

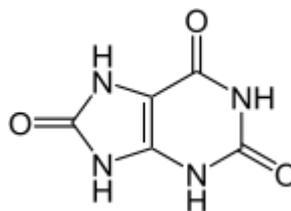
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin. Purin (adenine dan guanin) merupakan konstituen asam nukleat. Di dalam tubuh, perputaran purin terjadi secara terus menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA, sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial. Asam urat disintesis terutama dalam hati, dalam suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Asam urat kemudian mengalir melalui darah ke ginjal, tempat zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian, dan diekskresi sebagian sebelum akhirnya diekskresikan melalui urin (Sacher, 2014).

Katabolisme termasuk proses metabolisme tubuh yang merombak suatu substrat kompleks menjadi molekul yang lebih kecil, katabolisme purin ini membutuhkan enzim xantin oksidase yang terdapat di hati dan usus. Purin merupakan salah satu komponen asam nukleat yang terdapat di dalam inti sel tubuh semua makhluk hidup. Purin diproduksi di ginjal dan pasti terdapat di dalam tubuh manusia (Herliana, 2013).



Asam urat

Sumber : Gaw, dkk. 2012

Gambar 2.1 Rumus Molekul Asam Urat: $C_5H_4N_4O_3$.

Kadar asam urat pada wanita umumnya rendah dibandingkan dengan pria dan akan meningkat setelah masa menopause. Pada wanita yang belum mengalami menopause masih memiliki hormon estrogen yang membantu

mengeluarkan asam urat dalam darah dan dibuang melalui urin.

a. Sumber Asam Urat

Berdasarkan sumbernya asam urat serum dibedakan menjadi dua jenis, yaitu:

1). Asam Urat Endogen

Asam urat endogen merupakan hasil metabolisme nukleoprotein jaringan yang terdiri dari protein dan asam nukleat. Asam nukleat adalah kumpulan nukleotida yang terdiri dari basa purin dan pirimidin, karbohidrat, serta folat. Selain itu asam urat endogen juga dapat diakibatkan oleh kelainan enzim yang sifatnya diturunkan akibat adanya penyakit tertentu (misalnya kanker) yang mengakibatkan asam urat diproduksi dalam jumlah yang besar.

2). Asam Urat Eksogen

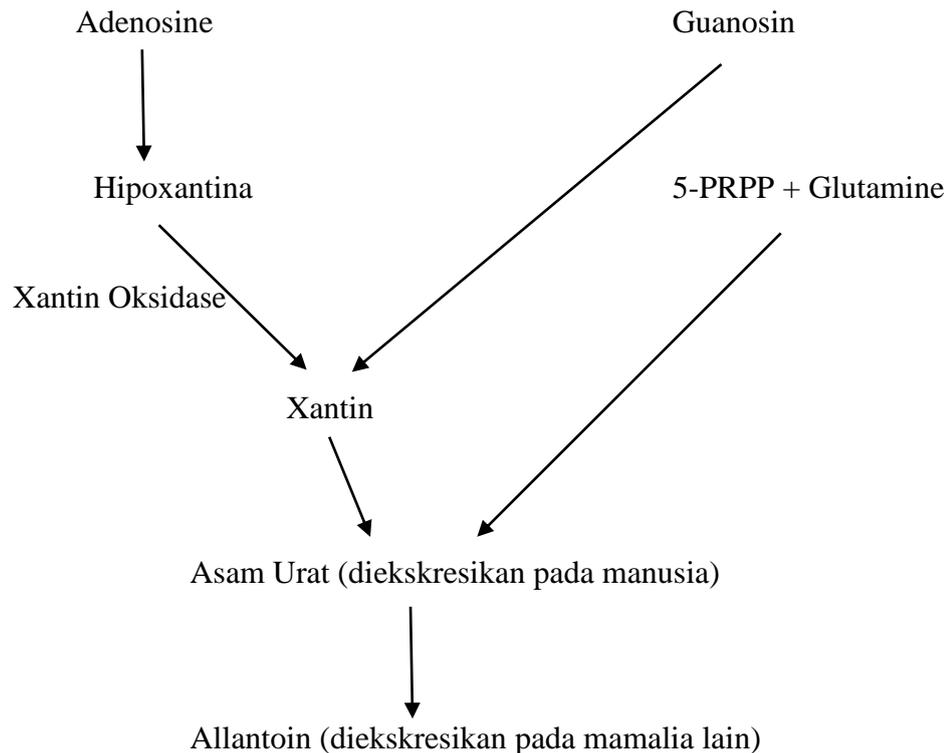
Merupakan asam urat yang berasal dari makanan yang mengandung cukup besar. Nukleoprotein, efek beberapa jenis penyakit ginjal atau pengaruh obat-obatan tertentu yang mempengaruhi kemampuan ginjal untuk mengekskresikan asam urat (Junaidi, 2013).

b. Metabolisme Asam Urat

Asam urat merupakan produk pemecahan terakhir purin pada manusia. Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,75 dan 10,3. Urat, bentuk terionisasi asam urat, terutama dalam plasma, cairan ekstraseluler dan cairan sinovial dengan perkiraan 98% dalam bentuk urat monosodium pada pH 7,4. Monosodium urat mudah di ultrafiltrasi dan dialisis plasma. Plasma menjadi jenuh dengan konsentrasi urat monosodium $415\mu\text{mol/L}$ (6,8 mg/dL) pada suhu 37°C .

Bentuk terionisasi asam urat dalam urin meliputi disodium, kalsium, amonium dan kalsium urat. Meskipun sintesis dan pemecahan nukleotida purin terjadi dalam semua jaringan, urat hanya dihasilkan dalam jaringan yang mengandung xantin oksidase, terutama hati dan usus kecil. Jumlah urat dalam tubuh merupakan hasil akhir jumlah yang dihasilkan dan jumlah yang dikeluarkan. Produksi urat bervariasi tergantung kandungan purin dalam diet dan kecepatan biosintesis, degradasi dan penyimpanan purin. Normalnya dua pertiga hingga tiga perempat urat yang dihasilkan dikeluarkan melalui ginjal dan sebagian besar sisanya dibuang melalui usus. Suatu model tiga komponen yang mencakup filtrasi glomerulus dan sekresi serta reabsorpsi tubuler diusulkan

untuk menangani asam urat pada manusia. Kira-kira 8 sampai 12 persen urat yang disaring oleh glomerulus dikeluarkan dalam urin sebagai asam urat. Setelah filtrasi, 98 sampai 100 persen urat diserap kembali. Konsentrasi asam urat bervariasi menurut umur dan jenis kelamin. Kadar ini mulai naik selama pubertas pada laki-laki tetapi tetap rendah pada perempuan sampai menopause (Isselbacher, dkk, 2013).



Sumber : Barrett, 2015

Gambar : 2.2 Metabolisme Asam Urat.

Di dalam tubuh, perputaran purin terjadi secara terus-menerus seiring dengan sintesis dan penguraian RNA dan DNA, sehingga walaupun tidak ada asupan purin, tetap terbentuk asam urat dalam jumlah yang substansial. Asam urat disintesis terutama dalam hati, dalam suatu reaksi yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Asam urat kemudian mengalir melalui darah ke ginjal, tempat zat ini difiltrasi, di reabsorpsi sebagian, dan diekskresi sebagian sebelum akhirnya diekskresikan melalui urine (Sacher, 2004).

c. Ekskresi Asam Urat

- 1) Lewat ginjal. Hampir semua urat diekskresi lewat ginjal. Urat ditangani oleh ginjal dengan proses yang kompleks. Urat tersaring bebas oleh glomerulus, tetapi 99%-nya kemudian diabsorpsi kembali di tubulus proksimal. Tubulus distal juga mensekresi urat, tetapi disini pun sebagian besar urat direabsorpsi jumlah urat yang diekskresi ke dalam urine sekitar 10% jumlah yang disaring glomerulus.
- 2) Lewat usus. Urat dalam jumlah yang lebih kecil diekskresi ke dalam usus. Disini urat kemudian diuraikan oleh bakteri. Proses ini disebut urinalisis (Gaw, dkk, 2012).

d. Peningkatan Konsentrasi Asam Urat

Hiperurisemia adalah kondisi dimana meningkatnya kadar asam urat dalam serum di atas ambang normal yaitu 7,0 mg/dL pada laki-laki dan 6,0 mg/dL pada perempuan. Hiperurisemia dapat terjadi karena adanya peningkatan metabolisme asam urat (*over production*), penurunan ekskresi asam urat (*under excretion*) melalui urin, atau kombinasi dari kedua proses tersebut (Setiati, dkk. 2014).

Konsentrasi asam urat bervariasi menurut umur dan jenis kelamin. Sebagian besar anak memiliki konsentrasi asam urat 3,0 sampai 4,0 mg/dL. Kadar ini mulai naik selama pubertas pada laki-laki tetapi tetap rendah pada perempuan sampai menopause (Isselbacher, dkk. 2013).

e. Faktor Risiko Asam Urat

Terjadinya gangguan asam urat dipicu oleh beberapa hal. Berikut ini adalah faktor risiko yang menyebabkan seseorang terserang penyakit asam urat:

- 1) Meningkatnya kadar asam urat karena diet tinggi protein dan makanan kaya senyawa purin lainnya. Purin merupakan senyawa yang akan dirombak menjadi asam urat dalam tubuh. Ada beberapa jenis makanan yang diketahui kaya purin, antara lain daging sapi, daging babi, makanan laut (*seafood*), kacang-kacangan, bayam, jamur, dan kembang kol.
- 2) Akibat konsumsi alkohol berlebihan. Karena alkohol merupakan salah satu sumber purin yang juga dapat menghambat pembuangan purin melalui ginjal.
- 3) Penggunaan obat tertentu yang meningkatkan kadar asam urat, terutama diuretika (furosemida dan hidroclorotiazida).

- 4) Penggunaan antibiotika berlebihan yang menyebabkan berkembangnya jamur, bakteri dan virus yang lebih ganas.
- 5) Faktor keturunan dengan adanya riwayat penyakit asam urat dalam silsilah keluarga.
- 6) Hambatan dari pembuangan asam urat karena penyakit tertentu, terutama gangguan ginjal.
- 7) Penyakit tertentu pada darah (anemia kronis) yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme tubuh. Misalnya berupa gejala polisitemia dan leukimia.
- 8) Faktor lain seperti stres, diet ketat, cedera sendi, darah tinggi dan olahraga berlebihan (Sustrani, dkk. 2004).

Tabel 2.1 Nilai Normal Kadar Asam Urat

Kriteria	Kadar Asam Urat (mg/dL)
Normal	2,6 – 6,0
Rendah	≤ 2,6
Tinggi	≥ 6,8

Sumber : (Isselbacher, dkk, 2013).

f. Hiperurisemia

Hiperurisemia dapat didefinisikan sebagai konsentrasi urat plasma (atau serum) lebih dari 420 $\mu\text{mol/L}$ (7,0 mg/L). definisi ini didasarkan pada kriteria fisikokimia, hiperurisemia adalah konsentrasi urat dalam darah yang melebihi batas kelarutan urat monosodium dalam plasma, 415 $\mu\text{mol/L}$ (6,8 mg/dL). Asam urat di bawah 420 $\mu\text{mol/L}$ (7,0 mg/L). Akhirnya hiperurisemia dapat didefinisikan berkaitan dengan resiko mengalami suatu penyakit. Risiko mengalami *Gout* atau urolithiasis meningkat dengan konsentrasi urat lebih dari 420 $\mu\text{mol/L}$ (7,0 mg/L) dan meningkat sebanding dengan derajat peningkatan konsentrasai (Isselbacher, dkk, 2013).

Asam urat kurang larut dalam air dan konsentrasi urat yang tinggi dalam urin mudah menyebabkan pengendapan kristal urat yang dapat membentuk batu ginjal urat. Demikian juga, kadar asam urat darah yang tinggi sering menyebabkan pengendapan kristal urat di jaringan lunak, terutama sendi. Sindrom klinis ini

adalah *Gout*. Kristal di jaringan menyebabkan respon peradangan, disertai pembebasan enzim-enzim dari leukosit dan kerusakan jaringan lokal yang menyebabkan terbentuknya lingkungan asam yang semakin mempermudah pembentukan lebih banyak kristal urat, demikian seterusnya, dalam suatu siklus yang berkesimbangan. Akibatnya adalah sendi yang membengkak, meradang dan nyeri. Pada pasien dengan *Gout* kadang-kadang terbentuk batu urat, tetapi orang normoureмик (kadar asam urat normal) dapat batu urat apabila kadar asam urat dalam urin berlebih (Sacher, dkk, 2004).

Baik jumlah asam urat yang diproduksi dan efisiensi ekskresi ginjal mempengaruhi kadar urat. Pada *Gout*, pembentukan asam urat ditingkatkan oleh mekanisme idiopatik. Produksi tersebut juga meningkat setara dengan perputaran sel akibat penguraian asam-asam nukleat, seperti pada leukemia atau keganasan lain dengan massa sel besar. Terapi keganasan dengan obat sitolitik dengan sendirinya menyebabkan peningkatan kadar asam urat selama beberapa hari. Pada keadaan-keadaan seperti ini perlu dilakukan tindakan khusus untuk mencegah gagal ginjal akibat pengendapan urat di ginjal. Gagal ginjal menyebabkan asam urat, urea dan kreatinin terakumulasi. Diuretik tiazid dan aspirin dosis rendah menurunkan ekskresi urat (Sacher, dkk, 2004).

2. Menopause Pada Wanita

a. Definisi Menopause

Menopause berasal dari bahasa Yunani yaitu "*mens*" yang artinya siklus menstruasi dan "*poesis*" yang berarti penghentian. Dapat disimpulkan bahwa menopause merupakan masa berhentinya siklus menstruasi pada seorang wanita. Pada saat menopause, masa kesuburan dan masa reproduksi pada wanita telah berhenti yang ditandai dengan *novera* atau berhentinya siklus haid bulanan sekurang-kurangnya satu tahun (Manurung, 2017).

Pada masa menopause ovarium tidak lagi mensekresikan progesteron dan estradiol dalam jumlah yang bermakna, dan estrogen hanya dibentuk dalam jumlah kecil melalui aromatisasi androstenedion di jaringan perifer. Menstruasi biasanya mulai tidak teratur dan berhenti antara usia 45 sampai dengan 55 tahun. Usia rata-rata menopause sejak abad ke-19 semakin bertambah dan saat ini menjadi sekitar 52 tahun (Ganong, 2014).

Siklus menstruasi dan ovulasi biasanya menjadi tidak teratur, sering tidak

terjadi, kemudian setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun siklus terhenti sama sekali. Ketika siklus terhenti dan hormon-hormon wanita menghilang dengan cepat sampai hampir tidak ada. Penyebab menopause adalah matinya (*burning out*) ovarium. Sepanjang kehidupan seks seorang perempuan, kira-kira 400 folikel primordial tumbuh menjadi folikel matang dan berovulasi, dan ratusan ribu ovum berdegenerasi. Pada usia sekitar 45 tahun, hanya tinggal sedikit folikel primordial yang harus dirangsang oleh FSH dan LH, serta produksi estrogen dari ovarium menurun saat jumlah folikel primordial mendekati nol. Pada masa menopause, folikel primordial yang tersisa menjadi atretik dan gonadotropin FSH dan LH diproduksi dalam jumlah yang besar serta kontinyu sehingga produksi estrogen oleh ovarium benar-benar turun menjadi nol (Guyton dan Hall, 2014).

b. Jenis-jenis Menopause

Menopause dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu menopause alamiah dan menopause prematur (dini).

1) Menopause Alamiah

Menopause alamiah terjadi secara bertahap, biasanya antara usia 45 tahun sampai 55 tahun. Menopause alamiah terjadi pada wanita yang masih mempunyai indung telur. Durasinya sekitar 5-10 tahun. Meskipun seluruh prosesnya kadang-kadang memerlukan waktu tiga belas tahun. Selama itu menstruasi mungkin akan berhenti beberapa bulan kemudian akan kembali lagi. Menstruasi datang secara fluktuatif. Proses terjadinya menopause berlangsung lambat sehingga tubuh dapat menyesuaikan diri dengan perubahan-perubahan yang terjadi pada saat masa menopause.

2) Menopause Dini (menopause prematur)

Menopause dini terjadi sebelum usia 45 tahun dianggap sebagai menopause yang cepat, tetapi menopause dini biasanya didefinisikan sebagai menopause yang terjadi sebelum usia 40 tahun. Kadang-kadang menopause dini juga disebut sebagai kegagalan ovarium dini atau juga sering disebut *POF (premature ovarian failure)* karena hal tersebut adalah masalah yang menyebabkan menopause datang lebih cepat. Namun dalam beberapa kasus, *POF* tidak selalu menyebabkan menopause karena fungsi ovarium dapat dipulihkan dan menstruasi dapat berlangsung kembali. Menopause

ditentukan oleh masa menstruasi yang paling akhir sehingga *POF* dapat menjadi penyebab menopause dini apabila *POF* tersebut terjadi secara permanen. Menopause dini disebabkan oleh gaya hidup seperti merokok, kebiasaan meminum minuman beralkohol, makanan yang tidak sehat, dan kurangnya berolahraga. Gejala menopause dini dengan menopause biasa hampir sama, tetapi dari segi perubahan fisik penderita menopause biasanya tampak lebih parah. Hal tersebut terlihat dari keluhan-keluhan yang dialami seperti osteoporosis dan penyakit jantung koroner yang datang lebih cepat. Oleh karena itu datangnya menopause dini perlu diwaspadai (Manurung, 2017).

c. Tahap-tahap Menopause

Menopause dibagi menjadi tiga tahap yaitu, masa pramenopause, menopause, dan pasca menopause.

1) Pra menopause

Pra menopause yaitu masa transisi antara masa ketika wanita mulai merasakan gejala menopause (biasanya pada pertengahan atau akhir usia 40 tahun) dan masa siklus haid benar-benar berhenti (rata-rata 51 tahun). Pada masa pra menopause akan terjadi perubahan fisik yang berarti.

2) Menopause

Masa menopause ditandai dengan terhentinya siklus haid bulanan pada seorang wanita. Penentuan masa menopause dilakukan apabila wanita sudah tidak mengalami haid selama kurun waktu 1 tahun.

3) Pasca menopause

Masa ini adalah masa setelah siklus terakhir seorang wanita. Artinya pasca menopause terjadi setelah terjadinya masa menopause. Biasanya keadaan fisik dan psikologisnya sudah dapat menyesuaikan dengan perubahan-perubahan hormonalnya (Manurung, 2017).

d. Gejala-gejala Menopause

Haid adalah peristiwa yang terjadi secara khas pada individu, baik dalam awal pertama kali terjadi dalam siklus menstruasi, jumlah darah yang keluar, maupun dalam gejala-gejala yang menyertai. Demikian pula ketika terjadi menopause akan menimbulkan gejala-gejala yang berbeda pada setiap individu (Manurung, 2017).

Tabel 2.2 Gejala Menopause

Vasomotor	Psikis	Atrofi kelenjar
Hot flushes	Sulit tidur	Dyspareunia
Keringat banyak	Banyak kelelahan	Hilang libido
Palpitasi	Hilang konsentrasi	Nyeri otot,sendi
Sakit kepala	Depresi	Sering kencing
	Agorophobia	Sering buang air besar

*Dikutip dari Speroff.L

3. Hubungan Asam Urat dan Menopause

Penyakit asam urat merupakan penyakit dimana terjadi penumpukan asam urat dalam tubuh secara berlebihan, baik akibat produksi yang meningkat, pembuangan yang menurun atau akibat peningkatan asupan makanan yang mengandung purin tinggi. Pada wanita menopause akan rentan terserang penyakit asam urat karena pada wanita menopause mengakibatkan kadar asam urat dalam darah meningkat didalam tubuh dan resiko terkena *Gout* / asam urat akan lebih tinggi (Santri, 2018).

Hiperurisemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan *Gout*. Namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa *Gout*. Penyakit *Gout* terjadi akibat penumpukan kristal monosodium urat pada jaringan akibat peningkatan kadar asam urat (Setiati, dkk. 2014).

Penyakit *Gout* adalah penyakit yang disebabkan oleh tumpukan asam/kristal urat pada jaringan sendi. *Gout* berhubungan erat dengan gangguan metabolisme purin yang memicu peningkatan kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia). Peningkatan asam urat yang terjadi pada jaringan sendi tidak secara langsung menimbulkan reaksi peradangan, tetapi juga bisa memicu gejala (asimtomatik). Penyakit *Gout* cenderung menyerang pria usia pertengahan dan wanita pasca-menopause (Junaidi, 2013).

B. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah asam urat akan meningkat pada wanita menopause.

C. Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah gambaran kadar asam urat pada wanita menopause.