

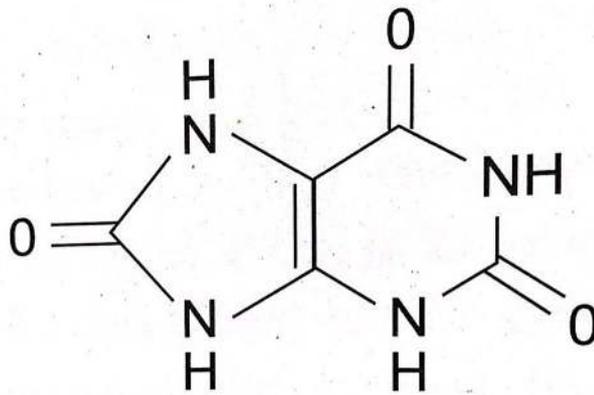
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Asam Urat

Asam urat (*uric acid* atau *monosodium urate*) adalah produk normal dari pemecahan atau katabolisme purin. Purin adalah sejenis protein dari inti sel (asam nukleat). Pada inti sel terdapat RNA (*asam ribonukleat*) dan DNA (*asam deoksiribonukleat*) yang dipecah menjadi hipoxantin, selanjutnya menjadi xantin. Asam urat terbentuk dari xantin. Proses perubahan hipoxantin menjadi xantin dan dari xantin menjadi asam urat terjadi karena bantuan enzim xantin oksidase. Itu sebabnya obat untuk menurunkan asam urat adalah obat yang bisa menghambat enzim xantin oksidase ini (Tandra, 2022).



Sumber: Tandra, 2022

Gambar 2.1 Struktur Kimia Asam Urat  $C_5H_4N_4O_3$

Metabolisme tubuh yang normal akan mengeluarkan asam urat yang memiliki rumus kimia  $C_5H_4N_4O_3$ . Asam urat kemudian dibuang oleh ginjal lewat urin. Ketika ada gangguan di ginjal, terjadilah kenaikan kadar asam urat di dalam darah. Kelebihan atau kekurangan asam urat di dalam darah menandakan adanya gangguan dari metabolisme purin (Tandra, 2022).

##### a. Metabolisme Asam Urat

Metabolisme asam urat meliputi proses sintesis dan ekskresi

##### 1) Sintesis

Asam urat merupakan produk akhir katabolisme purin. Peningkatan sintesis umumnya mencerminkan produksi purin yang abnormal. Sintesis nukleotida, sebaliknya meliputi 2 jalur yang saling berhubungan. Pada jalur

de novo, nukleotida purin disintesis dari prekursor non-purin, dan dalam jalur penghematan disintesis dari basa purin yang didapat melalui diet atau katabolisme nukleotida purin.

## 2) Ekskresi

Asam urat disaring dari sirkulasi oleh glomerulus, dan selanjutnya diresorpsi secara lengkap oleh tubulus proksimal ginjal. Sebagian kecil asam urat yang diresorpsi, disekresikan oleh nefron distal dan diekskresikan ke dalam urine (Kumar, dkk, 2020).

### b. Sumber Asam Urat

- 1) Asam urat endogen sebagai hasil metabolisme nukleoprotein dalam jaringan. Nukleoprotein terdiri dari protein dan asam nukleat, asam nukleat adalah kelompok nukleotida yang terdiri dari basa purin dan pirimidin, karbohidrat, dan fosfat.
- 2) Asam urat eksogen yang berasal dari makanan yang mengandung nukleoprotein.
- 3) Hasil sintesis

Karena gangguan enzim keturunan atau penyakit tertentu (misalnya kanker darah), tubuh sendiri menghasilkan asam urat dalam jumlah besar, sel-sel berkembang biak dan dihancurkan dalam waktu singkat, sehingga menghasilkan banyak purin. Pengaruh penyakit ginjal tertentu dan obat-obatan tertentu terhadap kemampuan ginjal untuk mengeluarkan asam urat (Junaidi, 2020).

## 2. Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat di dalam darah, dengan batasan pada laki-laki 7 mg/dl dan perempuan 6 mg/dl. Hiperurisemia dapat terjadi akibat adanya peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat pada urin (*underexcretion*) atau juga dapat karena gabungan keduanya (Setiati, dkk, 2014).

### a. Faktor-faktor yang mempengaruhi hiperurisemia

#### 1) Nutrisi

Purin merupakan salah satu senyawa organik dasar yang membentuk asam nukleat atau asam inti sel dan termasuk dalam kelompok asam amino,

bahan penyusun protein. Makanan dengan kadar purin tinggi (150 – 180 mg/100 gram) antara lain jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing dan juga makanan hasil laut (sea food), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, minuman beralkohol. Pria yang mengonsumsi daging sapi atau kambing memiliki peningkatan risiko terkena asam urat sebesar 21%. Tetapi, makanan dari sumber nabati yang kaya purin, yaitu asparagus, polong-polongan, kembang kol, dan bayam, tidak meningkatkan faktor risiko tersebut.

## 2) Obat-obatan

Obat-obatan diuretik (furosemid dan hidroklorotiazid), obat kanker, vitamin B12 bisa meningkatkan penyerapan asam urat di ginjal dan sebaliknya menurunkan sekresi asam urat di urin.

## 3) Obesitas

Kelebihan berat badan ( $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) dapat meningkatkan konsentrasi asam urat dan juga membebani sendi penyangga tubuh. Lebih baik berpuasa dengan memilih makanan rendah kalori tanpa mengurangi konsumsi daging (tetap makan daging berlemak) juga bisa meningkatkan kadar asam urat. Diet rendah kalori dapat menyebabkan rasa lapar sehingga menyebabkannya hiperurisemia.

## 4) Usia

Walaupun hiperurisemia dapat terjadi di semua usia, namun kejadiannya meningkat pada laki-laki dewasa  $\geq 30$  tahun dan wanita postmenopause atau  $\geq 50$  tahun sebab wanita pada usia tersebut mengalami penurunan fungsi hormon estrogen (Diniati, 2015).

## 5) Genetika

Riwayat keluarga yang pernah terkena artritis gout juga dapat mengakibatkan kemungkinan penyakit ini berkembang pada keturunannya.

## 6) Gaya Hidup

Minuman beralkohol bisa mencegah pembuangan asam urat dari tubuh. Diet tinggi purin juga dapat meningkatkan kadar asam urat dalam tubuh.

### 7) Paparan Timbal

Kontaminasi atau paparan timbal kronis ke tubuh juga bisa mengakibatkan beberapa kasus artritis gout.

### 8) Masalah Kesehatan Lainnya

Gagal ginjal dan gangguan ginjal lainnya juga dapat mengurangi kemampuan tubuh untuk secara efektif mengeluarkan produk limbah yang mengakibatkan peningkatan kadar asam urat (Junaidi, 2020).

## 3. Artritis Gout

Gout atau pirai merupakan penyakit yang disebabkan oleh bertumpuknya kristal monosodium urat di jaringan akibat dari tingginya kadar asam urat. Penyakit gout dapat berupa kelainan artritis gout, pembentukan tophus, kelainan ginjal berupa nefropati urat, dan pembentukan batu urat pada saluran kencing. Artritis gout ( artritis pirai) sendiri merupakan kelompok dari penyakit heterogen karena diakibatkan dari deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau karena supersaturasi asam urat di dalam cairan ekstraseluler (Setiati, dkk, 2014).

a. Penyebab hiperurisemia dan gout.

1) Pembentukan asam urat berlebih (gout metabolik).

a) Hiperurisemia dan gout primer

Hiperurisemia dan gout primer merupakan Hiperurisemia atau gout yang penyebabnya bukan dari penyakit lain atau adanya pemicu lain, yang terdiri dari kelainan molekuler yang belum jelas dan kelainan enzim spesifik.

Hiperurisemia primer karena kelainan molekuler yang belum jelas, terbanyak didapatkan yaitu 99% yang terdiri dari Hiperurisemia karena penurunan pengeluaran asam urat (*underexcretion*) sebesar 80-90% dan karena peningkatan metabolisme asam urat berlebih (*overproduction*) sebesar 10-20%. Hiperurisemia primer yang disebabkan kelainan enzim spesifik diperkirakan hanya 1% akibat peningkatan aktivitas varian dari enzim *phoribosylpyrophosphatase (PRPP) synthetase*, dan kekurangan sebagian dari enzim *hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT)* (Setiati, dkk, 2014).

b) Hiperurisemia dan gout sekunder

Hiperurisemia dan gout sekunder terbagi dalam beberapa jenis, yaitu gangguan yang menyebabkan peningkatan biosintesis de novo, gangguan yang menyebabkan peningkatan ATP atau degradasi asam nukleat, dan gangguan yang menyebabkan hiposekresi (Setiati, dkk, 2014).

c) Hiperurisemia dan gout idiopatik

Hiperurisemia dan gout idiopatik merupakan hiperurisemia yang tidak jelas penyebab, kelainan genetik, serta tidak ada kelainan fisiologi atau anatomi yang jelas (Setiati, dkk, 2014).

2) Pengeluaran asam urat melalui ginjal kurang (gout renal)

a) Gout renal primer diakibatkan karena adanya gangguan pengeluaran asam urat di tubulus distal ginjal yang sehat.

b) Gout renal sekunder penyebabnya yaitu ginjal yang rusak, contohnya pada glomerulonefritis kronik, kerusakan ginjal kronis (*chronic renal failure*) (Junaidi, 2020).

3) Pencernaan pada usus yang berkurang karena gangguan fungsi usus (Junaidi, 2020).

b. Stadium pada Arthritis Gout

1) Hiperurisemia asimtomatik

Stadium ini, pasien yang menderita hiperurisemia sama sekali tidak merasakan keluhan apa pun keadaan ini dapat berlangsung selama bertahun-tahun.

Selain karena faktor gaya hidup dan makanan, hiperurisemia terkadang disebabkan karena faktor keturunan, namun ada juga sebagian besar disebabkan karena ginjal tidak bisa membuangnya. Ginjal membuang asam urat, tetapi 90% diserap kembali ke dalam darah. Karena gangguan keseimbangan pembentukan dan pembuangan yang dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat serta mengakibatkan timbulnya serangan nyeri yang kerap sulit untuk diatasi (Tandra,2022).

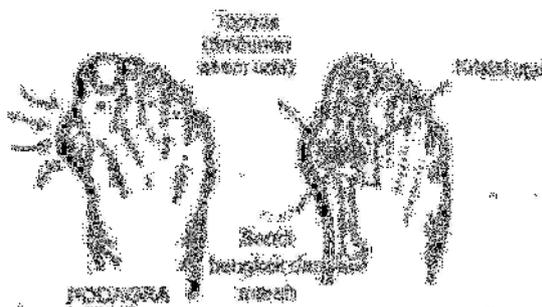
2) Serangan Akut

Stadium kedua terjadinya serangan atau timbulnya gejala atau rasa sakit secara mendadak yang dinamakan *flare-up*. Asam urat larut dalam

cairan darah, atau cairan tubuh lainnya, dan jaringan lunak. Ketika jumlah asam urat banyak kemudian mengendap dan terbentuklah kristal urat. Kristal-kristal urat inilah yang dapat menyerang semua tempat didalam tubuh terutama di dalam sendi. Reaksi tubuh dalam melawan adanya kristal urat ini memicu reaksi radang membuat suasana asam. Reaksi radang yang semakin hebat mengakibatkan sendi menjadi merah (*rubor*), panas (*calor*), bengkak (*tumor*), sangat nyeri (*dolor*), dan tidak bisa digerakkan (*functio laesa*).

Nyeri yang terjadi dapat semakin hebat hingga mencapai puncaknya dalam waktu 6-12 jam, 60% serangan yang terjadi mengarah ke sendi pangkal ibu jari kaki atau sendi metatarsal 1, yang terkenal dengan istilah “podagra”. Nyeri yang terjadi dapat mereda dalam beberapa hari, namun mungkin dapat kembali menyerang dalam kurun waktu beberapa minggu. Seseorang yang pernah terkena serangan ini, dapat merasakan serangan kembali dan 60% serangan timbul dalam satu tahun.

*Tophus* atau *tophi* adalah penumpukan kristal urat di jaringan lunak. Tempat yang paling sering menjadi area penumpukan adalah kulit sekitar lengan dan tungkai, telinga bagian luar, sendi, tulang rawan, tulang, bahkan jantung. *Tophus* ini tidak menimbulkan nyeri, tetapi menandakan kelebihan asam urat di dalam darah yang perlu ditanggulangi secepatnya. Isi *tophus* adalah cairan sangat kental mirip kapur warna putih kekuningan. Adanya *tophus* memastikan suatu penyakit asam urat (Tandra, 2022).



Sumber : Tandra, 2022  
Gambar 2.2 Serangan asam urat pada pangkal ibu jari kaki

### 3) Masa Interkritis

Masa di antara dua serangan yang akut dinamakan masa interkritis. Keluhan dan gejala apa pun tidak tampak, tetapi kerusakan sendi terus

berlangsung karena adanya hiperurisemia dan pada 70% pasien dijumpai adanya timbunan kristal urat dalam sendi.

Setiap kali sendi digerakkan, kristal urat bisa terus merusak, sehingga masih ada 25% pengidap yang tersiksa dengan nyeri sendi. Kerusakan sendi dinamakan *punch-out lesion*, yang berlanjut menyatu sehingga sendi menjadi kaku dan akhirnya tak bisa digerakkan lagi. Hal ini pada akhirnya mengakibatkan gout stadium lanjut. (Tandra, 2022).

#### 4) Stadium Lanjut

Kerusakan sendi akibat radang yang terus-menerus oleh kristal urat memunculkan nyeri yang tak berakhir. Obat-obatan yang dikonsumsi hanya dapat mengurangi rasa sakit dan menghambat bertambahnya kerusakan sendi (Tandra, 2022).

#### c. Gejala artritis gout

Gejala utama pada gout adalah pembengkakan di sendi, kemerahan, panas, dan nyeri saat menggerakkan sendi, karena adanya benjolan (tofus). Setelah beberapa waktu (hari ke-5) kulit di atasnya berubah merah kusam dan mengalami pengelupasan. Gejala lainnya ialah adanya tofus di helix pinggir sendi/tendo (Junaidi, 2020).

Serangan gout pertama biasanya hanya menyerang satu sendi dan berlangsung dalam beberapa hari, kemudian berangsur-angsur menghilang dan sendi mulai berfungsi kembali, gejala hilang saat serangan berikutnya terjadi. Tapi gout biasanya akan semakin parah, dan serangan yang tidak diobati berlangsung lebih lama, terjadi lebih sering dan mempengaruhi lebih banyak persendian. Sendi yang rusak dapat mengalami kerusakan permanen. Serangan biasanya terjadi pada satu kaki (monoarthritis), tetapi 3-14% dapat terjadi pada banyak sendi (poliarthritis). Serangan berulang sebagian besar poliarthritis, dalam urutan sendi: jempol kaki (podagra), sendi tarsal, pergelangan kaki, sendi kaki belakang, pergelangan tangan, lutut dan bursa siku (Junaidi, 2020).

Penderita merasakan nyeri hebat pada satu atau lebih persendian. Seringkali serangan terjadi di malam hari, biasanya sehari sebelumnya pasien tampak baik dan sehat tanpa gejala, namun tiba-tiba pada tengah malam

menjelang pagi bangun dengan rasa sakit yang hebat dan rasa sakitnya semakin parah dan menjadi tidak tertahankan. Sendi yang terkena membengkak dan kulit di atasnya tampak memerah atau keunguan, kencang dan halus, dan hangat saat disentuh. Menyentuh kulit di atas sendi yang terkena dapat menyebabkan rasa sakit yang parah. Rasa sakit ini berlangsung dari beberapa hari sampai sekitar satu minggu dan kemudian hilang (Junaidi, 2020).

Kristal dapat terbentuk di persendian perifer karena lebih dingin daripada persendian di bagian tubuh lainnya, asam urat cenderung menggumpal dalam suhu dingin. Kristal urat juga bisa terbentuk di telinga dan jaringan lain yang relatif dingin. Sebaliknya, asam urat jarang menyerang tulang belakang, pinggul, atau bahu. Gejala gout akut lainnya termasuk demam, menggigil, perasaan tidak nyaman, dan detak jantung yang cepat. Serangan asam urat biasanya lebih parah pada penderita dengan usia muda di bawah usia 30 tahun. Umumnya asam urat terjadi pada pria usia pertengahan, sedangkan asam urat terjadi pada wanita pascamenopause (Junaidi, 2020).

Ketika asam urat kronis dan parah terjadi, kelainan bentuk sendi dapat terjadi. Pengendapan kristal urat pada sendi dan tendon terus berlanjut, menyebabkan kerusakan yang membatasi pergerakan sendi. Benjolan keras kristal urat (tophi) disimpan di bawah kulit di sekitar persendian. Tophi juga dapat terbentuk di ginjal dan organ lain, di bawah kulit telinga, atau di sekitar siku. Jika tidak diobati, tophi di tangan dan kaki dapat pecah dan melepaskan massa kristal yang mirip dengan kapur (Junaidi, 2020).

Stadium artritis gout digambarkan sebagai berikut.



Sumber : Tandra, 2022

Gambar 2.3 Stadium pada Artritis Gout

#### d. Diagnosis Artritis Gout

Diagnosis sering dibuat berdasarkan gejala khas dan pemeriksaan fisik sendi. Tes laboratorium menunjukkan kadar asam urat yang tinggi dalam darah untuk membantu menegakkan diagnosis. Namun saat serangan akut, kadar asam urat seringkali normal. Ditemukan leukositosis, peningkatan laju endap darah (LED), asam urat tinggi ( $> 7,5$  mg/dL). Setelah dilakukan pemeriksaan urine (air seni) dan cairan sinovial di bawah mikroskop, ditemukan kristal asam urat berupa jarum. Jumlah asam urat dalam urin juga sering tinggi dan sekitar 500 mg/liter per urin 24 jam. Pemeriksaan terhadap cairan tofi menunjukkan bahwa cairan tersebut berwarna putih susu dan sangat kental sehingga sulit untuk diserap (Junaidi, 2020).

## B. Kerangka Konsep

