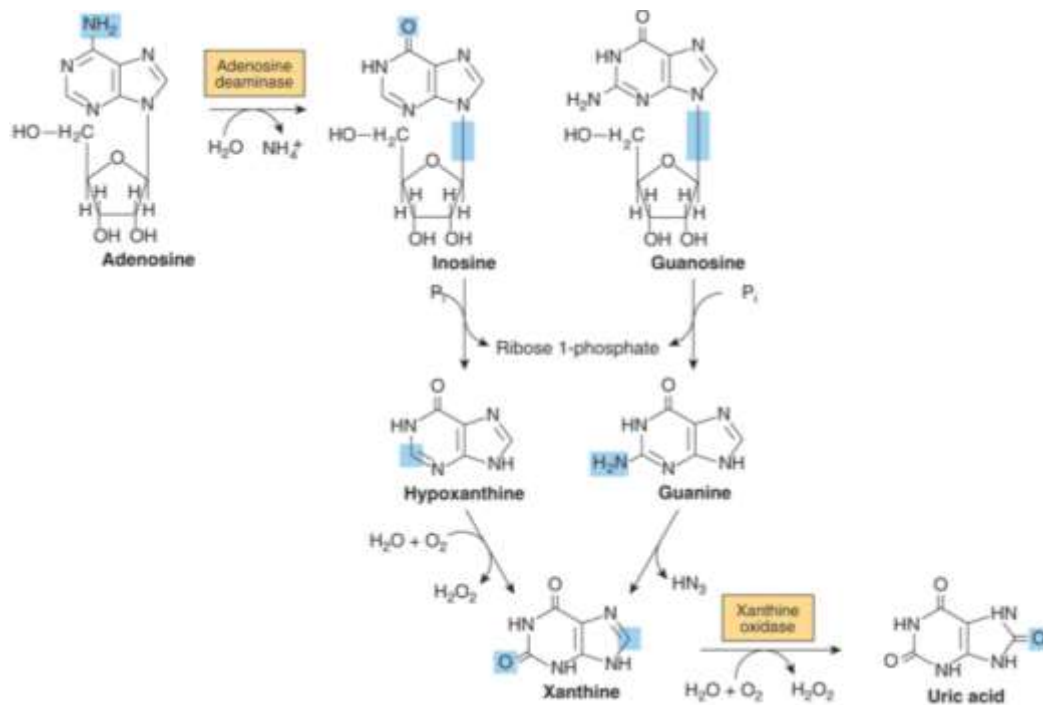


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Asam Urat dan Hiperurisemia

Asam urat adalah hasil pemecahan metabolisme purin. Prekursor asam urat adalah xantin, yang dimetabolisme menjadi asam urat oleh xantin oksidase atau isoformnya, xantin dehidrogenase. Sekitar dua pertiga dari total asam urat tubuh dihasilkan secara endogen, yakni dari metabolisme sel-sel tubuh, dan sisanya didapat dari purin eksogen yang berasal dari makanan.¹



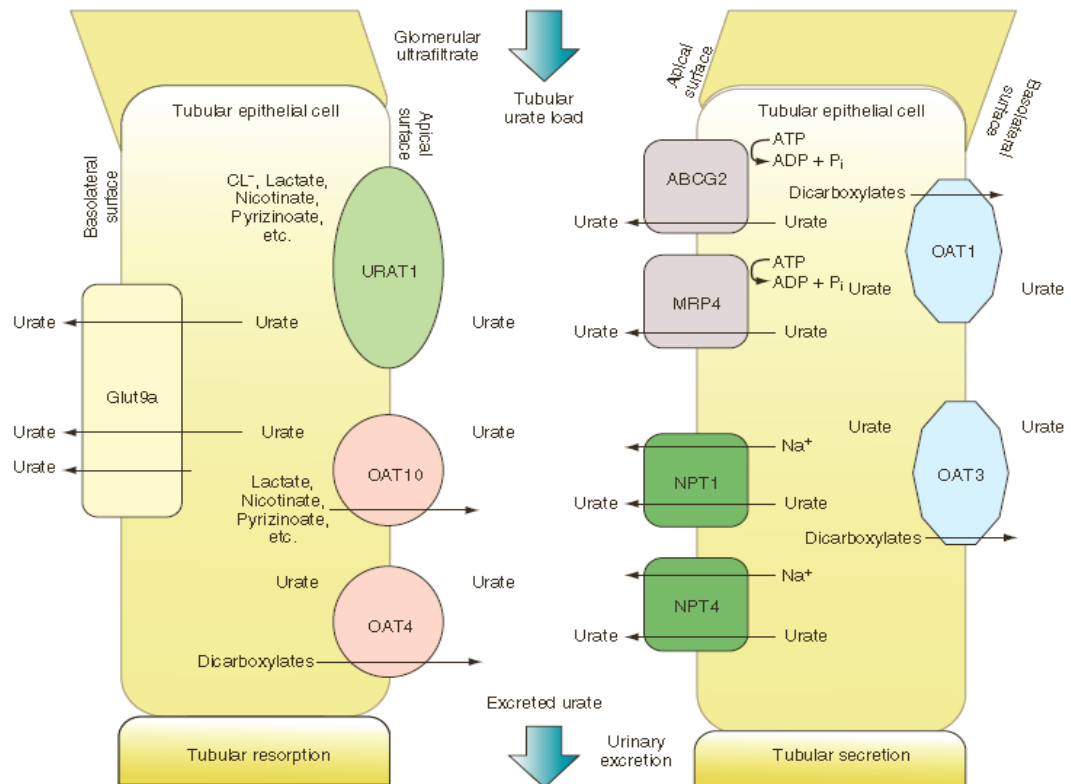
Gambar 1. Asam urat²⁵

Purin adalah senyawa heterosiklik aromatik yang merupakan gabungan dari cincin pirimidin dan imidazol. Ekspresi purin paling banyak ditemukan dalam bentuk *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA). DNA dan RNA mengandung purin bentuk adenin dan guanisin. Selain itu, purin juga

terdapat pada nukleotida molekul tunggal seperti *adenosine triphosphate* (ATP), *adenosine diphosphate* (ADP), *adenosine monophosphate* (AMP), *cyclic AMP* (cAMP), *inosine monophosphate* (IMP), *guanosine monophosphate* (GMP), *guanosine triphosphate* (GTP) dan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Purin berperan dalam metabolisme energi, dan juga sebagai neurotransmitter. Sebagai contoh, adenosin dapat memodulasi sistem kardiovaskuler dan saraf pusat.²⁶

Purin rentan terhadap katabolisme enzimatik, yakni purin yang terdapat dalam GMP dan IMP. Lain halnya dengan purin pada AMP, karena AMP tidak terpengaruh aktivitas enzim-enzim nukleotidase. AMP dapat diubah menjadi IMP oleh aktivitas enzim adenilat deaminase untuk kemudian didegradasi lebih lanjut. Guanosin diubah menjadi guanin, dan inosin diubah menjadi hipoxantin. Kedua reaksi tersebut dimediasi oleh enzim nukleosida fosforilase. Guanin dan hipoxantin dikonversi menjadi xantin, berturut-turut oleh enzim guanin deaminase dan xantin oksidase. Kemudian, enzim xantin oksidase mengkonversi xantin langsung menjadi asam urat.²⁶

Asam urat diekskresi dari tubuh melalui saluran pencernaan dan ginjal. Saluran pencernaan mengekskresi sekitar 20-30% asam urat. Mekanisme transpor asam urat ke saluran cerna melibatkan sekresi eksokrin (seperti saliva, sekret lambung, dan sekret pankreas) dan sekresi asam urat langsung ke usus, yang melibatkan transporter *ATP-binding cassette transporter G2* (ABCG2). Transporter ini juga berperan dalam ekskresi asam urat melalui ginjal. Asam urat yang diekskresikan ke saluran cerna akan didegradasi oleh flora normal usus.²⁶



Gambar 2. Ekskresi asam urat melalui ginjal²⁶

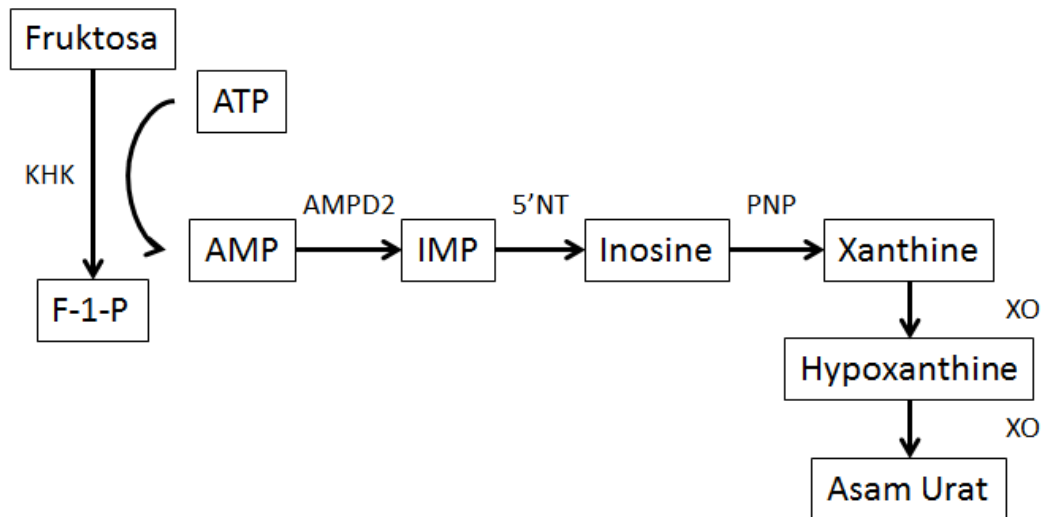
Ginjal merupakan organ utama dalam ekskresi asam urat, kecuali pada keadaan gangguan ginjal parah. Di aliran darah, asam urat tidak terikat protein plasma, sehingga dapat mengalami ultrafiltrasi dengan bebas di glomerulus. Kemudian asam urat akan direabsorpsi di tubulus proksimal melalui transporter URAT1, OAT4, dan OAT10. Di tubulus proksimal juga terjadi sekresi asam urat melalui transporter OAT1, OAT3, dan ABCG2. Asam urat akan dikeluarkan bersama dengan urin.²⁶

1.1.1 Hiperurisemia

Normalnya, tubuh manusia mengatur kadar asam urat serumnya sehingga tetap stabil pada level tertentu. Nilai normal pada pria adalah 2,5-8,0 mg/dL, sementara pada wanita adalah 1,9-7,5 mg/dL. Kadar asam urat serum yang melebihi normal disebut hiperurisemia.¹⁷ Terdapat dua mekanisme yang dapat mengakibatkan hiperurisemia, yaitu kelebihan produksi dan menurunnya ekskresi asam urat. Keduanya dapat bersifat primer maupun sekunder.²⁶

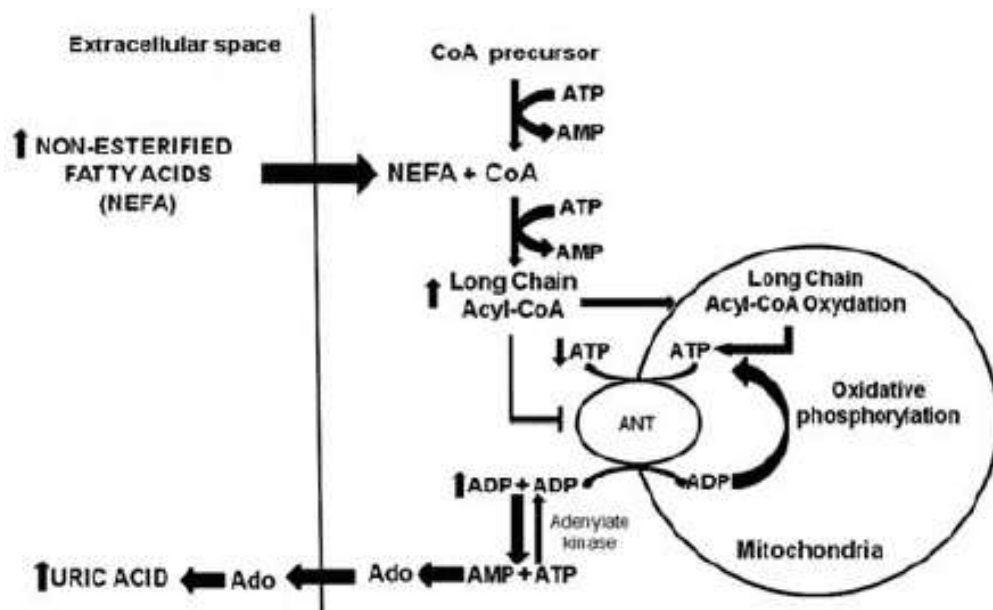
Kelebihan produksi asam urat yang bersifat primer biasanya diturunkan secara genetik. Misalnya adalah enzim *phosphoribosyl pyrophosphate* (PRPP) sintase yang hiperaktif, sehingga meningkatkan produksi PRPP dan mempercepat biosintesis purin. Contoh lainnya adalah sindrom Lesch-Nyhan dan sindrom Kelley-Seegmiller, dimana keduanya berkaitan dengan defisiensi HGPRT1. Sementara kelebihan produksi asam urat yang bersifat sekunder berkaitan dengan kondisi-kondisi yang meningkatkan kecepatan pergantian sel, yang secara otomatis meningkatkan produksi dan pemecahan purin. Misalnya pada penyakit eritropoietik, limfopoietik, dan myelopoietik, baik yang ganas maupun jinak. Trombositosis dan penyakit autoimun juga berhubungan dengan hiperurisemia. Telah dilaporkan adanya korelasi antara keberadaan tumor dengan hiperurisemia pada pasien.²⁶

Pola makan juga merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi produksi asam urat serum. Hal ini berkaitan dengan meningkatnya purin eksogen yang dimetabolisme oleh tubuh.¹⁷ Karbohidrat, protein, dan lemak memiliki pengaruh terhadap kadar asam urat serum.^{19,20,27}



Gambar 3. Mekanisme peningkatan asam urat berkaitan dengan fruktosa²⁸

Karbohidrat yang dapat meningkatkan kadar asam urat serum adalah fruktosa. Fruktosa tidak menyediakan purin secara langsung, akan tetapi fruktosa meningkatkan sintesis asam urat. Hal ini dapat menyebabkan hiperurisemia.^{26,28} Fruktosa meningkatkan kadar asam urat serum melalui mekanisme yang dijelaskan di Gambar 3.



Gambar 4. Peningkatan asam urat akibat peningkatan lemak bebas serum²⁹

Konsumsi lemak jenuh secara cepat meningkatkan penyimpanan lemak hepar, metabolisme energi, serta resistensi insulin.³⁰ Tingginya kadar insulin dalam darah menurunkan ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga kadar asam urat serum akan mengalami peningkatan.³¹ Insulin meningkatkan reabsorpsi natrium dan asam urat melalui mekanisme yang belum diketahui.³² Selain itu, peningkatan kadar asam urat serum diduga juga dapat terjadi melalui mekanisme yang dijelaskan di Gambar 4.

Kadar asam urat serum yang tinggi berkaitan dengan asupan protein, IMT yang lebih tinggi, serta kadar albumin, kreatinin, dan fosfor yang tinggi. Diet yang kaya akan protein biasanya mengandung banyak purin.³³ Asam urat adalah hasil pemecahan metabolisme purin. Prekursor asam urat adalah xantin, yang dimetabolisme menjadi asam urat oleh xantin oksidase atau isoformnya, xantin dehidrogenase. Sekitar dua pertiga dari total asam urat tubuh dihasilkan secara endogen, yakni dari metabolisme sel-sel tubuh, dan sisanya didapat dari purin eksogen yang berasal dari makanan.¹

Turunnya ekskresi asam urat merupakan penyebab dari 90% kejadian hiperurisemia. Yang bersifat primer biasanya diturunkan secara genetik dan berkaitan dengan transporter asam urat, sebagai contoh pada penyakit *multiple cystic kidney disease* (MCKD). Penurunan ekskresi asam urat sekunder disebabkan oleh berbagai kondisi yang dapat mengakibatkan retensi nefrogenik asam urat. Kondisi yang berkaitan di antaranya gangguan ginjal akut atau kronik, efek racun dan obat, serta berbagai penyakit sistemik yang mengacaukan pengaturan ekskresi asam urat baik secara langsung maupun tidak langsung.²⁶

Terdapat berbagai penyakit yang berkaitan dengan kondisi hiperurisemia. Selain arthritis gout, atau penumpukkan kristal urat di persendian jari, hiperurisemia juga merupakan faktor risiko dari berbagai macam penyakit kardiovaskuler seperti hipertensi dan stroke. Selain itu, diduga hiperurisemia juga merupakan faktor risiko dari sindroma metabolik.^{3-5,34} Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kondisi hiperurisemia berkaitan dengan meningkatnya risiko rawat inap akibat penyakit-penyakit yang berhubungan dengan hiperurisemia, ginjal, dan kardiovaskuler.³⁵

Kondisi ini membutuhkan perhatian, sebab angka kejadian hiperurisemia masih cukup tinggi. Gout, kondisi yang sangat erat hubungannya dengan hiperurisemia, mengenai 1-2% populasi penduduk di dunia. Secara global, hiperurisemia lebih banyak ditemukan di benua asia. Di Indonesia, angka prevalensi hiperurisemia mencapai 18%.⁶ Angka kejadian hiperurisemia meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Prevalensi terendah ditemukan pada kelompok usia <30 tahun, dan tertinggi pada kelompok usia >65 tahun. Pria lebih berisiko terkena hiperurisemia dibandingkan wanita. Prevalensi hiperurisemia ditemukan lebih banyak pada individu dengan IMT yang tinggi, hipertensi, atau hiperlipidemia.⁷

1.1.2 Hal yang mempengaruhi variasi pemeriksaan kadar asam urat

Selain berbagai penyakit dan kondisi yang telah disebutkan di atas, terdapat beberapa faktor yang juga mempengaruhi kadar asam urat serum. Psoriasis, konsumsi alkohol, serta beberapa jenis obat meningkatkan kadar asam urat serum.

Diet tinggi purin dan aktivitas fisik berat juga memiliki efek serupa terhadap kadar asam urat serum.¹⁷

Peningkatan kadar asam urat serum pada individu dengan psoriasis dapat berhubungan dengan peningkatan pergantian sel, serta inflamasi sistemik yang terjadi.³⁶ Penyakit dan kondisi yang meningkatkan pemecahan sel seperti leukemia, leukositosis, distrofi otot, dan sindroma tumor lisis dapat meningkatkan kadar asam urat serum. Hal ini berkaitan dengan keluarnya asam nukleat di dalam sel ke dalam darah. Asam nukleat mengandung purin yang merupakan precursor asam urat, sehingga kadar asam urat serum akan meningkat.^{37,38}

Alkohol memperlambat ekskresi asam urat melalui ginjal dengan cara menghambat eksporter asam urat, sehingga meningkatkan kadar asam urat serum. Obat-obatan yang meningkatkan kadar asam urat serum salah satunya adalah diuretik, yang diindikasikan pada pasien hipertensi dan gagal jantung. *Loop diuretic* menghambat eksporter asam urat NPT4 dan mengganggu ekskresi asam urat melalui urin. Beberapa obat dapat menurunkan kadar asam urat serum. Salisilat dosis tinggi menghambat reabsorpsi asam urat melalui transporter URAT1 di ginjal. Diet tinggi purin meningkatkan pemasukan purin eksogen, yang secara langsung akan meningkatkan produksi asam urat, sehingga terjadi kenaikan kadar asam urat serum.²⁶ Aktivitas fisik berat meningkatkan kadar asam urat serum. Hal ini disebabkan adanya peningkatan stress oksidatif selama aktivitas fisik berat, sehingga asam urat yang memiliki sifat antioksidan juga ikut meningkat. Peningkatan asam urat serum berbanding lurus dengan intensitas aktivitas fisik yang dilakukan.³⁹

1.2 Obesitas

Obesitas adalah penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan meningkatnya simpanan lemak tubuh. Lemak tubuh dapat diestimasi dengan IMT, sementara akumulasi lemak intra-abdomen diukur dengan lingkaran pinggang.⁴⁰

Tabel 2. Klasifikasi IMT untuk Ras Asia menurut WPRO, 2000⁴¹

Indeks Massa Tubuh (Kg/m ²)	Kategori
<18,5	<i>Underweight</i>
18,5-22,9	Normal
23,0-24,9	<i>Overweight</i>
25,0-29,9	Obesitas <i>grade I</i>
≥30,0	Obesitas <i>grade II</i>

Obesitas merupakan masalah kesehatan global. Di Indonesia, berdasarkan Riskesdas 2013, prevalensi penduduk dewasa dengan berat badan lebih dan obesitas 28,9%. Terdapat lebih banyak penduduk *overweight* dibandingkan dengan penduduk *underweight*. Prevalensi obesitas sentral adalah 26,6%.⁴² *International Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2009 mendefinisikan obesitas sentral sebagai lingkaran pinggang ≥94 cm untuk pria dan ≥80 cm untuk wanita.⁴³

Selain IMT, berbagai indikator lain juga dapat digunakan untuk menilai obesitas, di antaranya lingkaran pinggang, rasio lingkaran pinggang terhadap lingkaran panggul, rasio lingkaran pinggang terhadap tinggi badan, indeks konisitas, dan *abdominal volume index (AVI)*.⁴⁴ Obesitas sendiri merupakan faktor risiko dari berbagai penyakit, salah satunya sindroma metabolik. Anak yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena penyakit kardiovaskuler ketika dewasa, seperti atherosklerosis dan hipertensi. Penanganan efektif untuk kasus obesitas pada usia anak dapat menurunkan risiko hiperurisemia.^{45,46} Kondisi

obesitas dipengaruhi beberapa faktor, seperti riwayat obesitas sebelumnya, faktor genetik, metabolisme, aktivitas fisik, pola makan, lingkungan, perilaku, budaya, serta kondisi sosial dan ekonomi.⁴⁷

1.3 Lingkar Pinggang

Lingkar pinggang merupakan salah satu pengukuran antropometri sederhana. Terdapat beberapa cara untuk melakukan pengukuran lingkar pinggang. Menurut WHO pada tahun 2008, pengukuran lingkar pinggang dilakukan setinggi pertengahan antara batas bawah tulang rusuk terakhir yang teraba dengan tepi atas krista iliaka. Sementara menurut panduan dari *The United States (US) National Institutes of Health (NIH)* pada tahun 2000, pengukuran dilakukan tepat setinggi krista iliaka.

Tabel 3. Nilai Normal Lingkar Pinggang untuk Ras Asia menurut IDF⁴⁸

Jenis kelamin	Normal
Pria	< 90 cm
Wanita	< 80 cm

Pengukuran ini dapat dilakukan menggunakan pita ukur biasa. Saat melakukan pengukuran, pita ukur harus dibuat agak longgar dan tidak terlalu menekan tubuh pasien. Pita ukur dililitkan ke pinggang pasien dengan posisi sejajar dengan lantai. Posisi pasien pada saat dilakukan pengukuran sangat menentukan hasil. Pasien harus berdiri tegak, tangan di samping tubuh, serta kaki diposisikan sehingga massa pasien terdistribusi rata di kedua kaki. Pasien diminta bernapas normal beberapa kali agar perut pasien tidak terlalu tegang atau kendur sehingga mempengaruhi hasil. Pengukuran dilakukan di akhir ekspirasi normal pasien.⁴⁹

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa lingkaran pinggang dapat memprediksi sindroma metabolik dengan lebih baik bila dibandingkan dengan IMT.⁴⁴

1.3.1 Hubungan lingkaran pinggang dengan hiperurisemia

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa lingkaran pinggang berkaitan dengan kejadian hiperurisemia.^{3,11-13,50,51} Ditemukan bahwa pada individu dengan obesitas sentral, kelebihan produksi asam urat dan menurunnya ekskresi asam urat melalui ginjal merupakan mekanisme yang krusial kaitannya dengan peningkatan kadar asam urat serum.¹⁰

Jaringan lemak mensekresikan adipokin dan melepaskan energi dalam bentuk asam lemak bebas. Kedua hal di atas mengalami peningkatan pada orang dengan obesitas, dan dapat mengakibatkan resistensi insulin. Resistensi insulin ini akan menyebabkan kondisi hiperinsulinemia. Lemak viseral memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap resistensi insulin dibandingkan lemak subkutan.⁵² Tingginya kadar insulin dalam darah menurunkan ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga kadar asam urat serum akan mengalami peningkatan.³¹ Selain itu, jaringan lemak juga dapat mensekresikan asam urat. Sekresi asam urat semakin banyak ditemukan pada individu dengan obesitas.⁵³

1.4 Pola Makan

Pola makan, menurut *U.S. Department of Agriculture (USDA)*, adalah kombinasi makanan dan minuman yang merupakan asupan diet lengkap seseorang dalam suatu waktu. Pola makan seorang individu merepresentasikan secara keseluruhan mengenai kebiasaan makan dan minum individu tersebut, sehingga pola makan dapat digunakan untuk memprediksi status kesehatan seseorang.¹⁸

Pola makan yang sehat mengandung sayur aneka warna (hijau, merah, orange, legum), buah-buahan, gandum, produk susu rendah lemak, dan minyak. Yang harus dibatasi pada pola makan sehat adalah lemak jenuh dan lemak trans, gula tambahan, dan sodium. Gula dan lemak dibatasi konsumsinya maksimal sebanyak 10% dari total kalori per hari. Konsumsi sodium dibatasi <2300 mg per hari. Kebutuhan gizi harus terpenuhi terutama dari makanan padat gizi. Makanan padat gizi juga mengandung vitamin esensial, mineral, dan serat yang baik untuk kesehatan. Suplemen baiknya hanya digunakan untuk memenuhi satu atau lebih gizi yang dikonsumsi kurang dari rekomendasi.¹⁸

Kualitas diet seseorang dapat dinilai dengan beberapa cara, yakni dengan *food records*, *food frequency questionnaires* serta, untuk beberapa nutrien, dengan biomarker.⁵⁴ Proses penilaian dengan metode ini cenderung memakan waktu lama dan memerlukan keterampilan khusus, namun dalam praktik klinisnya, penilaian yang mendetail sebenarnya tidak selalu diperlukan. Telah dikembangkan alat *screening* yang lebih singkat. Sebuah penelitian telah menguji alat *screening* ini untuk manajemen penyakit kardiovaskuler, obesitas, dan diabetes tipe 2. Secara umum, alat ini menunjukkan reliabilitas yang adekuat serta validitas relatif.⁵⁵ Pengumpulan data pola makan pada penelitian ini dilakukan menggunakan instrumen *food frequency questionnaire* (FFQ) semi-kuantitatif.

1.4.1 Hubungan pola makan dengan hiperurisemia

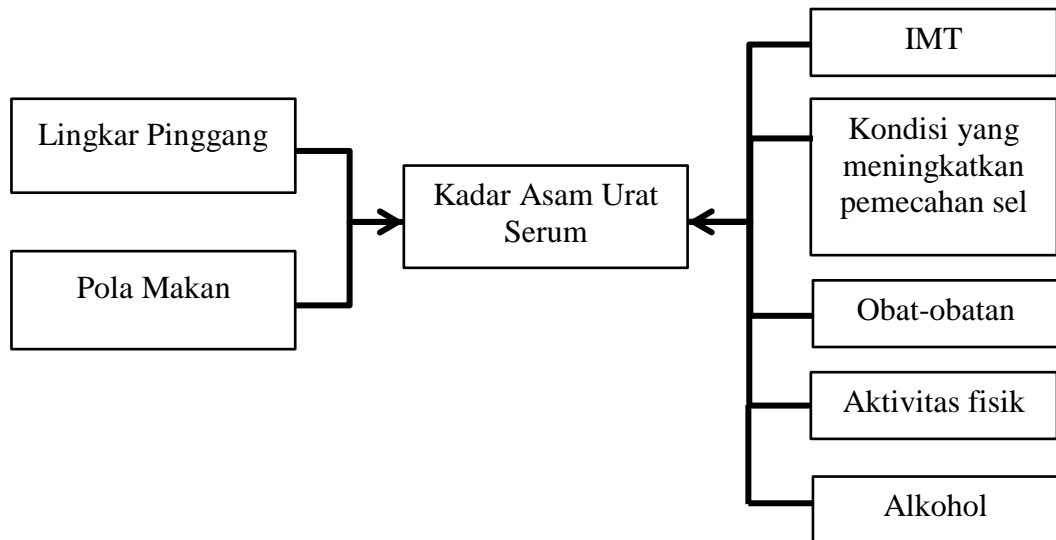
Diet merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kadar asam urat serum. Program diet penurunan berat badan, konsumsi alkohol, serta makanan yang kaya akan purin (daging merah, liver, ginjal, *sweetbread*) dapat meningkatkan kadar

asam urat serum. Hal ini berkaitan dengan meningkatnya purin eksogen yang dimetabolisme oleh tubuh.¹⁷ Alkohol memperlambat ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga meningkatkan kadar asam urat serum.²⁶ Beberapa studi mengatakan bahwa pola makan juga mempengaruhi kadar asam urat serum.^{14,15} Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pola makan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) berdampak pada penurunan kadar asam urat serum.¹⁶ Kadar asam urat serum meningkat seiring dengan konsumsi gula.²⁰ Terdapat korelasi positif antara asupan protein hewani dengan hiperurisemia.²⁷ Makanan-makanan yang tinggi protein seperti daging dan telur juga berhubungan dengan rerata kadar asam urat serum yang tinggi. Asupan lemak berhubungan secara signifikan dengan kadar asam urat serum yang lebih tinggi.¹⁹

1.5 Aktivitas Fisik

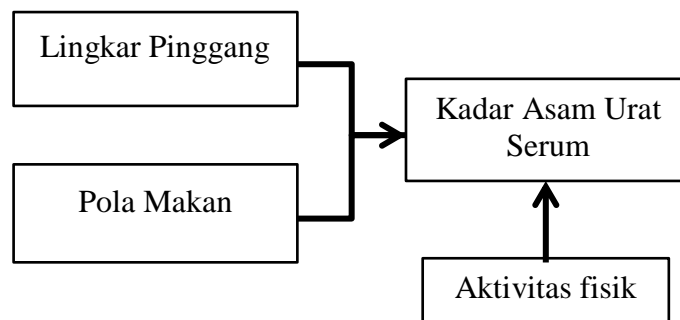
Aktivitas fisik didefinisikan sebagai semua gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot-otot rangka dan memerlukan energi.⁵⁶ Aktivitas fisik mempengaruhi kadar asam urat serum, kaitannya dengan peningkatan produksi asam urat. Asam urat, antioksidan yang larut air, meningkat pada saat aktivitas fisik dan mencerminkan peningkatan pertahanan antioksidan sebagai respon dari meningkatnya stress oksidatif yang terjadi selama aktivitas fisik berlangsung. Intensitas aktivitas fisik berbanding lurus dengan peningkatan kadar asam urat serum.²⁶ Penelitian ini menggunakan instrumen *International physical activity questionnaire* (IPAQ) yang sudah diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia untuk menilai aktivitas fisik responden.

1.6 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

1.7 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

Pengaruh IMT, kondisi yang meningkatkan pemecahan sel, alkohol, dan obat-obatan akan dikontrol melalui kriteria inklusi. Sedangkan variabel aktivitas fisik akan dijadikan sebagai variabel perancu.

1.8 Hipotesis

1.8.1 Hipotesis mayor

Terdapat hubungan lingkar pinggang dan pola makan dengan kadar asam urat serum pada dewasa *overweight* usia 20-25 tahun.

1.8.2 Hipotesis minor

- a. Terdapat hubungan lingkar pinggang dengan kadar asam urat serum pada dewasa *overweight* usia 20-25 tahun.
- b. Terdapat hubungan pola makan dengan kadar asam urat serum pada dewasa *overweight* usia 20-25 tahun.
- c. Terdapat hubungan aktivitas fisik dengan kadar asam urat serum.