

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Asam urat

Metabolit akhir dari hasil nucleotide purin baik endogen maupun dari diet adalah asam urat. Hasil konversi xantin dengan hipoxantin yang dikatalisasi oleh xantin oksidase adalah asam urat. Kandungan dari purin yaitu adenine, guanin dan pirimidin, yang berperan penting dalam replikasi material genetika, transkripsi gen, sintesis protein, dan metabolisme seluler. Putrin yang dipecah serta di sintesis di seluruh jaringan tubuh, namun asam urat hanya diproduksi pada jaringan yang mengandung enzim *xantin oksidase*, terutama usus kecil dan hati (Wortman, 2005).

Keseimbangan produksi dan ekskresi ditentukan oleh kadar asam urat serum. Produksi asam urat tergantung oleh diet dan proses internal tubuh yaitu biosintesis, degradasi, dan pembentukan cadangan (*salvage*) asam urat. Dengan mengkonsumsi makanan berupa sarden, kerang, jantung, hati, usus, daging kambing, bebek, paru, serta alkohol dengan diet yang mengandung purin tinggi akan meningkatkan produksi asam urat. Ekskresi asam urat sebagian melewati ginjal, dengan proses glomerulofiltrasi, reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi pasca sekresi. Pria memiliki rerata lebih tinggi kadar asam urat dibandingkan pada wanita pramenopause (Johnson *et al.*, 2003; Wortman, 2005).

Belum ada keseragaman dalam pembagian kadar AUS. Ada yang menetapkan hiperurikemia untuk pria $AUT \geq 7\text{mg/dL}$, sedangkan untuk wanita $\geq 6\text{mg/dL}$. Pada umumnya terdapat selisih penetapan kadar asam urat untuk pria dan wanita, pada wanita lebih rendah sekitar 1mg/dL (Barr, 1990). Walaupun ada yang menetapkan juga dengan nilai $AUT \geq 8\text{ mg/dL}$ (Hosoya.*et al.*,2014), ada pula yang menetapkan juga dengan nilai $AUT \geq 6,5\text{ mg/dL}$ (Cerezo & Ruilope, 2012).

Dengan tidak membedakan jenis kelamin, klasifikasi kadar AUS dibagi menjadi beberapa bagian. Pembagian nilai kadar AU berdasarkan *Mlati Study* adalah sebagai berikut (Sja'bani *et al.*, 2014):

- a. Kadar AUS $\geq 7\text{ mg/dL}$: termasuk *High Uric Acid* (Hiperurikemia).
- b. Kadar AU antara $\geq 5 - 7\text{ mg/dL}$: termasuk *High Normal Uric Acid* (Asam Urat Normal Tinggi/AUNT).
- c. Kadar AU antara $\geq 4 - 5\text{ mg/dL}$: termasuk *Normal Uric Acid* (Asam Urat Normal)
- d. Kadar AU antara $\geq 2,5 - 4\text{ mg/dL}$: termasuk *Low Normal Uric Acid* (Asam Urat Normal Rendah/AUNR)

Hasil penelitian awal prehipertensi di *Mlati Study* nilai kadar AU ini telah disesuaikan (Haidar *et al.*, 2012).

Dilaporkan oleh Matsumura *et al.* di Jepang dengan sampel yang kecil <70 orang kadar asam urat pada wanita lebih berperan timbulnya kejadian hipertensi dibanding laki laki. Hasil ini meragukan maka perlu

dilakukan penelitian pada ras tertentu dengan jumlah sampel lebih besar secara acak (Matsumura *et al.*, 2006).

2. Hiperurikemia

Kenaikan kadar asam urat serum dihubungkan dengan disfungsi endotel dan jejas pada ginjal pada penderita hipertensi. Peningkatan kadar asam urat serum ditemukan ada 25% penderita hipertensi yang tidak diterapi, ada 50% penderita dalam terapi diuretika, serta lebih dari 75% penderita dengan hipertensi maligna, gagal jantung kongestif dan preeklamsia. Penelitian lain juga menunjukkan kadar asam urat serum akan meningkat pada penderita dimana kondisi klinis hipoksia, iskemia, reperfusi, serta kondisi-kondisi lain seperti pada pasien dengan penyakit paru obstruktif, hipoksia pada neonatus, penyakit jantung sianosis, serta gagal jantung akut. Mekanisme yang akan menerangkan kenaikan kadar asam urat pada kondisi hipoksia serta iskemia tersebut diperkirakan berhubungan dengan adanya peningkatan degradasi adenosin trifosfat serta aktivasi dengan jalur xantin oksidase (Doehner & Anker, 2005; Fields, 2003).

Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum dihubungkan dengan kejadian hipertensi serta kerusakan ginjal dengan mekanisme terbentuknya kristal serta stimulasi sistem Renin-Angiotensin. Pada kerusakan melalui proses hipertrofi, glomerulosklerosis serta fibrosis interstitial ginjal yang dilihat secara histologis disebabkan oleh ginjal dan kadar asam urat yang tinggi (Kang *et al.*, 2002). Didukung

pada suatu *review* mengenai mekanisme yang bertanggung jawab terhadap kerusakan ginjal pada penderita hipertensi, didapatkan bahwa ada peningkatan kadar asam urat serum akan meningkatkan progresifitas kerusakan ginjal yang diukur melalui Urea Nitrogen Darah (BUN) serta kreatinin serum, terutama pada subyek dengan derajat hipertensi yang lebih tinggi (Johnson *et al.*, 2005; Mazzali *et al.*, 2001).

Tidak ada pengertian dari hiperurikemia yang diterima secara universal. Namun pada hiperurikemia ini biasanya didefinisikan sebagai konsentrasi asam urat serum yang lebih dari 6,8 mg/dl yang merupakan batas kelarutan urat dalam serum. Kadar asam urat serum yang tinggi dengan atau tanpa gout diduga berhubungan dengan munculnya penyakit kardiovaskular seperti darah tinggi, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer serta stroke (Kim *et al.*, 2009)

Hubungan antara asam urat pada penyakit kardiovaskular hingga pertengahan tahun 1950 ditolak. Pada awal tahun 1960 beberapa studi epidemiologis melaporkan adanya hubungan antara kadar asam urat serum dengan kardiovaskular termasuk hipertensi, sindrom metabolik, *coronary artery disease*, *cerebrovascular disease*, demensia vaskular, preeklampsia, dan penyakit ginjal. Hubungan antara asam urat dengan penyakit kardiovaskular tidak hanya pada hiperurikemia ringan yaitu pada pria kadar asam urat serum (>7 mg per desiliter [420 μ mol per liter]) serta pada wanita kadar asam urat serum (>6 mg per desiliter [360 μ mol per liter]), namun pada kadar asam urat normal (>5.2 to 5.5 mg per

desiliter [310 to 330 μmol per liter]). Dengan hubungan ini masih tetap kontroversial. Karena terdapat beberapa ahli seperti kelompok *Framingham Heart Study* berpendapat bahwa asam urat bukan merupakan faktor risiko penyakit seperti kardiovaskular, namun kebanyakan kelompok profesional menganggap, asam urat sebagai faktor risiko seperti kardiovaskular. Penelitian klinis belakangan ini mendukung terjadinya hipertensi kemungkinan bahwa adanya kenaikan asam urat serum. Beberapa studi melaporkan bahwa dalam kurun waktu 5 tahun tidak tergantung faktor risiko lain pada hipertensi hiperurikemia dapat meningkatkan risiko relatif berkembangnya hipertensi. Hiperurikemia khususnya jika terdapat mikroalbuminuria sering didapatkan pada orang dewasa prehipertensi (Feig, 2008).

a. Definisi Hiperurikemia

Hiperurikemia biasa disebut juga gout atau penyakit pirai merupakan penyakit yang disebabkan oleh tingginya kadar asam urat dalam tubuh penderita (Filzahazny, 2010). Tidak ada definisi hiperurikemia yang diterima secara universal. Namun hiperurikemia yang biasanya didefinisikan sebagai konsentrasi asam urat serum yang $>6,8$ mg/dl adalah merupakan batas kelarutan urat dalam serum (Kim *et al.*, 2009).

b. Etiologi Hiperurikemia

Asam urat adalah hasil degradasi dari senyawa purin dengan secara fisiologis yang tidak memiliki fungsi tertentu. Pada hewan

dengan tingkat rendah, adanya enzim urikase akan dapat memecah asam urat menjadi lebih mudah terlarut sehingga tidak terakumulasi. Penyakit asam urat atau disebut juga penyakit gout atau pirai adalah dimana terjadi gejala seperti hiperurikemia, serangan artritis yang berulang berkaitan dengan ditemukan kristal urat monosodium pada cairan sinovial serta penimbunan kristal urat monosodium pada jaringan, serta penyakit ginjal dan batu ginjal. Dikarenakan adanya penimbunan asam urat yang tidak dapat dipecah maka penyakit pirai hanya terjadi pada manusia. Jumlah yang terakumulasi pada pria 1200 mg dan pada wanita 600 mg pada kondisi normal. Karena disebabkan oleh adanya produksi yang berlebihan akibat diet kaya purin dan alkohol atau adanya penurunan eliminasi atau ekskresi yang kurang dari tubuh seseorang maka adanya kelebihan ini dapat meningkatkan ukuran dari penimbunan asam urat terjadi pada penderita penyakit pirai ini. (Fukui, 2007; Filzahazny, 2010).

Makanan, konversi asam nukleat menjadi nukleotida purin, dan sintesis de novo (sintesis senyawa dari sisa metabolisme) senyawa purin adalah penguraian senyawa purin yang menghasilkan asam urat. Beberapa enzim juga mengatur metabolisme senyawa purin, yang menyebabkan terjadinya kelebihan dalam produksi asam urat adalah ketidaknormalan pada enzim. Dua enzim yang sangat berperan dalam produksi asam urat yaitu fosforibosil pirofosfat (PRPP) sintetase serta hipoxantin-guanin fosforibosil transferase (HGPRT). Fosforibosil

pirofosfat adalah kunci penentu sintesa purin serta kemudian pembentukan asam urat yaitu dengan peningkatan aktivitas PRPP sintetase akan menyebabkan peningkatan PRPP. Defisiensi HGPRT yang akan mempengaruhi konversi guanin menjadi asam guanilat serta hipoxantin menjadi asam inosinat. Konversi kedua senyawa ini memerlukan PRPP menjadi sebagai kosubstrat serta reaksi pembentukkan kembali asam nukleat. Kekurangan pada HGPRT akan menyebabkan terjadinya peningkatan reaksi guanin serta hipoxantin menjadi asam urat serta terjadi peningkatan interaksi PRPP dengan glutamin pada tahap pertama sintesa purin. Defisiensi HGPRT sejak masa kanak-kanak dapat menyebabkan Sindrom Lesch-Nyhan yang ditunjukkan dengan adanya spastis koreoatetosis, retardasi mental, serta produksi pada asam urat yang berlebihan. Defisiensi parsial pada enzim tersebut yang mungkin ditandai dengan normal pada individu yang sehat atau hiperurikemia (Filzahazny, 2010).

Kelebihan dalam pembentukan asam urat juga disebabkan oleh peningkatan pemecahan asam nukleat jaringan dengan adanya penyimpangan dalam mieloproliferasi serta limfoproliferasi. Asam urat tidak akan terakumulasi selama pembentukannya seimbang dengan ekskresinya. Dua per tiga asam urat yang akan diproduksi setiap harinya diekskresikan melalui urin, sisanya dieliminasi melewati saluran pencernaan setelah didegradasi oleh bakteri usus. Peningkatan ekskresi asam urat di atas rata-rata akan mengarah pada hiperurikemia

serta peningkatan timbunan asam urat. Asam urat dalam plasma hampir seluruhnya difiltrasi pada glomerulus serta 90% direabsorpsi pada tubulus proksimal. Situs sekresi tubulus asam urat yang pasti tidak dapat ditetapkan namun terjadi pada tubulus distal hingga situs sekretori (Filzahazny, 2010).

Faktor yang dapat mempengaruhi klirens atau peningkatan terbentuknya asam urat diantaranya adalah obat-obatan serta keadaan patofisiologis tertentu. Orang normal membentuk 600-800 mg asam urat per harinya dan akan diekskresikan <600 mg dalam urin. Orang-orang yang mengekskresikan >600 mg asam urat setelah menjalani diet bebas purin selama 3-5 hari dapat dikategorikan sebagai overproduser. Orang yang mengalami hiperurikemia yang mengekskresikan <600 mg asam urat setelah diet bebas purin dalam 24 jam dikategorikan *underexcretors*. Pada diet sedang, ekskresi lebih dari 1000 mg dalam 24 jam akan menunjukkan adanya overproduksi, yang kurang dari jumlah ini dikategorikan normal (Filzahazny, 2010) .

3. Asam urat dan faktor risiko hipertensi

Dilaporkan adanya peningkatan pada abad ke-20 pada frekwensi hipertensi di Amerika Serikat, masing-masing 29% pada populasi orang dewasa (Egan *et al.*, 2010). Tahun 1870-an, asam urat awalnya dihubungkan dengan hipertensi. Untuk mengurangi ekskresi asam urat dalam urin yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal. Hipertensi

disebabkan oleh asam urat yang berperan sebagai penyebab untuk beberapa jenis hipertensi (Feig *et al.*, 2013).

Studi pada manusia yang menunjukkan hubungan terkuat dari hiperurisemia adalah yang diamati pada remaja dengan hipertensi dini, hipertensi disebabkan oleh mekanisme asam urat melalui stress oksidatif, disfungsi endothelial dan aktivitas sistem renin angiotensin. Dengan ini mengurangi keraguan bahwa AUS adalah sebagai penyebab hipertensi (Johnson *et al.*, 2013).

Bahwa pola makan (purin atau fruktosa) dapat menyebabkan peningkatan AUS dan asam urat intraselular dengan menurunnya oleh ekskresi asam urat urin atau saluran gastrointestinal, oleh nukleotida, oleh degradasi protein. Spesies oksigen reaktif (SOR) dipacu oleh peningkatan asam urat intraselular dan aktivasi xantin oksidase selama produksi asam urat disebabkan oksidan. Perubahan mitokondria dan mengurangi bioavailabilitas Nitrit Oksida (NO) endothelial diinduksi oleh stress oksidatif intraselular, meningkatkan kadar endotelin serta mengaktifkan sistem renin angiotensin (SRA). Vasokonstriksi sistem dengan adanya hipertensi akan berefek menginduksi ginjal.

4. Hipertensi

Hipertensi adalah keadaan dimana tekanan darah sistolik sama atau melebihi 140 mmHg sedangkan untuk tekanan darah diastolik sama atau melebihi 90 mmHg pada seseorang yang tidak sedang mengonsumsi obat anti hipertensi (Lewington *et al.*, 2006, Rani *et al.*, 2006).

Namun hingga saat ini belum terdapat kesatuan pendapat mengenai definisi hipertensi. Oleh karena itu, beberapa organisasi seperti yang rekomendasi pertama yang dipublikasikan melalui JNC 8 (*The Eighth Report of The Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) dan ESH (*European Society of Hypertension*) membuat klasifikasi hipertensi.

Sesuai dengan laporan *Joint National Committee 8* (JNC 8) tekanan darah diklasifikasikan sebagai berikut: 1) Rekomendasi 1, pada populasi umum ≥ 60 tahun dengan tekanan darah sistolik <150 mmHg sedangkan tekanan darah diastolik <90 mmHg; 2) Rekomendasi 2 pada populasi umum <60 tahun dengan tekanan darah sistolik <140 mmHg; 3) Rekomendasi 3, pada populasi umum <60 tahun dengan tekanan darah diastolik <90 mmHg; 4) Rekomendasi 4, pada populasi umum >18 tahun dengan *chronic kidney disease* tekanan darah sistolik <140 mmHg serta tekanan darah diastolik <90 mmHg; 5) Rekomendasi 5, pada populasi umum >18 tahun dengan diabetes militus dengan tekanan darah sistolik <140 mmHg serta tekanan darah diastolik <90 mmHg (James *et al.*, 2013).

Sedangkan menurut ESH (*European Society of Hypertension*) pada tahun 2013, dengan tekanan darah sistolik <140 mmHg sedangkan tekanan darah diastolik <85 mmHg.

Sesuai dengan laporan *Joint National Committee 7* (JNC 7) tekanan darah diklasifikasikan sebagai berikut: 1) Tekanan darah normal yaitu

tekanan sistolik <120 mmHg dan diastolik <80 mmHg; 2) Prehipertensi yaitu tekanan sistolik 120-139 mmHg dan/atau diastolik 80-89 mmHg; 3) Hipertensi *stage* 1 yaitu tekanan darah sistolik 140-159 mmHg dan/atau diastolik 90-99 mmHg; 4) Hipertensi *stage* 2 yaitu tekanan darah sistolik \geq 160 mmHg atau diastolik \geq 100 mmHg (Chobanian *et al.*, 2003).

Tekanan darah sistolik yaitu suara yang terdengar pada fase satu sedangkan tekanan diastolik yaitu suara yang terdengar pada fase lima pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik diukur dengan menggunakan tensimeter air raksa. Pengukuran tekanan darah harus dilakukan pada kedua sisi lengan untuk menghindari adanya kesalahan dan adanya kelainan pada pembuluh darah perifer. Sedangkan untuk mengindikasikan pasien dengan risiko hipotensi postural dilakukan pengukuran tekanan darah pada waktu berdiri (usia lanjut, diabetes melitus dan lain-lain) (Rani *et al.*, 2006).

Penyakit kardiovaskular, penyakit jantung koroner, payah jantung, pembuluh darah perifer, stroke serta insufisiensi ginjal adalah faktor risiko penting yang ditimbulkan dari Hipertensi. Dengan pengendalian tekanan darah dalam batas normal baik secara farmakologis dan non farmakologis untuk dapat menghindari komplikasi tersebut (Rani *et al.*, 2006).

Diperkirakan jumlah pasien dengan hipertensi akan terus bertambah seiring dengan bertambahnya populasi geriatri serta peningkatan insidensi obesitas (Kaplan, 2006).

Di Indonesia, hampir seluruh pasien dengan hipertensi yang kontrol di puskesmas hanya mendapat obat anti hipertensi untuk 3-5 hari. Pasien tidak mungkin untuk datang ke puskesmas tiap tiga hari, berulang kali hanya untuk mendapat obat dengan terus menerus. Sehingga pasien tidak dapat minum obat secara teratur yang menyebabkan prosentase tekanan darah yang terkontrol diperkirakan lebih rendah lagi di Indonesia (Aziza, 2010). Pada era BPJS pasien hipertensi harus berobat dengan melalui PPK 1 (Puskesmas). Di Puskesmas obat anti hipertensi macamnya masih sangat terbatas dengan lamanya pemberian serta dibatasi hanya untuk 3 sampai 7 hari (Permenkes 28 Tahun 2014). Di rumah sakit pemberian obat anti hipertensi dapat hingga 1 bulan. Sedangkan semua *guide line* hipertensi menyatakan bahwa obat anti hipertensi tidak boleh diberikan pada pasien dengan prehipertensi dan hanya boleh diberikan pada pasien hipertensi (Joint National Committee 8 2014, European Society of Hypertention 2013, International Society of Hypertention 2014).

Akibat yang ditimbulkannya akan semakin ditingkatkannya upaya penanggulangan pada masalah hipertensi. Penanggulangan ini akan menjadi lebih baik jika dilakukan sejak dini yaitu dengan pasien mengalami hipertensi, misalnya pada saat stadium prehipertensi. Berbagai macam pengobatan dari waktu ke waktu telah mengalami perbaikan yaitu baik dalam algoritma maupun jenis anti hipertensi yang digunakan. Dengan bukti klinis akan menunjukkan bahwa pengobatan hipertensi

cenderung untuk mengarah pada target penurunan tekanan darah yang akan lebih rendah (Suriyasa *a et al.*, 2004). Prevalensi hiperurikemia untuk beberapa Negara dilaporkan pada wanita lebih sedikit dibandingkan pada pria. Pada hasil suatu studi meta analisis dengan penelitian epidemiologi hiperurikemia di Cina yang terbit dalam jurnal diidentifikasi secara manual serta on-line dengan menggunakan CBMDISC, Chongqing VIP database dan CNKI database. Jurnal tersebut dilaporkan pada jurnal Inggris menggunakan MEDLINE database. Lima puluh sembilan penelitian terpilih, dan menunjukkan prevalensi hiperurikemia pada wanita hanya 8,6% (95% CI: 8,2%- 10,2%) sedangkan pada pria 21,6% (95%CI : 18,9%-24,6%). Disimpulkan bahwa prevalensi hiperurikemia berbeda berdasar usia dan meningkat >50 tahun pada wanita dan meningkat >30 tahun pada pria. Intervensi dibutuhkan untuk merubah faktor risiko sebelum mencapai usia 50 tahun pada wanita dan usia 30 tahun pada pria (liu *et a.,l* 2011). Di Amerika dilaporkan hiperurikemia pada pria sebesar 21,3% sedang pada wanita sebesar 21,6 % (Zhu *et al.*, 2011).

5. Etiologi

Berdasarkan pada penyebabnya dibagi menjadi dua jenis hipertensi, yaitu:

a. Hipertensi Primer atau Esensial

Terminologi yang digunakan untuk 95% kasus hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui adalah Hipertensi primer (esensial).

Kejadian ini muncul sebesar 20-30% pada dewasa kulit hitam di Amerika Serikat dan 10-15% pada dewasa kulit putih. Onset hipertensi ini biasanya antara usia 25-55 tahun, serta jarang terjadi sebelum usia 20 tahun (Siregar, 2003; Sutters, 2008). Menurut Yogiantoro (2006), hipertensi esensial merupakan penyakit multifaktorial yang akan timbul akibat interaksi dari beberapa faktor risiko. Beberapa faktor risiko tersebut antara lain yaitu:

- 1) Pola hidup seperti merokok, asupan garam, obesitas, aktivitas fisik, dan stres.
- 2) Faktor genetik dan usia
- 3) Sistem saraf simpatis : tonus simpatis dan variasi diurnal.
- 4) Ketidakseimbangan antara modulator vasokonstriksi serta vasodilatasi.
- 5) Pengaruh sistem otokrin setempat yang berperan dalam sistem renin, angiotensin, dan aldosteron.

b. Hipertensi Sekunder

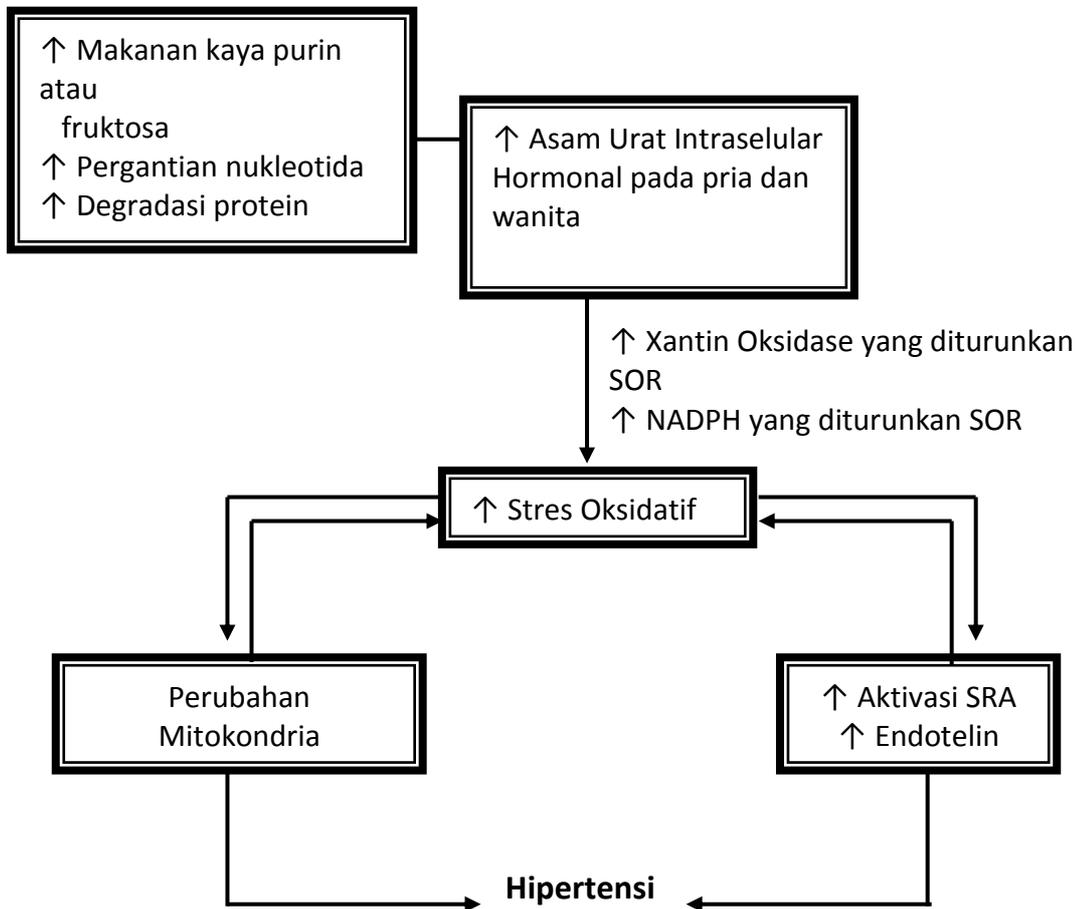
Dimana keadaan terjadi peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh penyakit tertentu. Hipertensi jenis ini mencakup 5% kasus hipertensi. Beberapa untuk penyebab hipertensi sekunder antara lain adalah penyakit ginjal seperti glomerulonefritis akut, nefritis kronis, kelainan renovaskuler, dan Sindrom Gordon; penyakit endokrin seperti feokromositoma, Sindrom Conn, dan

hipertiroid; dan kelainan neurologi seperti tumor otak (Joesoef dan Setianto, 2003).

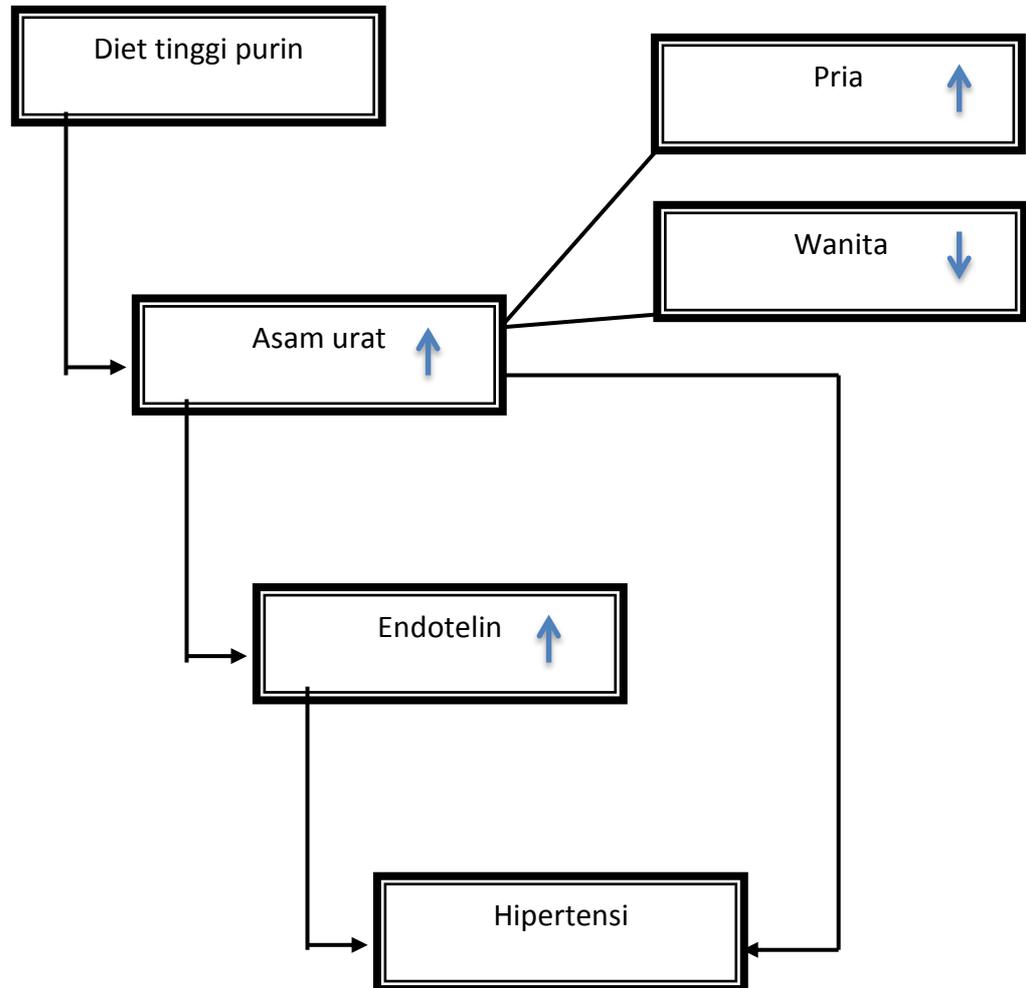
6. Patofisiologi

Hipertensi esensial menunjukkan adanya kecenderungan hubungan antara keluarga dan merupakan gambaran penyakit atau sindrom dengan kelainan biokimiawi. Hipertensi esensial adalah penyebab terbanyak kejadian pada hipertensi dan terhitung sebanyak 95% dari kasus hipertensi (Carretero & Oparil, 2000).

B. KERANGKA TEORI



Bagan 1. Kerangka teori penelitian

C. KERANGKA KONSEP

Bagan 2. Kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara tingginya asam urat terhadap kejadian proporsi hipertensi pada pria lebih tinggi dibanding dengan wanita.

H0: Tidak terdapat hubungan antara tingginya kadar asam urat terhadap proporsi kejadian hipertensi pada pria dan wanita.

H1: Terdapat hubungan yang antara tingginya kadar asam urat terhadap proporsi kejadian hipertensi pada pria dan wanita.