baik jalur asam arakidonat dilepaskan oleh PLA 2 dan selanjutnya dimetabolisme oleh jalur COX dan LOX di berbagai eikosanoid yang beberapa di antaranya bertanggung jawab atas respons peradangan misalnya, PGE 2, 5-HETE, LTB 4 dan LTC 4 maupun protein kinase yang mengatur faktor transkripsi seperti CREB, AP-1, NF-B,

dan C/EBP yang memodulasi ekspresi penanda proinflamasi seperti COX-2, iNOS, TNF-, IL-1, dan IL-6. Penelitian yang dilakukan oleh Chang (2021) menyatakan bahwa flavonoid secara efektif menurunkan kadar IL-1 β dengan mengurangi stress oksidatif dan inaktivasi inflamasi (57).

Gen ALT1/GPT yang diekspresikan oleh sel endotel, sel kuffer dan sel hepatosit mengekspresikan enzim ALT. Peningkatan ekspresi gen ALT1 berkontribusi dalam meningkatkan kadar enzim ALT yang diinduksi oleh kerusakan hepatosit dan steatohepatitis non alkoholik (58). Ekstrak kulit melinjo memiliki potensi sebagai hepatoprotektor dengan mekanisme menurunkan ROS dan biomarker inflamasi akibat keadaan hiperurisemia yang diinduksi fruktosa sehingga kerusakan hepar dapat diminimalisir dan tidak terjadi peningkatan ekspresi gen ALT1 (57).

Kesimpulan dan Saran

Hiperurisemia yang diinduksi fruktosa berisiko menyebabkan kerusakan pada hepatosit dan mengganggu integritas sel. Oleh karena fruktosa termasuk monosakarida yang dapat menyebabkan kenaikan kadar asam urat dalam waktu singkat dan diet tinggi fruktosa juga dapat menyebabkan inflamasi dan akumulasi lipid pada hepatosit sehingga dapat menyebabkan peningkatan enzim hepar serta biomarker inflamasi dan ROS (59,60). Kandungan flavonoid pada ekstrak kulit melinjo terbukti berpotensi sebagai hepatoprotektor, dengan meminimalisir kadar enzim ALT akibat tidak terjadinya peningkatan ekspresi gen ALT1. Hal tersebut disebabkan karena flavonoid dapat memodulasi ROS dan reaksi inflamasi sehingga hepar lebih terproteksi dari kerusakan akibat keadaan hiperurisemia. Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa yang berefek sebagai hepatoprotektor serta dilakukan juga pengujian histopatologi untuk melihat pengaruh ekstrak terhadap organ.

Referensi

1. Smith E., Lyn March., Global Prevalence of Hyperuricemia : A systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 suppl 10.
2. Jiang, L. L., Gong, X., Ji, M. Y., Wang, C. C., Wang, J. H., et al. Bioactive compounds from plant-based functional foods: A promising choice for the prevention and management of hyperuricemia. In *Foods*. MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute). 2020; Vol. 9, Issue 8. <https://doi.org/10.3390/foods9080973>.
3. Ni, Q., Lu, X., Chen, C., Du, H., & Zhang, R. Risk factors for the development of hyperuricemia: A STROBE-compliant cross-sectional and longitudinal study. *Medicine*. 2019a;98(42):e17597. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017597>.

4. Shan, R., Ning, Y., Ma, Y., Gao, X., Zhou, Z., Jin, C., et al. Incidence and risk factors of hyperuricemia among 2.5 million chinese adults during the years 2017–2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(5):1–11. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052360>.
5. Jamnik, J., Rehman, S., Blanco Mejia, S., de Souza, R. J., Khan, T. A., Leiter, L. A., et al. *Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016>.
6. Kelley, E. E., Khoo, N. K. H., Hundley, N. J., Malik, U. Z., Freeman, B. A., & Tarpey, M. M. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(4):493–8. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.012>.
7. Lanaspa, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., Cicerchi, C., Li, N., Roncal-Jimenez, C. A., Ishimoto, T., et al. Uric Acid Stimulates Fructokinase and Accelerates Fructose Metabolism in the Development of Fatty Liver. *PLoS ONE*. 2012;7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047948>.
8. Liu, N., Sun, Q., Xu, H., Yu, X., Chen, W., Wei, H., et al. Hyperuricemia induces lipid disturbances mediated by LPCAT3 upregulation in the liver. *FASEB Journal*. 2020 ;34(10):13474–93. <https://doi.org/10.1096/fj.202000950R>.
9. Xie, D., Zhao, H., Lu, J., He, F., Liu, W., Yu, W., et al. High uric acid induces liver fat accumulation via ROS/JNK/AP-1 signaling. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2021;320(6):E1032–43. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00518.2020>.
10. Yang, C., Yang, S., Xu, W., Zhang, J., Fu, W., & Feng, C. Association between the hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease risk in a Chinese population: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2017;12(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177249>.
11. Ewid, M., Sherif, H., Allihimy, A. S., Alharbi, S. A., Aldrewesh, D. A., Alkuraydis, S. A., et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Research Notes*. 2020;13(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05031-3>.
12. Cahyani Ratna Sari, D., Soraya Soetoko, A., Mansyur Romi, M., Tranggono, U., Ananda Wahyu Setyaningsih, W., & Arfian, N. *Uric acid induces liver fibrosis through activation of inflammatory mediators and proliferating hepatic stellate cell in mice*. 2020.
13. Cho, I. J., Oh, D. H., Yoo, J., Hwang, Y. C., Ahn, K. J., Chung, H. Y., et al. Allopurinol ameliorates high fructose diet induced hepatic steatosis in diabetic rats through modulation of lipid metabolism, inflammation, and ER stress pathway. *Scientific Reports*. 2021;11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88872-7>.
14. Childs, L., & Dow. Allopurinol-induced hepatomegaly. *BMJ Case Reports*. 2012. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007283>
15. Prajnaparamita, K., & Susanti, S. Karakter morfologis dan perkembangan anatomis biji melinjo (*Gnetum gnemon L.*). *Jurnal Biogenesis*. 2021;17(2).
16. Sari, N. K., Soemardji, A. A., & Fidrianny, I. The Effect of Melinjo (*Gnetum gnemon L.*) Leaves and Melinjo Peel Extracts on Induced-Hyperuricemia Male Rats Model Kajian Pengaruh Ekstrak Daun dan Kulit Buah Melinjo pada Tikus Jantan Hiperurisemia Biji Melinjo (*Gnetum Gnemon L.*). In *Journal of Medicine and Health The Effect of Melinjo*. 2019; Vol. 2, Issue 4.
17. Endang Zainal Hasan, A., Ayu Puspita, C., & Setiyono, A. Efektivitas Ekstrak Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) sebagai Penurun Kadar Asam Urat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemia (Effectiveness of *Gnetum gnemon* Peel Extract as an Antihyperuricemic in White Rats *Rattus norvegicus*). *Curr. Biochem*. 2020;7(1):21–8.

18. Harahap AM. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon*) terhadap Ekspresi Gen XDH, ABCG2 dan Kadar Asam Urat pada Tikus Galur Wistar Model Hiperurisemia.2022.
19. Serafini, M., Peluso, I., & Raguzzini, A. *3rd International Immunonutrition Workshop Session I: Antioxidants and the immune system Flavonoids as anti-inflammatory agents*. 2010. <https://doi.org/10.1017/S002966511000162X>.
20. Rina, A., Eff, Y., Rahayu, S. T., & Syachfitri, R. D. *Uji Aktivitas Penghambatan Xantin Oksidase secara In-Vitro oleh Isolat 6,4'-Dihidroksi-4-Metoksibenzofenon-2-O-β-D Glukopiranosida(C 20 H 22 O 10) yang Diisolasi dari Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl)*. 2016;Vol. 3, Issue 1.
21. Chittoor, G., & Voruganti, V. S. Hyperuricemia and Gout. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics: Fundamentals of Individualized Nutrition*. 2020;389–94. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00053-7>.
22. Zhou, M., Yang, N., Xing, X., Chang, D., Li, J., Deng, J., et al. Obesity interacts with hyperuricemia on the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01615-w>.
23. Stewart, D. J., Langlois, V., & Noone, D. Hyperuricemia and hypertension: Links and risks. In *Integrated Blood Pressure Control*. Dove Medical Press Ltd. 2019;Vol. 12:43-62. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S184685>.
24. Skoczyńska, M., Chowaniec, M., Szymczak, A., Langner-Hetmańczuk, A., Maciążek-Chyra, B., & Wiland, P. Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance-a narrative review. *Reumatologia*. 2020a;58:312-23. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.100140>.
25. Gao, Y., Yu, Y., Qin, W., Fan, N., Qi, Y., Chen, H., et al. Uricase-deficient rats with similarly stable serum uric acid to human's are sensitive model animals for studying hyperuricemia. *PLoS ONE*. 2022;17(3):1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264696>.
26. Francisco, A. R. L. Definisi Asam Urat. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013;53(9):1–17.
27. Skoczyńska, M., Chowaniec, M., Szymczak, A., Langner-Hetmańczuk, A., Maciążek-Chyra, B., & Wiland, P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia*. 2020b;58(5):312–23. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.100140>.
28. FitzGerald, J. D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, A. M., et al. ACR guideline for management of gout 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):744–60. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
29. Nakagawa, T., Lanaspá, M. A., & Johnson, R. J. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2019;58(7):1133-41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez128>.
30. Eleftheriadis, T., Golphinopoulos, S., Pissas, G., & Stefanidis, I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. In *Journal of Advanced Research*. Elsevier B.V. 2017;Vol. 8, Issue 5:555-60. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.05.001>.
31. Ni, Q., Lu, X., Chen, C., Du, H., & Zhang, R. Risk factors for the development of hyperuricemia: A STROBE-compliant cross-sectional and longitudinal study. *Medicine*. 2019b;98(42):e17597. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017597>.
32. Villegas, R., Xiang, Y. B., Elasy, T., Xu, W. H., Cai, H., Cai, Q., et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study.

- Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012;22(5):409-16.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012>.
33. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:323-45. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343.
 34. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Ian Storer R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. In *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A. 2018; Vol. 5, Issue may. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00160>.
 35. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 1175, Uric acid. Retrieved September 16, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Uric-acid>.
 36. Ratautaite, V., Samukaite-Bubniene, U., Plausinaitis, D., Boguzaitė, R., Balciunas, D., Ramanaviciene, A., et al. *Molecular Sciences Molecular Imprinting Technology for Determination of Uric Acid*. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22095032>.
 37. Chen, S., Guo, X., Yu, S., Sun, G., Yang, H., Li, Z., et al. Association between Serum Uric Acid and Elevated Alanine Aminotransferase in the general population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(9). <https://doi.org/10.3390/ijerph13090841>.
 38. Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 2016b;213:8–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>.
 39. Cox, C. L., Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Graham, J. L., Hatcher, B., Griffen, S. C., et al. Consumption of fructose- but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutrition and Metabolism*. 2012b;9. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-68>.
 40. Leˆdepartment, K.-A. *Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity*. 2010. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009.-While>.
 41. He, L., Babar, G. S., Redel, J. M., Young, S. L., Chagas, C. E., Moore, W., et al. *Chapter Fructose Intake: Metabolism and Role in Diseases*. 2021. www.intechopen.com.
 42. Rapa, S. F., di Iorio, B. R., Campiglia, P., Heidland, A., & Marzocco, S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. In *International Journal of Molecular Sciences* 2020;Vol. 21, Issue 1. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21010263>.
 43. Roumeliotis, S., Roumeliotis, A., Dounousi, E., Eleftheriadis, T., & Liakopoulos, V. Dietary antioxidant supplements and uric acid in chronic kidney disease: A review. In *Nutrients*. 2019;Vol. 11, Issue 8. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11081911>.
 44. Su, H. Y., Yang, C., Liang, D., & Liu, H. F. Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. In *BioMed Research International*. Hindawi Limited. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5817348>.
 45. Cahyani, D., Sari, R., Nofrienis, R., Romi, M. M., Tranggono, U., Ayu, E., et al. Uric Acid Induces Inflammation, Hepatocyte Apoptosis and Deterioration of Liver Function. In *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2020;Vol. 16, Issue SUPP3.
 46. Kimura, Y., Tsukui, D., & Kono, H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. In *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;Vol. 22, Issue 22. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>.
 47. Jaruvongvanich, V., Ahuja, W., Wirunsawanya, K., Wijarnpreecha, K., & Ungprasert, P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;29(9):1031-35. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000931>.

48. Li, K., Neumann, K., Duhan, V., Namineni, S., Hansen, A. L., Wartewig, T., et al. The uric acid crystal receptor Clec12A potentiates type I interferon responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019;116(37):18544-49. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821351116>.
49. Huang, L., He, X., Peng, W., He, X., Xu, B., Xu, H., et al. Hyperuricemia induces liver injury by upregulating HIF-1 α and inhibiting arginine biosynthesis pathway in mouse liver and human L02 hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022b;617:55–61. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2022.05.096>.
50. Liu, R., Pan, X., & Whittington, P. F. Increased hepatic expression is a major determinant of serum alanine aminotransferase elevation in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2009b;29(3):337–43. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01862.x>.
51. Molla, N. H., Kathak, R. R., Sumon, A. H., Barman, Z., Mou, A. D., Hasan, A., et al. Assessment of the relationship between serum uric acid levels and liver enzymes activity in Bangladeshi adults. *Scientific Reports*. 2021;11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99623-z>.
52. Adhityasmara D, & Advistasari YD. Aktivitas Antihiperurisemia Mikroenkapsulasi Ekstrak Kulit Melinjo (*Gnetum gnemon* L) secara In Vivo. In *Bekti Nugraheni* . Journal poltektegal. 2020;9(1). <http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parape>.
53. Wulandari, S., dan Muntholib. Inhibisi xantin oksidase oleh ekstrak etanol kulit melinjo (*Gnetum gnemon*) relatif terhadap allopurinol.2012.
54. Gherghina, M. E., Peride, I., Tiglis, M., Neagu, T. P., Niculae, A., & Checherita, I. A. Uric Acid and Oxidative Stress—Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. In *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;Vol. 23, Issue 6. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23063188>.
55. Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L., & Jin, B. Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chemistry*. 2022;383:132531. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2022.132531>.
56. Sabaan, W., Ali Dahbul, N., & Kasari, E. *Testing Antioxidant Activity and Total Flavonoid Levels in Ethanol Extracts of Melinjo Seeds and Skin (Gnetum gnemon L.) Using DPPH Method*.2022.
57. Chang, Y. H., Chiang, Y. F., Chen, H. Y., Huang, Y. J., Wang, K. L., Hong, Y. H., et al. Anti-inflammatory and anti-hyperuricemic effects of chrysin on a high fructose corn syrup-induced hyperuricemia rat model via the amelioration of urate transporters and inhibition of nlrp3 inflammasome signaling pathway. *Antioxidants*. 2021;10(4). <https://doi.org/10.3390/antiox10040564>.
58. Liu, R., Pan, X., & Whittington, P. F. Increased hepatic expression is a major determinant of serum alanine aminotransferase elevation in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2009a;29(3):337-43. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01862.x>.
59. M.F., A. R., H. Y., W., C.D., G., et al. Fructose-related hepatic atp depletion induces hyperuricemia in healthy volunteers and patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;66.
60. Wang, D. D., Sievenpiper, J. L., de Souza, R. J., Chiavaroli, L., Ha, V., Cozma, A. I., et al. The Effects of Fructose Intake on Serum Uric Acid Vary among Controlled Dietary Trials 1-4. *The Journal of Nutrition Nutritional Epidemiology*. 2017. <https://doi.org/10.3945/jn.111.151951>.