

**SKRIPSI**

**2021**

**HUBUNGAN KADAR SERUM ASAM URAT PADA PENDERITA  
PENYAKIT GINJAL KRONIK DENGAN KEJADIAN ARTRITIS GOUT  
DI RUMAH SAKIT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**



**OLEH :**

**Aqilla Putri Milleni Udinsiah**

**C011 181 021**

**PEMBIMBING :**

**dr. Endy Adnan, Sp.PD., Ph.D., K-R**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI FAKULTAS  
KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2021**

**HUBUNGAN KADAR SERUM ASAM URAT PADA PENDERITA  
PENYAKIT GINJAL KRONIK DENGAN KEJADIAN ARTRITIS GOUT  
DI RUMAH SAKIT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Aqilla Putri Milleni Udinsiah**

**C011181021**

**Pembimbing**

**dr. Endy Adnan, Sp.PD, Ph.D, K-R**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“HUBUNGAN KADAR ASAM URAT PADA PENDERITA PENYAKIT GINJAL KRONIK DENGAN KEJADIAN ARTRITIS GOUT DI RUMAH SAKIT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

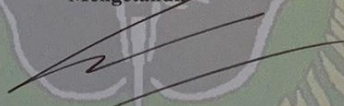
Hari/Tanggal : Rabu, 01 September 2021

Waktu : 11.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 01 September 2021

Mengetahui,

  
dr. Endy Adnan, Sp.PD, Ph.D, K-R

NIP.197701012009121002

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

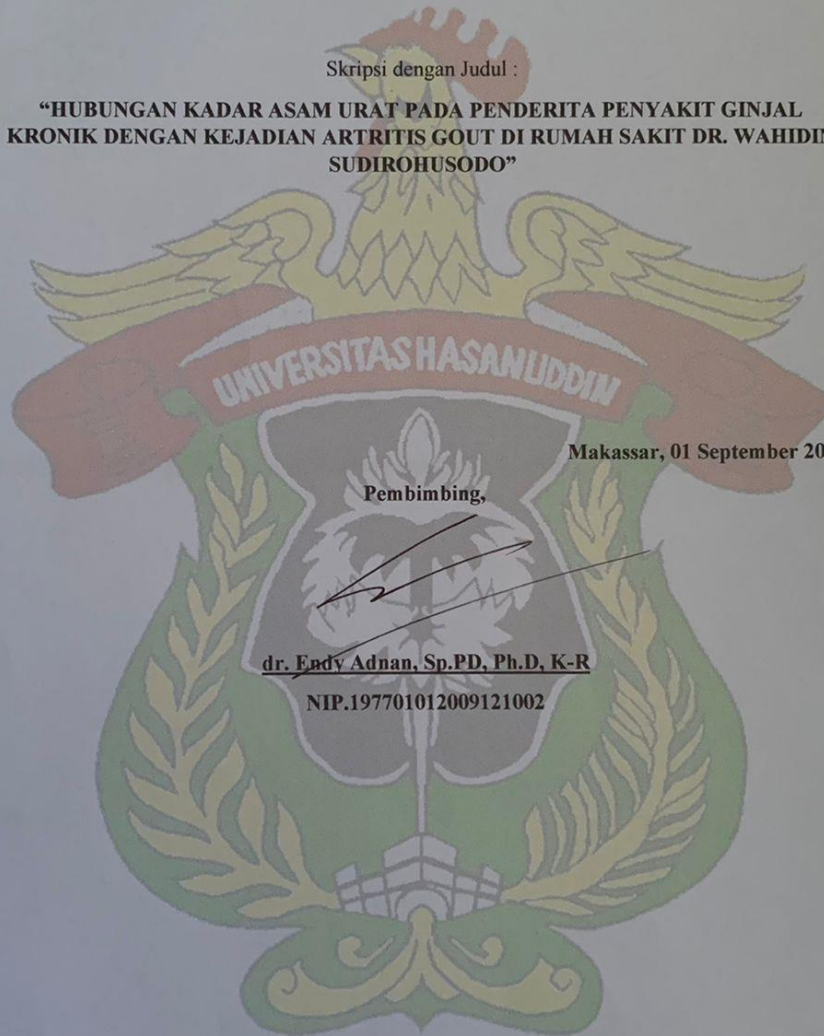
**MAKASSAR**

**2021**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“HUBUNGAN KADAR ASAM URAT PADA PENDERITA PENYAKIT GINJAL  
KRONIK DENGAN KEJADIAN ARTRITIS GOUT DI RUMAH SAKIT DR. WAHIDIN  
SUDIROHUSODO”**



Makassar, 01 September 2021

Pembimbing,

dr. Eddy Adnan, Sp.PD, Ph.D, K-R

NIP.197701012009121002

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**“Hubungan Kadar Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo”**

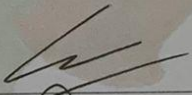
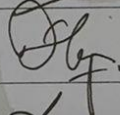

Disusun dan Diajukan Oleh :

Aqilla Putri Milleni Udinsiah

C011181021

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Endy Adnan, Sp.PD, Ph.D, K-R	Pembimbing	
2	dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM	Penguji 1	
3	dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

NIP. 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si

NIP. 19680530 199703 2 0001



## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Aqilla Putri Milleni Udinsiah  
NIM : C011181021  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran  
Judul Skripsi : Hubungan Kadar Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Endy Adnan, Sp.PD, Ph.D, K-R (.....)

Penguji 1 : dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM (.....)

Penguji 2 : dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 01 September 2021

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Aqilla Putri Milleni Udinsiah

NIM : C011181021

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lain.

Makassar, 1 Desember 2021

Yang menyatakan,



**Aqilla Putri Milleni Udinsiah**

**Nim : C011181021**

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr.Wb.*

*Alhamdulillah* *rabbil Alamin*, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, *Ar-Rahman, Ar-Rahim*, atas segala rahmat dan hidayah-Nya telah memberikan kesabaran, kekuatan, dan keikhlasan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Hubungan Kadar Serum Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout di Di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Juni 2019”** sebagai salah satu syarat penyelesaian untuk menyelesaikan studi kepaniteraan pre-klinik di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat bertangkakan salam semoga selalu kita haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW Sang kekasih Allah, dengan syafaat dari beliau kita dapat terbebas dari zaman kejahiliah.

Dalam menulis skripsi ini, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna dan banyak kekurangan dikarenakan oleh segala keterbatasan dan kemampuan yang penulis miliki. Namun, penulis berusaha untuk menyajikan skripsi ini sebaik-baiknya agar dapat memiliki manfaat bagi banyak pihak. Oleh karena itu, penulis akan menerima segala kritik dan saran yang membangun dalam perbaikan skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi dan penelitian ini penulis banyak mendapat bimbingan, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak, baik moril maupun materil, sehingga skripsi ini akhirnya dapat terselesaikan.

Untuk itu, dengan penuh kerendahan dan ketulusan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Kepada Allah *subhanahuwata'ala* atas ijin-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
2. Kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah menyingkirkan pemikiran



*jahiliyah* sehingga dapat membawa manusia ke zaman yang penuh ilmu sepertisekarang ini

3. Kepada kedua orang tua dan kakak tercinta penulis yang telah telah memberikan doa, dukungan, kasih sayang, dan terus memberikan motivasi kepada penulis sehingga dapat menjadi seperti sekarang ini
4. dr. Endy Adnan, Sp.PD., Ph.D., K-R, selaku dosen pembimbing yang telah memberikan waktu, tenaga, dan pikiran beliau untuk memberikan petunjuk, arahan, bimbingan, serta pengetahuan kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
5. dr. Dimas Bayu, Sp.PD., K-HOM, selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun bagi penulis dalam penyusunan skripsi ini
6. dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, selaku penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun bagi penulis dalam penyusunan skripsi ini.
7. dr. Rizal, dr. Adeh, dr. Indra para residen Interna, perawat di bagian Hemodialisis dan petugas rekam medik di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, yang telah membantu, membimbing, dan menemani penulis selama pengambilan data penelitian skripsi.
8. Para dokter dan dosen pengampu yang telah memberikan ilmu yang tak terbatas sealam kuliah di Universitas Hasanuddin.
9. Sahabat-sahabat penulis dari Bontang Retha dan Citra yang selalu ada mendengar keluh kesah dan memberikan dukungan kepada penulis.
10. Sahabat-sahabat penulis sekaligus sejawat, Husnul, Sasa, Amel, Riri, Kak Ririn, Syeila, Gebes, Pute, Fia, dan masih banyak lagi teman-teman yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu, mendukung, menemani, dan memberikan arahan kepada penulis.

Akhir kata, dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang terlibat, dengan harapan semoga penelitian ini bermanfaat bagi semua pihak, kurang atau lebihnya

mohon dimaafkan.

Semoga Rahmat dan Hidayah-Nya selalu tercurah kepada kita semua.

Amin yaa Rabbal 'alamin.

*Wassalamu 'alaikum Wr.Wb.*

Makassar, Agustus 2021

Aqilla Putri Milleni Udinsiah

**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**September, 2021**

**AQILLA PUTRI MILLENI UDINSIAH, C011 181 021**

**DR. ENDY ADNAN, SP.PD., PH.D., K-R**

**HUBUNGAN KADAR SERUM ASAM URAT PADA PENDERITA  
PENYAKIT GINJAL KRONIK DENGAN KEJADIAN ARTRITIS GOUT DI  
RUMAH SAKIT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO PERIODE JANUARI –  
JUNI 2019**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia yang mengenai antara 8% dan 16% populasi di seluruh dunia dan diperkirakan akan terus bertambah dari tahun ke tahun. Pada PGK terjadi kerusakan dari beberapa kompartemen ginjal yang berperan dalam menyaring darah sehingga salah temuan pada hasil laboratoriumnya yaitu terdapat kelainan biokimiawi berupa peningkatan kadar asam urat/hiperurisemia akibat penurunan laju filtrasi glomerulus. Hiperurisemia adalah penyebab utama kejadian artritis gout, namun hanya sebagian kecil penderita hiperurisemia yang mengalami gout.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan kadar asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik dengan kejadian artritis gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari-Juni tahun 2019.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* dan menggunakan data sekunder rekam medis pasien penyakit ginjal kronik yang diperoleh di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan Januari – Juni 2019.

**Hasil:** Dari total 17 sampel pasien penyakit ginjal kronik yang telah memenuhi kriteria inklusi, presentasi jenis kelamin terbanyak dialami oleh pasien laki-laki sebesar 64,7%, kelompok usia tertinggi pada kelompok 35-55 tahun yakni sebesar 52,9%, kategori asam urat persentasi tertinggi pada hiperurisemia sebesar 58,8%, kategori diagnosis non artritis gout terbanyak yaitu sebesar 94,1% pada penderita penyakit ginjal kronik, hasil uji korelasi statistik dengan *fisher* didapatkan hasil nilai  $P\text{-value} = 0,388$  ( $P > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pasien penyakit ginjal kronik yang memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini di Rumah Sakti Dr. Wahidin Sudirohusodo Periode Januari – Juni 2019 ditemukan terbanyak pada pasien laki-laki, dengan kelompok umur pada rentang 35-55 tahun, terbanyak mengalami hiperurisemia, dengan dominan tidak terjadi artritis

gout, dan tidak terdapat hubungan kadar serum asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik dengan kejadian artritis gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.

**Kata kunci: Penyakit ginjal kronik, asam urat, artritis gout.**

UNDERGRADUATE THESIS

MEDICAL FACULTY

HASANUDDIN UNIVERSITY

September, 2021

AQILLA PUTRI MILLENI UDINSIAH, C011 181 021

DR. ENDY ADNAN, SP.PD., PH.D., K-R

**THE RELATIONSHIP OF SERUM URIC ACID LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH THE INCIDENCE OF GOUT ARTHRITIS AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL**

**ABSTRACT:**

**Background:** Chronic Kidney Disease (CKD) is a worldwide health problem that affects between 8% and 16% of the population worldwide and is expected to continue to grow from year to year. In CKD there is damage to several compartments of the kidneys that play a role in filtering blood so that one of the findings in the laboratory results is that there are biochemical abnormalities in the form of increased levels of uric acid/hyperuricemia due to a decrease in the glomerular filtration rate. Hyperuricemia is the main cause of gouty arthritis, but only a small proportion of people with hyperuricemia develop gout.

**Objective:** Knowing the relationship of serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease with the incidence of gout arthritis at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital from January to June 2019.

**Methods:** This study used an analytic observational method with a cross-sectional approach and used secondary data from medical records of patients with chronic kidney disease obtained at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital from January – June 2019.

**Results:** From a total of 17 samples of patients with chronic kidney disease who met the inclusion criteria, the most gender presentation experienced by male patients was 64.7%, the highest age group was in the 35-55 year group which was 52.9%, the category of gout was the percentage the highest was in hyperuricemia by 58.8%, the most non-arthritis gout diagnosis category was 94.1% in patients with chronic kidney disease, the results of statistical correlation tests with Fisher showed that the P-value = 0.388 ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Chronic kidney disease patients who met the inclusion criteria in this study at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in January – June 2019 period was found mostly in male patients, with the age group in the range of 35-55 years, the most experienced hyperuricemia, with no gout arthritis dominant, and there was no



relationship between serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease with the incidence of gouty arthritis at Dr. Hospital. Wahidin Sudirohusodo.

**Keywords: Chronic kidney disease, gout, gout arthritis.**

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	viii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iviii
<b>HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME</b> .....	viii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	viii
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvix
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritik.....	4
1.4.2 Manfaat Aplikatif .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Penyakit Ginjal Kronik .....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Faktor Risiko.....	6
2.1.4 Patofisiologi .....	7
2.1.5 Klasifikasi .....	9
2.1.6 Manifestasi Klinik .....	11
2.1.7 Pemeriksaan Penunjang .....	12
2.1.8 Tatalaksana Pasien dengan PGK .....	14
2.1.9 Prognosis.....	16

2.1.10 Hubungan Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Asam Urat Tinggi menjadi Arthritis Gout.....	16
2.2 Asam Urat.....	18
2.2.1 Definisi .....	18
2.2.2 Metabolisme.....	18
2.2.3 Nilai Normal.....	20
2.2.4 Penyebab Peninggian Kadar Asam Urat.....	20
2.2.5 Hubungan Peningkatan Kadar Asam Urat dengan Penyakit Ginjal Kronik.....	20
2.3 Arthritis Gout .....	23
2.3.1 Definisi .....	23
2.3.2 Epidemiologi.....	23
2.3.3 Etiologi .....	24
2.3.4 Patofisiologi .....	25
2.3.5 Manifestasi Klinik .....	28
2.3.6 Diagnosis.....	29
2.3.7 Tatalaksana.....	33
2.3.8 Prognosis.....	35
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
3.1 Kerangka Teori.....	36
3.2 Kerangka Konsep .....	37
3.3 Hipotesis .....	37
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>39</b>
4.1 Rancangan Penelitian .....	39
4.1.1 Desain Penelitian .....	39
4.1.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	39
4.2 Subjek dan Sampel .....	39
4.2.1 Variabilitas .....	39
4.2.2 Kriteria Subjek .....	40
4.2.3 Teknik Pemilihan Sampel .....	40
4.2.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	40
4.2.5 Cara Kerja .....	41

4.3 Variabel Penelitian .....	41
4.3.1 Klasifikasi Variabel .....	41
4.3.2 Definisi Operasional .....	41
4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian .....	42
4.5 Alur Penelitian .....	42
4.6 Analisis Data .....	44
4.7 Etika Penelitian .....	44
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
5.1 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Jenis Kelamin .....	45
5.2 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Usia .....	46
5.3 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Kategori Asam Urat .....	46
5.4 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Diagnosis Arthritis Gout .....	47
5.5 Hubungan Kadar Serum Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout .....	48
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>36</b>
6.1 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Jenis Kelamin .....	50
6.2 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Usia .....	51
6.3 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Kategori Asam Urat .....	53
6.4 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Diagnosis Arthritis Gout .....	54
6.5 Hubungan Kadar Serum Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout .....	55
6.6 Kelebihan Penelitian .....	58
6.7 Kekurangan Penelitian .....	58
6.8 Tantangan Penelitian .....	58
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>36</b>
7.1 Kesimpulan .....	59
7.2 Saran .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>65</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik.....	10
Gambar 2.2 Metabolisme Asam Urat .....	21
Gambar 2.3 Faktor Risiko Arthritis Gout .....	27
Gambar 2.4 Transportasi Asam Urat pada Ginjal .....	28
Gambar 2.5 Kristal MSU berbentuk jarum .....	33
Gambar 2.6 Perubahan Radiografi pada Gout.....	34
Gambar 2.7 Pemeriksaan Ultrasonografi pada Gout .....	35



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Menetapkan PGK melalui Kategori Laju Filtrasi Glomerulus .....	11
Tabel 2.2 Menetapkan PGK melalui Kategori berdasarkan Albuminuria .....	11
Tabel 5.1 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Jenis Kelamin .....	48
Tabel 5.2 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Usia .....	49
Tabel 5.3 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Kategori Asam Urat .....	49
Tabel 5.4 Distribusi Pasien Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Diagnosis Arthritis Gout.....	50
Tabel 5.5 Hubungan Kadar Serum Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout.....	51

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) memiliki definisi dan klasifikasi yang berkembang sepanjang waktu, namun saat ini pedoman internasional mendefinisikannya sebagai kondisi dimana terjadi penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan oleh *Glomerular Filtration Rate* (GFR) yang kurang dari 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selama setidaknya 3 bulan, terlepas dari penyebab yang mendasarinya (Webster *et al.*, 2017). Menurut hasil *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Hill *et al.*, 2016, prevalensi global PGK sebesar 13,4%. Adapun naskah publikasi penelitian pada tahun 2019 oleh Chen, Knicely and Grams menyatakan bahwa penyakit ginjal kronik sebagai penyebab utama ke-16 kematian di seluruh dunia. Selain itu, Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) pada tahun 2006 mendapatkan prevalensi PGK di Indonesia sebesar 12,5%.

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin. Kadar asam urat dalam darah tergantung pada keseimbangan antara diet purin dan sintesis purin (Kumar, *et al.*, 2009). Ketika sintesis purin lebih tinggi dari ekskresinya, maka kadar asam urat akan meningkat. Gangguan metabolisme purin dapat menyebabkan hiperurisemia. Hiperurisemia sering terjadi pada penderita obesitas sentral, kadar trigliserida darah yang tinggi, dan penderita sindrom metabolik lainnya (Onat, *et al.*, 2006). Sebagian besar data epidemiologi nasional dilakukan

di negara barat, dan data prevalensi hiperurisemia di negara Asia terbatas. Suatu studi meta-analisis di China menunjukkan bahwa 13,3% penduduknya hiperurisemia. Penelitian di Taiwan menunjukkan bahwa 22% pria dan 9,7% wanita memiliki hiperurisemia (Kim, et al., 2018).

Arthritis gout adalah radang sendi yang paling umum dan mempengaruhi 2,5% dari populasi umum di Inggris (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017). Gout telah didefinisikan sebagai “penyakit metabolik progresif yang ditandai dengan gejala hiperurisemia dan pengendapan kristal monosodium urat (MSU) pada sendi dan jaringan lunak akibat ketidakseimbangan dalam pengambilan, sintesis, atau ekskresi asam urat” (Brook *et al.*, 2010). Prevalensi gout dan hiperurisemia telah meningkat di negara maju selama dua dekade terakhir dan penelitian di daerah tersebut semakin aktif (Benn *et al.*, 2018).

Hiperurisemia dan arthritis gout yang merupakan manifestasi klinis dari pengendapan kristal monosodium urat, sering terjadi pada pasien penyakit ginjal kronik (Vargas-Santos and Neogi, 2017). Penurunan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik menyebabkan terjadinya peningkatan kadar zat dalam serum salah satunya adalah asam urat yang disebut juga dengan hiperurisemia (Suwitra, 2009). Hiperurisemia mungkin menjadi kontributor utama pada perkembangan atau progresivitas penyakit ginjal kronik. Walaupun belum ada nilai batasan asam urat yang jelas yang berhubungan dengan risiko kerusakan ginjal, hal ini nampaknya meningkatkan risiko yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar asam urat (Ramirez-Sandoval and Madero, 2018).

Oleh karena itu, peneliti merasa cukup penting dan tertarik untuk meneliti Hubungan Kadar Serum Asam Urat pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Kejadian Arthritis Gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, peneliti ingin melihat apakah terdapat hubungan atau tidak.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan kadar serum asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik dengan kejadian arthritis gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengeidentifikasi hubungan kadar serum asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik dengan kejadian arthritis gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a) Melihat kadar serum asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo
- b) Melihat kejadian arthritis gout pada penderita penyakit ginjal kronik di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo
- c) Menganalisis hubungan kadar serum asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik dengan kejadian arthritis gout di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut :

### **1.4.1 Manfaat Teoritik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar serum asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik dengan kejadian artritis gout.

### **1.4.2 Manfaat Aplikatif**

#### **A. Bagi Peneliti**

Sebagai bentuk pengembangan pengetahuan serta wawasan dalam bidang penelitian.

#### **B. Bagi Institusi**

Sebagai bahan referensi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.



## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Ginjal Kronik**

##### **2.1.1 Definisi**

Penyakit ginjal kronik didefinisikan sebagai adanya kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang telah berlangsung selama lebih dari 3 bulan. Hal ini termasuk satu atau lebih dari berikut ini : (1) GFR <60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>; (2) albuminuria (yaitu, albumin urin  $\geq$ 30 mg per 24 jam atau rasio albumin-kreatinin urin [ACR]  $\geq$ 30 mg/g); (3) kelainan pada sedimen urin, histologi, atau pencitraan yang menunjukkan kerusakan ginjal; (4) gangguan tubulus ginjal; atau (5) riwayat transplantasi ginjal (Levin *et al.*, 2013).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Penyakit ginjal kronik mengenai antara 8% dan 16% populasi di seluruh dunia dan sering kurang dikenali oleh pasien dan dokter (Chen, Knicely and Grams, 2019). Suatu *systematic review* dan meta-analisis dilakukan yang memperkirakan prevalensi PGK pada populasi umum, dengan rata-rata global prevalensi PGK stadium 1 hingga 5 yaitu 13,4% dan 10,6% pada stadium 3 hingga 5. *Systematic review* ini merupakan meta-analisis pertama dari prevalensi PGK secara global dan memberikan gambaran komprehensif dari literatur ini. Perkiraan ini menunjukkan

bahwa PGK mungkin lebih umum daripada diabetes, yang memiliki perkiraan prevalensi 8,2%. Namun, prevalensi PGK yang dilaporkan sangat bervariasi diantara penelitian dan memiliki heterogenitas yang tinggi.

Penyakit Ginjal Kronik lebih umum terjadi pada wanita dibandingkan pria. Dua pertiga dari penelitian – yang melaporkan prevalensi PGK spesifik gender – menentukan bahwa prevalensi yang lebih tinggi pada wanita. Wanita, secara umum memiliki massa otot yang lebih sedikit dibandingkan pria dan massa otot merupakan faktor mayor yang menentukan konsentrasi kreatinin serum. Namun, data ini tidak dapat menjawab mengapa hal ini bisa terjadi. Mungkin hal ini karena faktor kompleks pada patofisiologi penyakit yang tidak tercakup dalam penelitian (Hill *et al.*, 2016).

Dari penelitian *cross sectional* yang menggunakan data dari Riskesdas pada tahun 2013 yang membaginya kedalam dua kelompok data dimana didapatkan diantara 52.454 remaja pada kelompok data pertama sebanyak 20.537 (39%) menderita penyakit ginjal dengan dominasi perempuan dan status gizi baik (Trihono, Rhodia and Karyanti, 2018).

### **2.1.3 Faktor Risiko**

Sebagian besar pasien PGK tidak menunjukkan gejala, sehingga skrining mungkin penting sebagai upaya deteksi dini penyakit. Skrining direkomendasikan pada mereka yang berusia lebih dari 60 tahun atau

dengan riwayat diabetes atau hipertensi. Skrining juga harus dipertimbangkan pada mereka yang memiliki faktor risiko klinis, diantaranya :

#### A. Sosiodemografi

Ras bukan kulit putih, pengetahuan yang rendah, pendapatan yang rendah, dan makanan yang tidak aman (Kazancioğlu, 2013) .

#### B. Genetik

#### C. Klinikal :

- 1) Diabetes
- 2) Hipertensi
- 3) Penyakit autoimun
- 4) Infeksi sistemik (misalnya HIV, virus hepatitis B, virus hepatitis C)
- 5) Obat nefrotoksik (NSAID, perbaikan herbal, dan litium)
- 6) Infeksi saluran kemih berulang/obstruksi saluran kemih
- 7) Batu ginjal
- 8) Obesitas, dsb (Chen, Knicely and Grams, 2019).

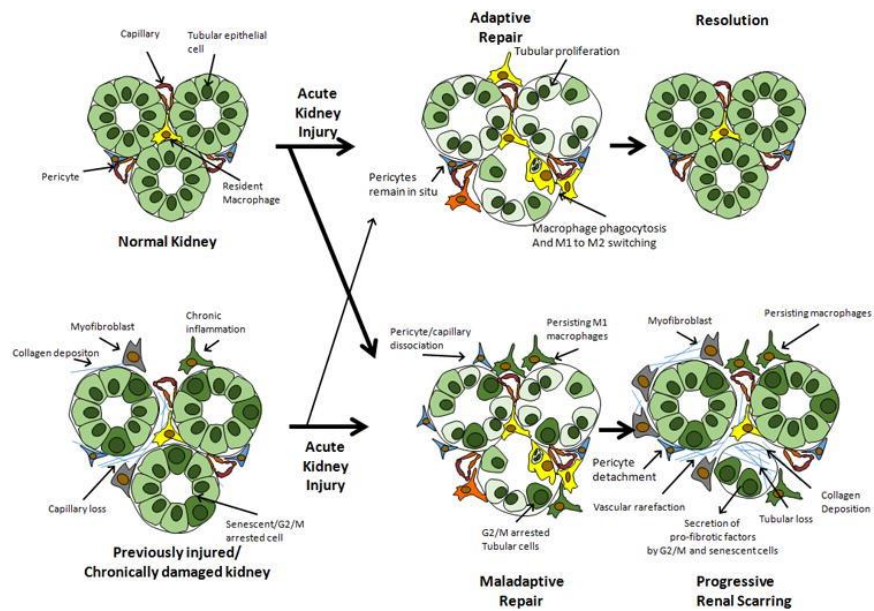
### **2.1.4 Patofisiologi**

Ginjal dengan penyakit ginjal kronik cenderung tidak menjalani perbaikan adaptif yang lengkap setelah kerusakan ginjal akut. Dalam konteks fibrosis sebelum terjadinya kerusakan, penuaan dan hilangnya

mikrovaskuler ginjal lebih mungkin untuk memperbaiki secara maladaptif dengan peningkatan hilangnya tubular dan jaringan parut. Sementara, ginjal normal dapat merespons kerusakan dengan perbaikan adaptif, juga diketahui bahwa dengan tingkat kerusakan yang lebih besar dan peningkatan usia perbaikan maladaptif untuk PGK lebih mungkin terjadi (Ferenbach and Bonventre, 2016).

PGK dapat terjadi melalui berbagai mekanisme patologis yang melukai satu atau beberapa kompartemen ginjal : pembuluh darah, tubulointerstitium atau glomerulus. Hilangnya mikrovaskuler terjadi bersamaan dengan peningkatan fibrosis, yang menyebabkan peningkatan hipoksia relatif di dalam ginjal dan khususnya di dalam medulla bagian luar (Zafrani and Ince, 2015).

Perubahan ini terkait dan berpotensi berhubungan dengan perubahan lokasi dan perilaku perisit, dengan hilangnya kontak perisit-endotelial dan migrasi perisit untuk mengadopsi fenotip *myofibroblast pro-fibrotik* yang kemudian menyimpan kolagen interstisial. Dengan kerusakan ginjal kronik, terdapat pula peningkatan progresif dalam sel yang mengekspresikan penanda penuaan dan penangkapan siklus sel. Terlepas dari gangguan awalnya, bukti hilangnya sel tubular dan pengantiannya oleh *scars* kolagen dan kepadatan makrofag yang menyusup secara kronik dikaitkan dengan kehilangan fungsi ginjal lebih lanjut dan perkembangan menuju gagal ginjal stadium akhir (Ferenbach and Bonventre, 2016).



Gambar 2.1 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik (Ferenbach and Bonventre, 2016).

### 2.1.5 Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas etiologinya, laju filtrasi glomerulus (eGFR), dan perbandingan albumin-kreatinin urin (ACR) (*KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of PGK - American Journal of Kidney Diseases*).

A. Menetapkan etiologi dengan riwayat klinis, pemeriksaan fisis, dan studi lain

- Diabetes
- Hipertensi
- Infeksi kronik
- Keganasan

- Penyakit autoimun
- Paparan zat nefrotoksik
- Obstruksi saluran kemih
- Genetik/riwayat penyakit ginjal di keluarga, dsb.

B. Menetapkan kategori laju filtrasi glomerulus (eGFR)

Tabel 2.1 Menetapkan PGK melalui Kategori Laju Filtrasi Glomerulus

Kategori GFR	GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Penjelasan
<b>G1</b>	≥90	Normal atau tinggi
<b>G2</b>	60-89	Sedikit menurun*
<b>G3a</b>	45-59	Menurun ringan hingga sedang
<b>G3b</b>	30-44	Sedang hingga sangat menurun
<b>G4</b>	15-29	Menurun drastic
<b>G5</b>	<15	Gagal ginjal

\* Relatif pada level anak muda

C. Menetapkan kategori albuminuria

Tabel 2.2 Menetapkan PGK melalui Kategori Berdasarkan Albuminuria

Kategori	ACR (mg/g)	Penjelasan
<b>A1</b>	<30	Normal hingga sedikit meningkat
<b>A2</b>	30-300	Cukup meningkat*
<b>A3</b>	>300	Meningkat drastis**

\* Relatif pada level anak muda

\*\* Termasuk sindrom nefrotik (ekskresi albumin biasanya >2200 mg/24 jam [ACR] >2220 mg/g, >220 mg/mmol)

### **2.1.6 Manifestasi Klinik**

Penyakit ginjal kronik biasanya diidentifikasi melalui skrining rutin dengan profil kimiawi serum dan studi urin atau sebagai temuan yang kebetulan. Lebih jarang, pasien mungkin datang dengan gejala seperti gross hematuria, “urin berbusa” (tanda albuminuria), nokturia, nyeri panggul, atau penurunan output urin. Apabila PGK berlanjut, pasien mungkin mengeluhkan kelelahan, nafsu makan yang buruk, mual, muntah, rasa logam, penurunan berat badan yang tidak disengaja, pruritus, perubahan status mental, *dispneu*, atau edema perifer (*Extracellular Fluid and Edema Formation - Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed, 2016*).

Pada tahun 2016, Skorecki *et al.*, menambahkan bahwa pemeriksaan fisik yang terperinci dapat memberikan petunjuk tambahan mengenai penyebab PGK dan sebaiknya mencakup evaluasi yang cermat dari status volume pasien. Tanda-tanda penurunan volume mungkin mencerminkan asupan oral yang buruk, muntah, diare, atau *overdiuresis*, sedangkan tanda-tanda kelebihan volume mungkin disebabkan oleh gagal jantung yang tidak terkompensasi, gagal hati, atau sindrom nefrotik. Adanya robekan arteri-

vena atau retinopati pada pemeriksaan retinal menunjukkan hipertensi atau diabetes yang sudah berlangsung lama.

Pasien dengan PGK tingkat lanjut mungkin menunjukkan pucat, ekskoriiasi kulit, pengurangan massa otot, *asteriksis*, sentakan mioklonik, perubahan status mental, dan gesekan perikardial.

### **2.1.7 Pemeriksaan Penunjang**

#### **A. Gambaran Laboratorium**

Gambaran laboratorium penyakit ginjal kronik meliputi :

- 1) Sesuai dengan penyakit yang mendasarinya.
- 2) Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan LFG yang dihitung menggunakan rumus *Kockcroft-Gault*. Kadar kreatinin serum saja tidak bisa dipergunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal.
- 3) Kelainan biokimiawi darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hypokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik.
- 4) Kelainan urinalisis meliputi, proteinuria, hematuria, leukosuria, *cast*, isostenuria.

#### **B. Gambaran Radiologis**



Pemeriksaan radiologis penyakit ginjal kronik meliputi :

- 1) Foto polos abdomen, bisa tampak batu radio-opak.
- 2) Pielografi intravena jarang dikerjakan, karena kontras sering tidak dapat melewati filter glomerulus, di samping kekhawatiran terjadinya pengaruh toksik oleh kontras terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan.
- 3) Pielografi antegrad atau retrograd dilakukan sesuai dengan indikasi.
- 4) Ultrasonografi ginjal bisa memperlihatkan ukuran ginjal yang mengecil, korteks yang menipis, adanya hidronefrosis atau batu ginjal, kista, massa, kalsifikasi.
- 5) Pemeriksaan pemindaian ginjal atau renografi dikerjakan bila ada indikasi.

### C. Biopsi dan Pemeriksaan Histopatologi Ginjal

Biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal yang masih mendekati normal, dimana diagnosis secara noninvasif tidak bisa ditegakkan. Pemeriksaan histopatologi ini bertujuan untuk mengetahui etiologi, menetapkan terapi, prognosis, dan mengevaluasi hasil terapi yang telah diberikan. Biopsi ginjal kontraindikasi dilakukan pada keadaan dimana ukuran ginjal yang sudah mengecil (*contracted kidney*), ginjal polikistik, hipertensi yang tidak

terkendali, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal napas, dan obesitas (Setiati *et al.*, 2014).

### **2.1.8 Tatalaksana pasien dengan PGK**

Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik meliputi :

#### **A. Terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya**

Waktu yang paling tepat untuk terapi penyakit dasarnya adalah sebelum terjadinya penurunan LFG, sehingga perburukan ginjal tidak terjadi. Pada ukuran ginjal yang masih normal secara ultrasonografi, biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dapat menentukan indikasi yang tepat terhadap terapi spesifik. Sebaliknya, bila LFG sudah menurun sampai 20-30% dari normal, terapi terhadap penyakit dasar sudah tidak banyak bermanfaat.

#### **B. Memperlambat perburukan (*progression*) fungsi ginjal**

Faktor utama penyebab perburukan fungsi ginjal adalah terjadinya hiperfiltrasi glomerulus. Dua cara penting untuk mengurangi hiperfiltrasi glomerulus ini adalah pembatasan asupan protein dan terapi farmakologis (Setiati *et al.*, 2014).

#### **C. Mengurangi risiko penyakit kardiovaskular**

Pasien berusia 50 tahun atau lebih dengan PGK direkomendasikan diobati dengan statin dosis rendah sampai sedang terlepas dari tingkat

kolesterol lipoprotein densitas rendah (Anderson *et al.*, 2016). Selain itu, penghentian merokok juga harus ditingkatkan. Yang penting, manfaat dari kontrol tekanan darah intensif pada kejadian kardiovaskular serupa pada orang dengan dan tanpa PGK (Cheung *et al.*, 2017).

Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular merupakan hal yang penting, karena 40-45% kematian pada penyakit ginjal kronik disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, diantaranya adalah pengendalian diabetes, pengendalian hipertensi, pengendalian dislipidemia, pengendalian anemia, pengendalian hiperfosfatemia dan terapi terhadap kelebihan cairan dan gangguan keseimbangan elektrolit. Semua ini terkait pencegahan dan terapi terhadap komplikasi penyakit ginjal kronik secara keseluruhan (Setiati *et al.*, 2014).

#### D. Manajemen diet

Pedoman KDIGO merekomendasikan bahwa asupan protein dikurangi hingga kurang dari 0,8 g/kg per hari (dengan edukasi yang tepat) pada orang dewasa dengan stadium PGK G4-G5 dan kurang dari 1,3 g/kg per hari pada pasien dewasa lainnya dengan risiko PGK. Diet rendah natrium (umumnya <2 g per hari) direkomendasikan untuk pasien dengan hipertensi, proteinuria, atau kelebihan cairan (Levin *et al.*, 2013).

## E. Pencegahan dan terapi terhadap komplikasi

Setelah PGK ditegakkan, pedoman KDIGO merekomendasikan pemantauan eGFR dan albuminuria setidaknya sekali setahun. Untuk pasien yang berisiko tinggi, tindakan ini harus dipantau setidaknya dua kali setahun; pasien dengan risiko sangat tinggi harus dipantau setidaknya 3 kali/tahun (Levin *et al.*, 2013). Pasien dengan PGK sedang hingga berat berisiko lebih tinggi mengalami kelainan elektrolit, gangguan mineral dan tulang, serta anemia (Inker *et al.*, 2019).

### **2.1.9 Prognosis**

Kebanyakan pasien dengan PGK tidak memerlukan terapi pengganti ginjal selama hidup mereka (Keith *et al.*, 2004). Alat online sederhana tersedia untuk membantu stratifikasi risiko. Yang penting, prognostikasi risiko dapat membantu tidak hanya mengidentifikasi individu dengan risiko tinggi perkembangan penyakit tetapi juga memberikan kepastian bagi mereka dengan PGK ringan seperti stadium G3a A1 (Chen, Knicely and Grams, 2019).

### **2.1.10 Hubungan Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Asam Urat Tinggi menjadi Arthritis Gout**

Tubulus ginjal telah lama dianggap sebagai situs regulasi kunci untuk ekskresi urat; peran glomeruli dianggap kecil, kecuali pada penyakit ginjal lanjut. Penelitian ini menunjukkan bahwa fungsi glomerulus

mungkin memainkan peran yang lebih besar dalam mengatur urat serum daripada yang diperkirakan sebelumnya. Adapun dalam penelitian ini disimpulkan bahwa fungsi glomerulus ginjal merupakan faktor risiko penting terjadinya gout. Prevalensi hiperurisemia dan asam urat meningkat dengan penurunan fungsi glomerulus terlepas dari faktor lain. Hubungan ini tidak linier dan eGFR 60 mL / menit / 1,73 m<sup>2</sup> tampaknya menjadi ambang batas untuk peningkatan dramatis dalam prevalensi gout (Krishnan, 2012a).

Studi terbaru telah mengidentifikasi hubungan yang kuat antara gout dan PGK, yang tidak mengherankan mengingat bahwa hiperurisemia, pendorong utama gout, merupakan konsekuensi tak terelakkan dari memburuknya fungsi ginjal. Namun, hanya sedikit yang mengukur beban gout dan tingkat pengobatan ULT yang sesuai di antara pasien dengan Cpgk yang sudah ada sebelumnya. Dalam penelitian yang dilakukan kali ini, menjelaskan beban substansial gout pada pasien PGK yang mengunjungi klinik spesialis di sistem kesehatan Irlandia. Perkiraananya (16,6%) agak lebih rendah dari yang dilaporkan oleh studi Penyakit Ginjal Kronis Jerman (24,3%), yang mungkin mencerminkan perbedaan yang mendasari dalam prevalensi pada populasi umum dari masing-masing negara atau perbedaan tingkat kematian di antara pasien gout dengan PGK. Namun, pola peningkatan prevalensi gout dari GPK awal hingga PGK lanjut mengikuti tren yang hampir sama pada kedua studi

dengan peningkatan prevalensi sekitar 3 kali lipat. Hasil ini menunjukkan bahwa paling tidak gout merupakan komorbiditas yang sangat umum tetapi dapat diobati di antara pasien PGK yang sudah dalam pengawasan klinis dalam sistem kesehatan (Mohammed *et al.*, 2019a).

## **2.2 Asam Urat**

### **2.2.1 Definisi**

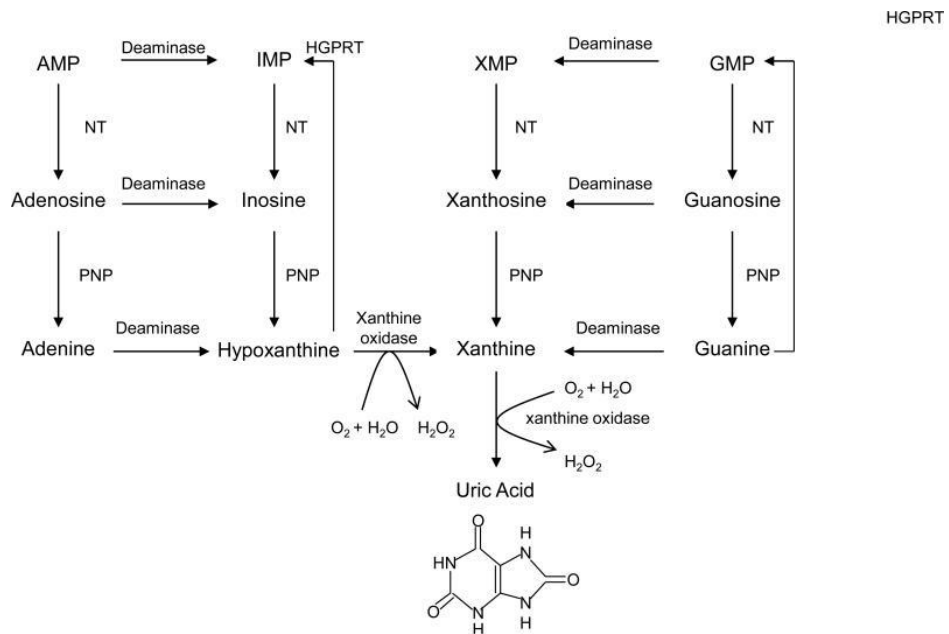
Asam urat adalah senyawa yang sulit larut dalam air dan merupakan hasil akhir dari metabolisme purin. Asam urat dikenal sebagai barang tambahan hasil metabolisme normal dari pemecahan protein makanan yang mengandung purin (terutama jeroan dan beberapa jenis sayuran seperti kacang-kacangan dan buncis) (Arjani, 2018).

### **2.2.2 Metabolisme**

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia, dan diekskresikan dalam urin. Banyak enzim yang terlibat dalam konversi dua asam nukleat purin, adenin dan guanin, menjadi asam urat.

Awalnya, adenosin monofosfat (AMP) dikonversi menjadi inosin oleh dua mekanisme berbeda; pertama menghapus gugus amino oleh deaminase untuk membentuk inosin monofosfat (IMP) diikuti oleh defosforilasi dengan nukleotidase untuk membentuk inosin, atau dengan terlebih dahulu menghapus gugus fosfat oleh nukleotidase untuk membentuk adenosin diikuti oleh deaminasi untuk membentuk inosin.

Guanin monofosfat (GMP) dikonversi menjadi guanosin oleh nukleotidase. Nukleosida, inosin dan guanosin, selanjutnya dikonversi menjadi basa purin, hipoksantin dan guanin, oleh purin nukleosida fosforilase (PNP). Hipoksantin kemudian dioksidasi untuk membentuk xanthine oleh xanthine oxidase, dan guanin dideaminasi untuk membentuk xanthine oleh guanin deaminase. Xanthine sekali lagi dioksidasi oleh xanthine oxidase untuk membentuk produk akhir, yaitu asam urat. (Jin, et al., 2012).



Gambar 2.2 Metabolisme Asam Urat (Jin, et al., 2012).

### **2.2.3 Nilai Normal**

Kadar normal asam urat dalam darah adalah 2,0-6,0 mg/dl untuk perempuan dan 3,0-7,2 mg/dl untuk laki-laki. Bagi yang berusia lanjut kadar tersebut lebih tinggi. Rata-rata kadar normal asam urat adalah 3,0-7,0 mg/dl. Bila kadar asam urat  $> 7,0$  mg/dl disebut sebagai hiperurisemia (Iskandar, 2012).

### **2.2.4 Penyebab Peninggian Kadar Asam Urat**

Hiperurisemia merupakan suatu keadaan tingginya kadar asam urat dari batas normal ( $>7,0$  mg/dl). Hiperurisemia merupakan salah satu faktor risiko berbagai penyakit seperti, artritis gout, penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan penyakit ginjal kronik. Lebih dari itu, kadar asam urat dapat menjadi biomarker perburukan metabolisme glukosa, fungsi ginjal, dan inflamasi. (Siregar dan Nurkhalis, 2015).

Normalnya, asam urat diekskresikan dalam urin. Namun, ekskresi asam urat dapat terganggu oleh penyakit ginjal, yang menyebabkan hiperurisemia. Hiperurisemia juga terjadi pada bayi yang lahir dengan nefron yang lebih sedikit. Bayi-bayi ini memproses asam urat lebih sedikit dibandingkan dengan yang sehat, dan/atau memiliki asam urat berlebih yang ditransfer dari ibu mereka. Pada penyakit seperti leukemia dan limfoma, perawatan kemoterapi menyebabkan peningkatan ekskresi asam urat akibat metabolisme asam nukleat dan dapat menyumbat tubulus ginjal, menyebabkan gagal ginjal akut.



Selain masalah dengan ekskresi asam urat karena disfungsi ginjal, hiperurisemia juga dapat terjadi akibat meningkatnya pembentukan asam urat. Diet yang banyak mengandung purin atau fruktosa, atau paparan timbal juga dapat berkontribusi terhadap tingginya kadar asam urat. Fruktosa adalah molekul gula unik karena dapat dengan cepat menghabiskan ATP dan meningkatkan jumlah asam urat.

Pada manusia tertentu, kekurangan enzim akibat mutasi genetik juga dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah. Sebagai contoh, hypoxanthineguanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) yang mengkatalisasi pembentukan IMP dan GMP untuk daur ulang basa purin dengan 5-phosphobosyl-alphapyrophosphate (PRPP) sebagai ko-substrat. Sindrom Lesch-Nyhan, kelainan bawaan terkait-X yang disebabkan oleh defisiensi HGRPP, menyebabkan akumulasi purin dan PRPP, yang digunakan dalam jalur penyelamatan hipoksantin dan guanin. Defisiensi HGPRT menghasilkan akumulasi hipoksantin dan guanin, yang selanjutnya menyebabkan tingginya kadar asam urat (Jin et al, 2012).

### **2.2.5 Hubungan Peningkatan Kadar Asam Urat dengan Penyakit Ginjal Kronik**

Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin pada manusia. Dua pertiga asam urat yang beredar di dalam darah diekskresikan oleh ginjal dan sepertiganya oleh saluran pencernaan. Pada penyakit ginjal kronik,

kadar asam urat plasma meningkat akibat penurunan laju filtrasi glomerulus. Konsekuensi klinis utama dari hiperurisemia adalah gout dengan atau tanpa deposisi. Pada PGK, tidak mudah untuk mengevaluasi pengaruh kausal dari asam urat pada perkembangan penyakit karena sulit untuk memastikan apakah hiperurisemia mendahului PGK atau apakah sebaliknya yang benar (Vargas-Santos and Neogi, 2017).

Beberapa studi epidemiologi besar dan uji coba kecil menunjukkan bahwa hiperurisemia berpotensi dikaitkan dengan perkembangan dan progresivitas hipertensi dan PGK. Terlepas dari penyebab atau akibatnya, hubungan PGK dengan gout dan hiperurisemia merupakan hal yang umum. Sekitar 20% orang dewasa dengan gout memiliki stadium PGK  $\geq 3$  dibandingkan dengan 5% orang tanpa gout; 15% orang dewasa dengan hiperurisemia memiliki stadium PGK  $\geq 3$  dibandingkan dengan 3% orang tanpa hiperurisemia. Prevalensi gout dan hiperurisemia menurut standar usia meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal, dengan 24% orang dewasa dengan eGFR  $< 60$  mL / menit mengalami gout dibandingkan dengan 2,9% orang dewasa dengan eGFR  $\geq 90$  mL / menit (Kielstein, Pontremoli and Burnier, 2020).

## **2.3 Arthritis Gout**

### **2.3.1 Definisi**

Arthritis gout adalah penyakit sistemik yang diakibatkan oleh pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di jaringan. Peningkatan serum asam urat (SUA) di atas ambang tertentu merupakan syarat untuk pembentukan kristal asam urat. Terlepas dari kenyataan bahwa hiperurisemia adalah kelainan patogenik utama pada gout, banyak orang dengan hiperurisemia tidak menjadi gout atau bahkan membentuk kristal asam urat. Faktanya, hanya 5% orang dengan hiperurisemia di atas 9 mg/dL yang mengalami gout. Dengan demikian, diperkirakan bahwa faktor-faktor lain seperti kecenderungan genetik ikut berperan dalam kejadian gout (Ragab, Elshahaly and Bardin, 2017).

### **2.3.2 Epidemiologi**

Prevalensi gout dapat bervariasi menurut umur, jenis kelamin, dan negara asal. Secara umum, prevalensi asam urat 1 sampai 4%. Usia yang lebih tua dan jenis kelamin pria adalah dua faktor risiko umum yang dicatat secara global. Di negara barat, prevalensi gout pada pria (3 sampai 6%) adalah 2 sampai 6 kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada wanita (1 sampai 2%). Prevalensi meningkat seiring bertambahnya usia tetapi stabil setelah usia 70 tahun. Pada 2007 hingga 2008, sekitar 3,9% orang dewasa AS menerima diagnosis arthritis gout. Prevalensi gout juga lebih tinggi pada individu dengan penyakit kronik seperti hipertensi, penyakit ginjal kronik,

diabetes, obesitas, gagal jantung kongestif, dan infark miokard (Fenando and Widrich, 2020).

Kejadian gout di seluruh dunia meningkat secara bertahap akibat kebiasaan makan yang buruk seperti makanan cepat saji, kurang olahraga, peningkatan insiden obesitas dan sindrom metabolic (Kuo *et al.*, 2015).

### **2.3.3 Etiologi**

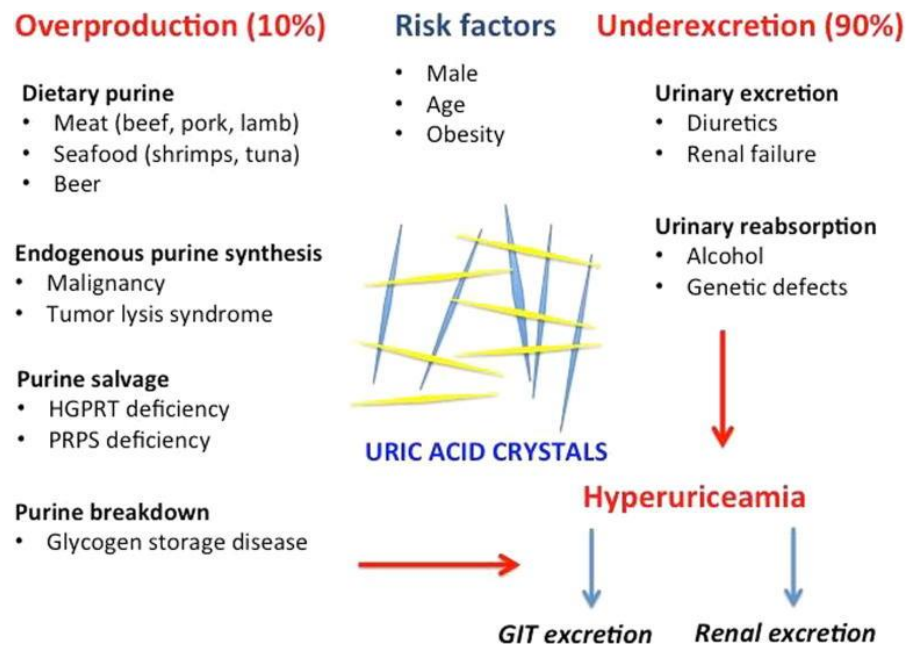
#### **A. Faktor Risiko**

Hiperurisemia adalah penyebab utama artritis gout. Orang dengan kadar serum urat yang lebih tinggi tidak hanya berisiko tinggi untuk serangan gout tetapi juga akan lebih sering kambuh seiring waktu. Dalam sebuah penelitian terhadap lebih dari 2000 orang dewasa yang lebih tua dengan gout, mereka dengan tingkat lebih dari 9 mg/dL tiga kali lebih mungkin untuk mengalami serangan selama 12 bulan ke depan dibandingkan dengan mereka dengan tingkat kurang dari 6 mg/dL (Wu *et al.*, 2009).

Hiperurisemia bukan satu-satunya faktor risiko gout. Faktanya, hanya sebagian kecil dari pasien yang terus menjadi gout. Faktor lain yang terlibat untuk asam urat dan/atau hiperurisemia termasuk usia yang lebih tua, jenis kelamin pria, obesitas, diet purin, alkohol, obat-obatan, penyakit penyerta, dan genetik. Obat yang mengganggu termasuk diuretik, aspirin dosis rendah, etambutol, pirazinamid, dan siklosporin.

## B. Pemicu

Setiap kondisi yang menyebabkan perubahan konsentrasi urat ekstraseluler berpotensi memicu serangan. Kondisi ini termasuk stres (prosedur pembedahan, trauma atau kelaparan baru-baru ini), faktor makanan (misalnya, makanan berlemak, bir, anggur, dan alkohol), dan obat-obatan (misalnya, aspirin, diuretik, atau bahkan alopurinol) (Fenando and Widrich, 2020).



Gambar 2.3 Faktor Risiko Arthritis Gout (Ragab, Elshahaly and Bardin, 2017).

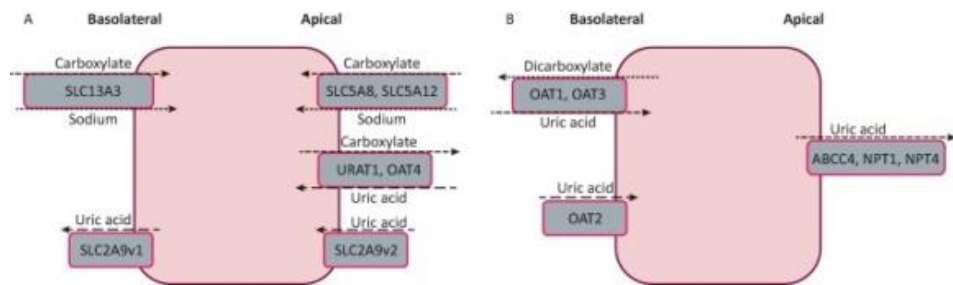
### 2.3.4 Patofisiologi

#### A. Hiperurisemia dan deposit kristal monosodium urat

Arthritis gout terjadi akibat hiperurisemia yang berkelanjutan (serum asam urat (SUA)  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ), yang menyebabkan deposit kristal

monosodium urat (MSU) intra- dan/atau peri-artikular. Asam urat (UA) adalah produk akhir dari pemecahan purin makanan dan endogen. SUA sekitar 120-80  $\mu\text{mol/L}$  pada kebanyakan hewan sebab mereka memiliki urikase, yang memecah UA menjadi allantoinin terlarut (Pillinger, Rsenthal and Abeles, 2007).

Hiperurisemia timbul dari produksi berlebih (dari peningkatan pemecahan purin eksogen atau endogen) atau ekskresi asam urat ginjal yang kurang. Kurangnya ekskresi ginjal menyumbang 70% dari muatan asam urat (Choi *et al.*, 2005). Baru-baru ini, beberapa transporter telah diidentifikasi di tubulus proksimal ginjal, duktus kolektivus, dan juga di saluran gastrointestinal; hal ini telah memajukan pemahaman tentang patogenesis hiperurisemia.



Gambar 2.4 Transportasi Asam Urat pada Ginjal (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017).

Hiperurisemia merupakan pusat perkembangan gout. Hal ini mengurangi kelarutan urat dan meningkatkan nukleasi kristal MSU dan pertumbuhan (Chhana, Lee and Dalbeth, 2015). Risiko meningkatnya

asam urat eksponensial dengan meningkatnya SUA; namun hanya sebagian kecil penderita hiperurisemia yang mengalami gout (Campion, Glynn and DeLabry, 1987).

#### B. Inflamasi yang diinduksi kristal MSU

Setelah kristal MSU dilepaskan, mereka difagositosis oleh makrofag setempat dan sel mononuklear lainnya dan akan menginduksi inflamasi NALP-3, yang mengakibatkan pembelahan pro-IL-1 $\beta$  dan sekresi IL-1 $\beta$ . Aktivasi inflamasi NALP-3 adalah pusat inflamasi yang diinduksi kristal MSU, karena makrofag yang kekurangan inflamasi NALP-3 tidak meningkatkan respons inflamasi terhadap kristal MSU.

Setelah diaktifkan, monosit dan makrofag melepaskan kemokin (misalnya CXCL-1, IL-8, C-GSF) yang mendukung kemotaksis neutrofil, kelangsungan hidup, dan proliferasi. Kemokin lain, seperti CCL-2, merekrut makrofag dan monosit tambahan, menghasilkan sekresi TNF- $\alpha$  (mendukung aktivasi seluler, adhesi endotel dan fagositosis) dan IL-1 $\beta$  (mendukung adhesi endotel, pirogen endogen) menyebabkan respon inflamasi intens yang menyebar sendiri dimana neutrofil melepaskan lisozim pada fagositosis kristal MSU. Komponen sistem imun bawaan, misalnya *toll-like receptors* dan jalur komplemen, juga diaktifkan oleh kristal MSU (Busso and So, 2010).

### 2.3.5 Manifestasi Klinik

Manifestasi klinik artritis gout terdiri dari artritis gout akut, interkritikal gout, dan gout menahun dengan tofi. Ketiga stadium ini merupakan stadium yang klasik dan didapatkan deposisi yang progresif kristal urat.

#### A. Stadium Artritis Gout Akut

Radang sendi pada stadium ini sangat akut dan yang timbul sangat cepat dalam waktu singkat. Pasien tidur tanpa ada gejala apa-apa. Pada saat bangun pagi terasa sakit yang hebat dan tidak dapat berjalan. Biasanya bersifat monoartikuler dengan keluhan utama berupa nyeri, bengkak, terasa hangat, merah dengan gejala sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah. Lokasi yang paling sering pada MTP-1 yang biasanya disebut podagra. Apabila proses penyakit berlanjut, dapat terkena sendi lain yaitu pergelangan tangan/kaki, lutut, dan siku. Serangan akut ini dilukiskan oleh Sydenham sebagai: sembuh beberapa hari sampai beberapa minggu, bila tidak diobati, rekuren yang multipel, interval antar serangan singkat dan dapat mengenai beberapa sendi.

#### B. Stadium Interkritikal

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium akut dimana terjadi periode interkritik asimptomatik. Walaupun secara klinik tidak didapatkan tanda-tanda radang akut, namun pada aspirasi sendi ditemukan kristal



urat. Hal ini menunjukkan bahwa proses peradangan tetap berlanjut, walaupun tanpa keluhan. Keadaan ini dapat terjadi satu atau beberapa kali pertahun, atau dapat sampai 10 tahun tanpa serangan akut. Manajemen yang tidak baik, maka keadaan interkritik akan berlanjut menjadi stadium menahun dengan pembentukan tofi.

### C. Stadium Arthritis Gout Menahun

Stadium ini umumnya pada pasien yang mengobati dirinya sendiri (*self medication*) sehingga dalam waktu lama tidak berobat secara teratur pada dokter. Arthritis gout menahun biasanya disertai tofi yang banyak dan terdapat poliartikular. Tofi ini sering pecah dan sulit sembuh dengan obat, kadang-kadang dapat timbul infeksi sekunder. Pada tofus yang besar dapat dilakukan ekstirpasi, namun hasilnya kurang memuaskan. Lokasi tofi yang paling sering pada cuping telinga, MTP-1, olecranon, tendon Achilles dan jari tangan. Pada stadium ini kadang-kadang disertai batu saluran kemih sampai penyakit ginjal menahun (Setiati *et al.*, 2014).

### 2.3.6 Diagnosis

Berdasarkan rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2018 dalam Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout kriteria diagnosis gout akut dapat menggunakan kriteria menurut *American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR)*,

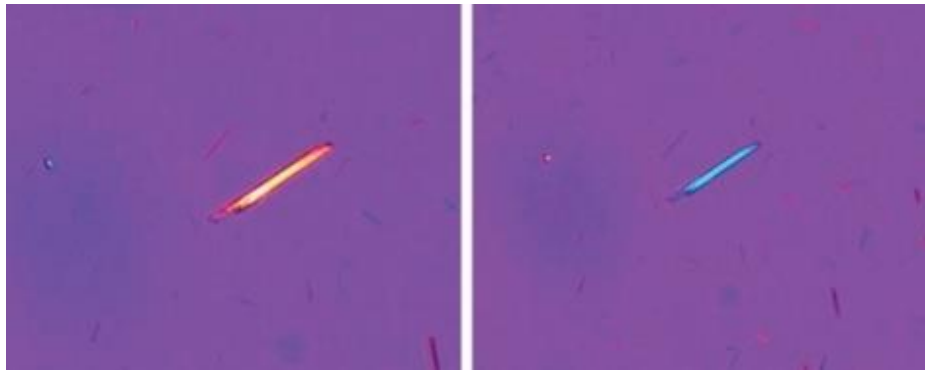
namun diagnosis pasti gout membutuhkan aspirasi sendi dan mikroskop cahaya terpolarisasi dari cairan sinovial, diagnosis klinis yang meyakinkan dari gout dapat dibuat pada mereka yang memiliki ciri khas peradangan yang diinduksi kristal yang mempengaruhi sendi metatarsophalangeal pertama ('podagra') tanpa bantuan aspirasi sendi (Jordan *et al.*, 2007). Arthritis septik adalah diagnosis banding utama, tetapi yang lain termasuk arthritis kristal pirofosfat kalsium akut (sebelumnya disebut 'pseudogout') dan arthritis reaktif. Tofi pada gout kadang-kadang dapat disalahartikan sebagai nodul reumatoid meskipun biasanya homogen, tidak berwarna putih dan terjadi pada pasien dengan faktor reumatoid atau antibodi peptida sitrulin anti-siklik (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017).

#### A. Darah Perifer

Neutrofil dan penanda inflamasi sering ditemukan pada gout akut. SUA adalah reaktan fase akut negatif dan sering berkurang selama serangan akut, sehingga harus diperiksa ulang 1–2 minggu setelah resolusi. Hiperurisemia sendiri tidak boleh digunakan untuk mendiagnosis gout karena hiperurisemia sering terjadi pada populasi umum (Zhu, Pandya and Choi, 2011). Fungsi ginjal, fungsi hati, glukosa, profil lipid dan hitung darah lengkap harus diperiksa untuk menyaring penyakit ginjal kronik (PGK), penyakit hati, diabetes, dislipidemia dan gangguan mieloproliferatif.

## B. Cairan Sinovial

Aspirasi sendi yang terkena dan pemeriksaan yang segera dilakukan dari cairan sinovial yang diaspirasi, yang sering keruh dengan viskositas rendah, di bawah mikroskop cahaya biasa dan terpolarisasi dapat dengan mudah mengkonfirmasi kristal MSU berbentuk *negatively-birefringent needle-shaped* (Gambar 2.5). Pewarnaan gram dan kultur cairan sinovial yang diaspirasi juga harus dilakukan untuk menyingkirkan artritis septik, yang jarang dapat terjadi bersamaan dengan gout. Hitung leukosit cairan sinovial tidak rutin dilakukan tetapi dapat  $>10.000 / \text{mm}^3$ . Kristal MSU juga dapat ditunjukkan dalam cairan sinovial yang disedot di antara serangan (periode interkritikal).



Gambar 2.5 Kristal MSU berbentuk jarum *negatively-birefringent needle-shaped* (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017).

### C. Ekskresi Asam Urat Urin

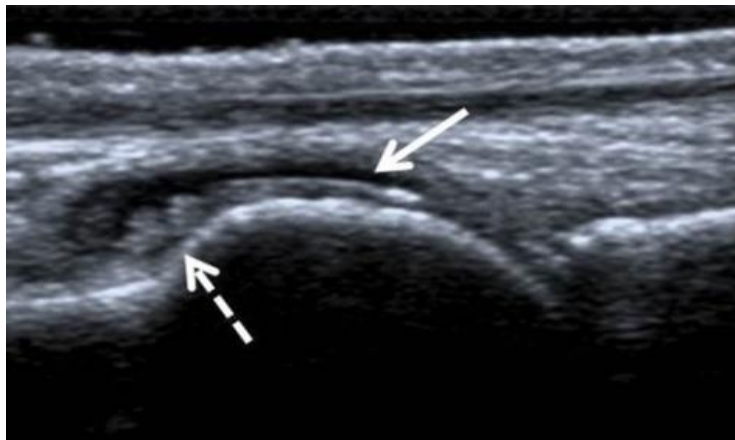
Ekskresi asam urat urin jarang dilakukan dalam praktek klinis sebab inhibitor xantin oksidase (XOI) sangat efektif dalam mengobati gout, dan hanya perlu diperiksa pada mereka yang mengalami gout dini, yaitu onset penyakit sebelum usia 25 tahun, atau jika terdapat riwayat keluarga gout onset dini. Jika diperlukan, pengumpulan urin 24 jam lebih disukai daripada rasio kreatinin asam urat spot (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017).

### D. Pemeriksaan Radiografi

Perubahan radiografi sederhana dari gout (Gambar 2.6) membutuhkan waktu beberapa tahun untuk berkembang dan membantu dalam membuat diagnosis pada tahap selanjutnya dari gout. Sebaliknya, ultrasonografi sensitif dalam mendeteksi endapan kristal MSU. Temuan ultrasonografi gout termasuk tanda kontur ganda (deposit kristal MSU pada permukaan tulang rawan artikular hialin), tofi intra-artikular dan intra-bursal, dan agregat hiper-echoic (Gambar 2.7). Namun, temuan ini tidak 100% spesifik dan mungkin ada pada sendi dengan deposit kalsium pirofosfat (Löffler *et al.*, 2015). Tomografi terkomputerisasi energi ganda, yang dapat menunjukkan kristal MSU, tidak tersedia secara luas dan memiliki peran terbatas pada penyakit awal.



Gambar 2.6 Perubahan Radiografi pada Gout (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017)



Gambar 2.7 Pemeriksaan Ultrasonografi pada Gout (Abhishek, Roddy and Doherty, 2017)

### 2.3.7 Tatalaksana

Secara umum penanganan artritis gout adalah memberikan edukasi, pengaturan diet, istirahat sendi, dan pengobatan. Pengobatan dilakukan secara dini agar tidak terjadi kerusakan sendi ataupun komplikasi lain,

misalnya pada ginjal. Pengobatan artritis gout akut bertujuan menghilangkan keluhan nyeri sendi dan peradangan dengan obat-obat, antara lain kolkisin, obat anti inflamasi non steroid (OAINS), kortikosteroid, atau hormon ACTH. Obat penurun asam urat seperti allupurinol atau obat urikosurik tidak boleh diberikan pada stadium akut. Namun pada pasien yang telah rutin mendapat obat penurun asam urat, sebaiknya tetap diberikan. Pemberian kolkisin dosis standar untuk artritis gout akut secara oral 3-4 kali, 0,5-0,6 mg per hari dengan dosis maksimal 6 mg.

Pemberian OAINS dapat pula diberikan. Dosis tergantung dari jenis OAINS yang dipakai. Jenis OAINS yang banyak dipakai pada artritis gout akut adalah indometasin. Dosis obat ini adalah 150-200 mg/hari selama 2-3 hari dan dilanjutkan 75-100 mg/hari sampai minggu berikutnya atau sampai nyeri atau peradangan berkurang.

Kortikosteroid dan ACTH diberikan apabila kolkisin dan OAINS tidak efektif atau merupakan kontraindikasi. Pemakaian kortikosteroid pada gout dapat diberikan oral atau parenteral. Indikasi pemberian adalah pada artritis gout akut yang mengenai banyak sendi (poliartikular).

Pada stadium interkritik dan menahun, tujuan pengobatan adalah untuk menurunkan kadar asam urat, sampai kadar normal, guna mencegah kekambuhan. Penurunan kadar asam urat dilakukan dengan pemberian diet

rendah purin dan pemakaian obat allopurinol bersama obat urikosurik yang lain (Setiati *et al.*, 2014).

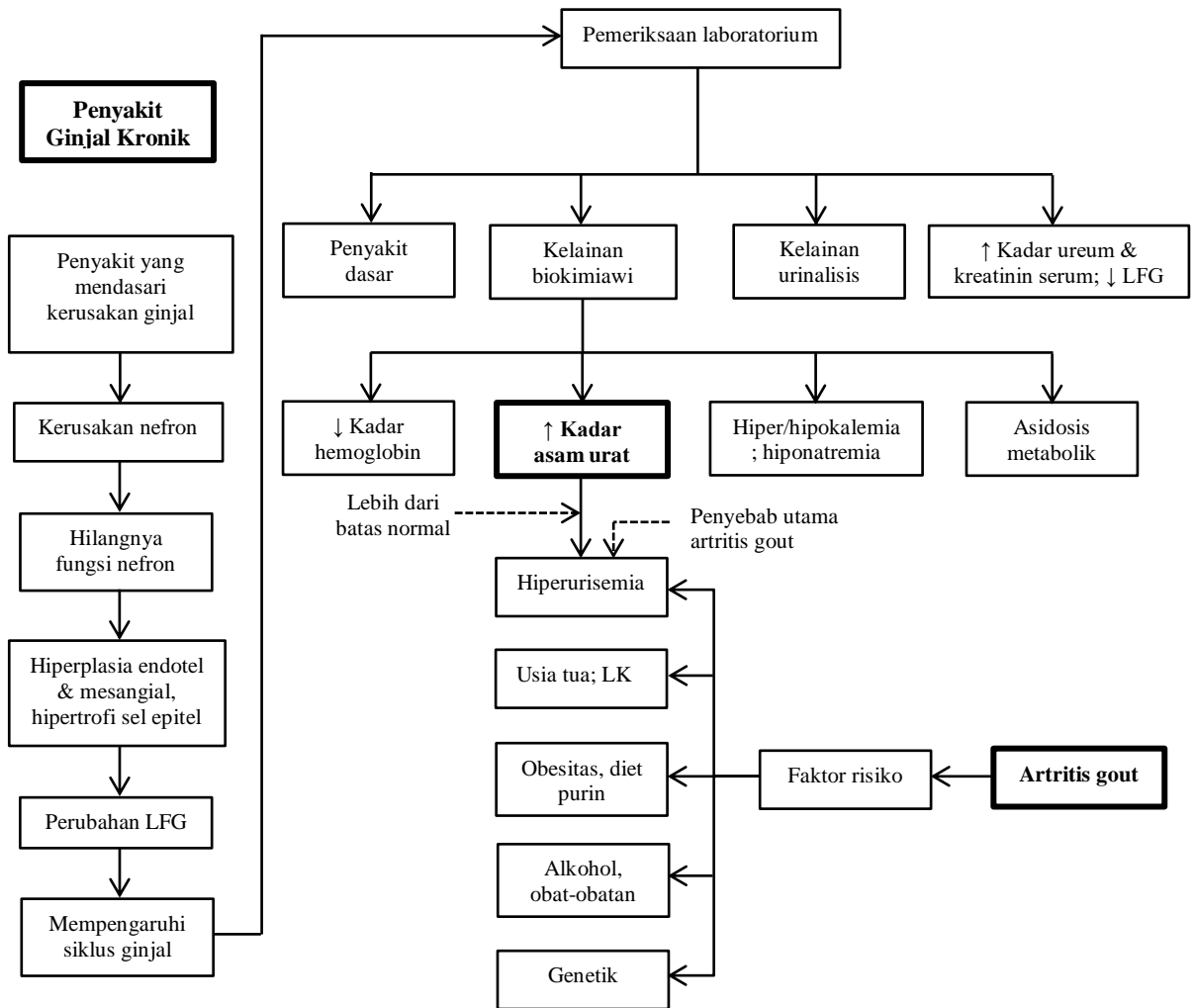
### **2.3.8 Prognosis**

Prognosis gout tergantung pada komorbiditas masing-masing individu. Kematian lebih tinggi pada individu dengan komorbiditas kardiovaskular. Saat artritis gout mendapat pengobatan yang tepat, kebanyakan pasien akan menjalani kehidupan normal dengan gejala sisa yang ringan. Untuk pasien yang gejalanya muncul pada usia yang lebih dini, mereka biasanya akan mengalami penyakit yang lebih parah saat datang. Bagi mereka yang tidak mengubah gaya hidupnya, kekambuhan yang berulang sering terjadi (Fenando and Widrich, 2020).

### BAB 3

## KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Teori



Skema 3.1 Kerangka Teori Penelitian



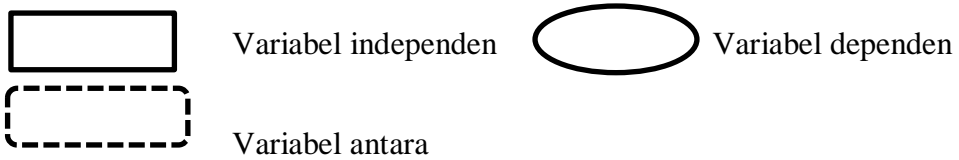
### 3.2 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini mengacu pada kadar serum asam urat dan penyakit ginjal kronik sebagai variabel bebas, serta artritis gout sebagai variabel terikat.

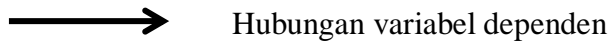


Skema 3.2 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan variabel :



Hubungan variabel :



### 3.3 Hipotesis

a. Hipotesis Nol

Tidak terdapat hubungan antara kadar asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik terhadap kejadian artritis gout di Rumah Sakit Umum Pusat Dr.

Wahidin Sudirohusodo

b. Hipotesis Alternatif

Terdapat hubungan antara kadar asam urat pada penderita penyakit ginjal kronik terhadap kejadian artritis gout di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo