

TESIS

PENGARUH BERATNYA GAGAL JANTUNG TERHADAP KADAR ASAM URAT DAN FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHINYA

*THE CORRELATION OF HEART FAILURE ON URIC ACID
LEVELS AND THE INFLUENCING FACTORS*

Disusun dan diajukan oleh

MOHAMMAD KHALIF RANROE

C015181015



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**PENGARUH BERATNYA GAGAL JANTUNG TERHADAP
KADAR ASAM URAT DAN FAKTOR – FAKTOR YANG
MEMPENGARUHINYA**

*THE CORRELATION OF HEART FAILURE ON URIC ACID
LEVELS AND THE INFLUENCING FACTORS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

MOHAMMAD KHALIF RANROE

C015181015

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH PENYAKIT GAGAL JANTUNG TERHADAP KADAR ASAM URAT DAN
FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHINYA**

*THE CORRELATION OF HEART FAILURE ON URIC ACID LEVELS AND THE
INFLUENCING FACTORS*

Disusun dan diajukan oleh :

MOHAMMAD KHALIF RANROE

Nomor Pokok : C015181015

Teah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 25 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama

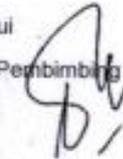


dr. Pendrik Tandean, SpPD, K-KV
NIP : 196003251988101001

Menyetujui

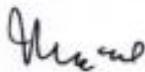


Pembimbing Pendamping



Dr.dr.Faridin HP, SpPD, K-R
NIP: 196306181999031005

Ketua Program Studi Spesialis 1



Dr.dr.M.Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP.197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof.Dr.dr.Hazrat Rasyid, M.Kes,Sp.PD,K-GH,Sp.GK
NIP.19660530199032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Mohammad Khalif Ranroe

NIM : C015181015

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : ‘Pengaruh Penyakit Gagal Jantung Terhadap Kadar Asam Urat Dan Faktor – Faktor Yang Mempengaruhinya” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 25 Oktober 2023



dr. Mohammad Khalif Ranroe

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin mengemukakan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Djamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekertaris Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam, pembimbing sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini.
3. **Dr. dr. Andi Muh. Takdir Musba, Sp.An, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.

5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini yang telah banyak membimbing selama saya pendidikan
7. **dr. Pendrik Tandean, SpPD, K-KV dan Dr. dr. Faridin HP, SpPD, K-R** selaku Pembimbing 1 Penelitian dan Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
8. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, SpPD, K-HOM** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Nu'man As Daud, Sp.PD, K-GEH.**
12. **dr. Akhyar Albaar, SpPD, K-GH** yang selalu saya reportkan selama ini dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS

Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.

13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Maba atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Juli 2018**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih kepada kalian **dr. Muhammad Yusuf Irianto, Sp.PD, dr. Vandy Dwi Putra, Sp.PD, dr. Jimmy Diwindang, Sp.PD, dr. Ivo Ariandi, Sp.PD, dr. Adeh Mahardika, Sp.PD, dr. Erwin Clesia, Sp.PD, dr. Resti Anjelina Waji, Sp.PD, dr. Henny Stephani, Sp.PD, dr. Restu Rantetondok, Sp.PD, dr. Nur Fatma, Sp.PD, dr. Nurfathanah, Sp.PD, dr. Jumiati Satrul, Sp.PD, dr. Rina Budiarti, Sp.PD, dr. Erzamtya, Sp.PD, dr. Faizal Awaluddin, Sp.PD dan dr. Reza Primaguna**.
16. Kepada Kaisar FC, Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.
17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini
18. Kepada anak-anak saya **Azarine Qatrunnada Ranroe, Adam Qiyaman Ranroe, Arrumaisha Qirani Ranroe**, terima kasih juga dari papa yang selalu ditemani dengan keceriaannya dan selalu sabar selama papa menjalani pendidikan Ilmu Penyakit Dalam.
19. Kepada **Rufyani Pratiwi, S.Pd, M.AP**, istri saya tercinta. Terima kasih untuk selalu sabar dan memberikan dukungan selama ini dalam bentuk apapun sejak awal melanjutkan pendidikan Ilmu Penyakit Dalam, berjuang

bersama dalam suka maupun duka hingga sampai ke titik ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah dan Ibu saya tercinta – **H. Mansur Ranroe dan Hj. Miradje Lanontji** yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, begitupun orangtua saya di Makassar **Hj. Hanurung, S.Pd dan Ippah** yang mungkin bila tanpa dukungan dari kalian, akan sulit untuk sampai pada tahap ini. kepada saudara-saudara saya, kakak **Khalil Wiryawan Ranroe** beserta istri **Mawaddah Warahmah** dan adik saya **Nur Khalifah ranroe**, atas dukungan moril dan materil serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 25 Oktober 2023

Mohammad Khalif Ranroe

ABSTRAK

Mohammad Khalif Ranroe: Pengaruh Beratnya Gagal Jantung Terhadap Kadar Asam Urat Dan Faktor – Faktor Yang Mempengaruhinya (dibimbing oleh Pendrik Tandean dan Faridin HP)

Latar Belakang: Penyakit gagal jantung merupakan masalah kesehatan serius yang sering kali terkait dengan komplikasi kardiovaskular lainnya, dan kadar asam urat yang tinggi dapat memainkan peran dalam memperburuk kondisi tersebut.

Tujuan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi hubungan antara penyakit gagal jantung terhadap kadar asam urat dalam tubuh serta faktor-faktor yang memengaruhinya.

Metode: Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik dengan metode *cross sectional* dengan mengumpulkan data dari 100 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan data dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Kota Makassar, Indonesia sejak bulan Juli 2023. Kadar asam urat dalam serum darah pasien diukur, dan informasi terkait faktor-faktor yang dapat memengaruhi kadar asam urat dikumpulkan. Analisis statistik yang dilakukan adalah perhitungan statistik deskriptif dan sebaran frekuensi serta uji statistik Kolmogorov-Smirnov test untuk menilai normalitas data. Hasil uji dinyatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil: Pada penelitian ini kami membagi variable ejeksi fraksi (EF) menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan reduced EF $< 40\%$ dan non reduced dengan EF $\geq 40\%$, di mana kelompok reduced EF didapatkan pada 39 pasien (39%). Terdapat 36 pasien yang mendapatkan terapi diuretik. Pada subjek juga kami menilai estimated glomerular filtration rate (eGFR) pasien, dan didapatkan pasien dengan eGFR > 90 sebanyak 46 pasien (46%). Pada studi ini, tidak didapatkan adanya hubungan signifikan antara jenis kelamin, usia, diabetes, hipertensi terhadap kadar asam urat ($p > 0,05$). Terdapat hubungan signifikan antara penggunaan diuretik dengan asam urat yang tinggi ($p < 0,001$). Hasil perhitungan OR menunjukkan bahwa subyek dengan eGFR < 90 ml/mnt/1,73 m² mempunyai risiko lebih besar 3,1 kali untuk menderita asam urat tinggi dibandingkan subyek dengan eGFR ≥ 90 ml/mnt/1,73 m². Terdapat hubungan signifikan antara EF reduced dengan asam urat yang tinggi dan korelasi negatif yang signifikan antara EF dengan kadar asam urat ($p < 0,001$). Berdasarkan analisis multivariat, eGFR merupakan faktor yang

paling signifikan berhubungan dengan asam urat, dimana subyek dengan eGFR <90 ml/mnt/1,73 m² mempunyai risiko lebih besar 3,1 kali untuk menderita asam urat yang tinggi dibandingkan subyek dengan eGFR ≥90 ml/mnt/1,73 m².

Kesimpulan: Peningkatan kadar asam urat pada pasien dengan gagal jantung berhubungan dengan EF, eGFR dan penggunaan diuretik, di mana eGFR merupakan faktor yang sangat berpengaruh.

Kata kunci: Gagal jantung, asam urat, ejeksi fraksi, estimated glomerular filtration rate, diuretik.

ABSTRACT

Mohammad Khalif Ranroe: *The Correlation Of Heart Failure On Uric Acid Levels And The Influencing Factors* (supervised Pendrik Tandean and Faridin HP)

Background: *Heart failure is a major health problem that is frequently associated by additional cardiovascular issues, and elevated levels of uric acid may contribute to the exacerbation of this condition.*

Objective: *This study aims to investigate the association between heart failure and uric acid levels in the body, as well as the factors that influence it.*

Method: *This research is a descriptive analytical cross-sectional study that collected data from 100 subjects who met the inclusion criteria. Since July 2023, data has been collected at Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar, Indonesia. Uric acid levels in the patient's blood serum were measured, and data on factors that may influence uric acid levels were collected. The analysis performed was descriptive statistical calculations. To determine the data's normality, the frequency distribution and the Kolmogorov-Smirnov statistical test were used. The correlation is significant if the p value is <0.05 .*

Results: *In this study, we split the ejection fraction (EF) variable into two groups: those with reduced EF $<40\%$ and non-reduced EF $\geq 40\%$, with the reduced EF group accounting for 39 patients (39%). Diuretic treatment was administered to 36 individuals. We also measured the estimated glomerular filtration rate (eGFR) of the patients and discovered 46 (46%) had an eGFR greater than 90. There was no significant association between gender, age, diabetes, hypertension, and uric acid levels in this study ($p > 0.05$). The usage of diuretics and elevated uric acid levels had a significant association ($p < 0.001$). The OR calculation results suggested that patients with eGFRs of $90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ were 3.1 times more likely to suffer from elevated uric acid than subjects with eGFRs of $90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Reduced EF and high uric acid levels had a significant association, as did a significant negative correlation between EF and uric acid levels ($p < 0.001$). eGFR was the most significant factor associated with uric acid, where subjects with eGFR $90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ had a 3.1 times greater risk of suffering from elevated uric acid than those with eGFR $90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.*

Conclusion: *Increased uric acid levels in patients with heart failure are correlated to EF, eGFR, and diuretic usage, with eGFR being the most influential factor.*

Keywords: *Heart failure, uric acid, ejection fraction, estimated glomerular filtration rate, diuretics.*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Penyebab kematian terbanyak telah bergeser dari penyakit infeksi ke penyakit kardiovaskuler maupun degeneratif, dan diperkirakan akan menjadi penyebab kematian 5 kali lebih besar dibanding penyakit infeksi pada tahun 2030. Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang termasuk Indonesia. Prevalensi gagal jantung diperkirakan meningkat hampir 50% dalam 15 tahun kedepan dan sekitar 50-75% pasien dengan gagal jantung meninggal dalam 5 tahun setelah terdiagnosis.^{1,2,3}

Gagal jantung adalah sindrom klinis kompleks yang terjadi baik karena kegagalan fungsional maupun struktural dari ventrikel yang mengakibatkan disfungsi ventrikel kiri. Pada gagal jantung terjadi penurunan curah jantung yang diikuti dengan penurunan aliran darah ke ginjal dan menyebabkan reabsorpsi natrium yang diikuti juga dengan peningkatan reabsorpsi asam urat, yang mana dapat menyebabkan hiperurisemia. Pada pasien gagal jantung juga sering mendapatkan terapi diuretik untuk pengobatan retensi cairan, pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa diuretik berhubungan dengan berkurangnya ekskresi asam urat dan hal ini akan memperberat kondisi hiperurisemia pada pasien gagal jantung.^{4,5}

Asam urat diketahui berkaitan dengan banyak faktor risiko terjadinya gagal jantung, sehingga menyiratkan bahwa hiperurisemia berperan penting dalam gagal jantung. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis melaporkan bahwa morbiditas dan luaran gagal jantung pada pasien dewasa ternyata berkaitan dengan hiperurisemia, dimana untuk

setiap 1 mg/dl peningkatan asam urat, terdapat peningkatan peluang terjadinya gagal jantung sebanyak 19%. Pada Studi epidemiologi terbaru menunjukkan bahwa hiperurisemia mungkin berperan dalam hipertensi, diabetes, sindrom metabolik, dan penyakit ginjal kronis. Selain faktor-faktor tersebut, kadar asam urat serum juga dipengaruhi oleh faktor penuaan, gender, faktor genetik, dan faktor lingkungan. Namun hubungan antara hiperuriemia dan penyakit kardiovaskular hingga saat ini masih menjadi perdebatan, dan sejauh ini tidak ada data yang dapat membuktikan bahwa hiperurisemia merupakan faktor risiko independen penyakit kardiovaskular.^{6,7}

Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana pengaruh beratnya gagal jantung terhadap kadar asam urat dan faktor – faktor yang mempengaruhinya.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah:

1. Bagaimana pengaruh beratnya gagal jantung terhadap kadar asam urat dan faktor – faktor yang mempengaruhinya

I.3. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Mengetahui bagaimana pengaruh beratnya gagal jantung terhadap kadar asam urat dan faktor – faktor yang mempengaruhinya

2. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui hubungan ejeksi fraksi terhadap kadar asam urat
- 2) Mengetahui hubungan umur terhadap kadar asam urat
- 3) Mengetahui hubungan jenis kelamin terhadap kadar asam urat
- 4) Mengetahui hubungan hipertensi terhadap kadar asam urat
- 5) Mengetahui hubungan diabetes terhadap kadar asam urat
- 6) Mengetahui hubungan laju filtrasi glomerulus terhadap kadar asam urat
- 7) Mengetahui hubungan penggunaan diuretik terhadap kadar asam urat

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Akademik

Memberikan data perbandingan kadar asam urat pada pasien gagal jantung.

2. Manfaat Klinis

Memberikan prediksi tingkat keparahan penyakit gagal jantung menurut ejeksi fraksi yang dihubungkan dengan kadar asam urat pada pasien gagal jantung

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 GAGAL JANTUNG

Gagal jantung adalah sindrom klinis kompleks yang terjadi baik karena kegagalan fungsional maupun struktural dari ventrikel yang mengakibatkan disfungsi ventrikel kiri simtomatik. Gejala gagal jantung timbul akibat curah jantung yang tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan metabolik tubuh. Penyakit ini adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas kardiovaskular di seluruh dunia terlepas dari kemajuan terapi dan usaha preventif. Sindrom ini dapat terjadi karena gangguan pada perikardium, miokardium, endokardium, katup jantung, pembuluh darah besar, bahkan kelainan metabolisme.

Terdapat tiga fenotipe gagal jantung berdasarkan ejeksi fraksi (EF) ventrikel kiri, dan perbedaan jenis-jenisnya penting untuk membedakan demografi, komorbiditas, dan responnya terhadap terapi:

- Gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi (HF_rEF): EF kurang dari 40%;
- Gagal jantung dengan ejeksi fraksi terpelihara (HF_pEF): EF lebih besar dari atau sama dengan 50%;
- Gagal jantung dengan EF *mid-range* (HF_{mr}EF) (nama lainnya adalah HF_pEF-*borderline* dan HF_pEF-*improved* ketika EF pada HF_rEF membaik hingga lebih besar dari 40%): EF 40%-49% menurut pedoman Eropa dan 40%-49% menurut pedoman Amerika Serikat. Kelas gagal jantung baru yang diperkenalkan pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2016 untuk diagnosis dan tatalaksana gagal jantung. Kelas ini juga dikenal sebagai area abu-abu antara HF_pEF dan HF_rEF dan saat ini memiliki entitas yang berbeda sebagai HF_{mr}EF.^{12,13}

Penyebab gagal jantung sangat beragam, meliputi penyakit sistemik, berbagai kondisi jantung, dan defek herediter. Etiologi gagal jantung juga bervariasi pada negara-negara berpenghasilan tinggi dan berkembang, dan pasien juga bisa memiliki etiologi campuran. Patofisiologi gagal jantung sangat kompleks dan meliputi mekanisme struktural, neurohumoral, seluler, dan molekuler yang mempertahankan fungsi fisiologis jantung (maladaptasi, hipertrofi miosit, kematian/apoptosis/regenerasi miosit, dan *remodeling*). Performa fungsi ventrikel kiri dan isi sekuncup dikontrol oleh *preload* (aliran balik vena dan volume akhir diastolik ventrikel), kontraksi otot jantung, dan *afterload* (impedansi aorta selama ejeksi dan stres dinding pembuluh darah).¹⁴

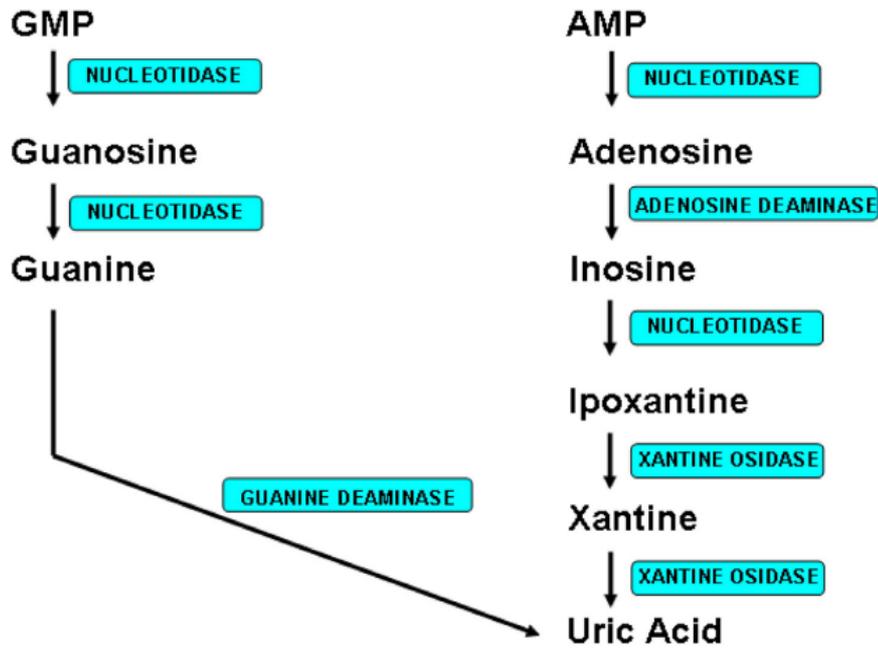
Gagal jantung menyebabkan aktivasi sistem neurohumoral untuk mempertahankan perfusi organ vital: sistem saraf simpatis (SNS), sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hormon antidiuretik, dan substansi vasoaktif lainnya (BNP, nitrat oksida, dan endotelin). Gagal jantung menurunkan respons baroreseptor karotis yang dapat meningkatkan aktivitas SNS dan meningkatkan kontraksi jantung serta denyut nadi, vasokonstriksi, serta meningkatkan *afterload*. Aktivasi RAAS sebagai respons terhadap rendahnya perfusi ginjal akibat gagal jantung menyebabkan retensi garam/air dan meningkatkan *preload*. Aktivasi RAAS meningkatkan angiotensin II yang menimbulkan vasokonstriksi dan semakin meningkatkan retensi garam dan air yang kemudian memberikan stres berkelanjutan pada dinding ventrikel dan dilatasi (*remodeling*) dan perburukan fungsi jantung. Mekanisme kompensasi ini menyebabkan *remodeling* negatif secara terus menerus (inflamasi, apoptosis, hipertrofi, dan fibrosis) dan perburukan fungsi ventrikel kiri.¹⁴

II.2 FISILOGI PEMBENTUKAN ASAM URAT

Pada pH normal, asam urat umumnya hadir dalam bentuk urat. Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin pada manusia. Kadar urat serum

yang tinggi (hiperurisemia) adalah penyebab gout dan urolithiasis karena pembentukan dan deposisi kristal monosodium urat. Apabila konsentrasinya melebihi 6.8 mg/dl, kristal dapat terbentuk secara spontan. Kelarutan urat menurun seiring dengan meningkatnya konsentrasi natrium dan penurunan suhu serta pH. pH adalah faktor penting pembentukan batu urat pada pasien dengan urin asam. Kadar serum urat normal sebenarnya cukup bervariasi tergantung laboratorium dan publikasi penelitian, namun kisarannya terbatas pada 3.5 mg/dl (0.2 mmol/l) sampai 7.0 mg/dl (0.4 mmol/l). Urat serum biasanya 0.5-1 mg/dl (0.03-0.06 mmol/l) lebih rendah pada wanita dibandingkan pria.⁸

Produksi asam urat dan metabolismanya adalah sebuah proses kompleks yang melibatkan berbagai faktor yang mengatur produksinya dalam hati, serta ekskresi komponen ini melalui saluran kemih dan saluran cerna. Produksi asam urat terutama terjadi di hati, usus, dan jaringan lain seperti otot, ginjal, dan endotel vaskular. Produksi asam urat memerlukan bantuan beberapa enzim untuk mengkonversi dua asam nukleat purin—adenin dan guanin. Awalnya, adenin monofosfat (AMP) dikonversi menjadi inosin melalui dua mekanisme berbeda: membuang kelompok amino dengan deaminase untuk membentuk inosin monofosfat (IMP) yang diikuti defosforilasi dengan nukleotidase untuk membentuk inosin; atau membuang kelompok fosfat dengan nukleotidase untuk membentuk adenosin yang diikuti deaminasi untuk membentuk inosin. Guanin monofosfat (GMP) akan dikonversi oleh nukleotidase menjadi guanosin. Nukleosida ini—inosin dan guanosin—kemudian dikonversi lebih jauh menjadi hipoxantin dan guanin oleh *purine nucleoside phosphorylase* (PNP). Hipoxantin kemudian dioksidasi untuk membentuk xantin dengan bantuan xantin oksidase (XO) dan guanin dideaminasi untuk membentuk xantin dengan bantuan guanin deaminase. Xantin akan mengalami oksidasi untuk membentuk asam urat (Gambar 1).⁹



Gambar 1. Degradasi enzimatik purin pada manusia.

Konsentrasi asam urat dapat diukur melalui serum, plasma, urin, dan kondensat napas. Penentuan konsentrasi asam urat dapat dilakukan dengan metode asam fosfotungstat (PTA), metode urikase, metode kromatografi cairan performa tinggi, sistem kimia kering, dan metode biosensor. Sebelum menentukan kadar urat dalam urin, kita perlu melakukan alkalinisasi urin terlebih dulu, karena urat akan mengkristal pada pH di bawah 5.75. Produksi dan katabolisme purin relatif konstan antara 300 dan 400 mg per hari. Ginjal mampu mengeliminasi 2/3 di antaranya, sedangkan sisanya dibuang melalui saluran cerna. Hampir seluruh asam urat difilter dari glomerulus, sedangkan reabsorpsi dan sekresi pasca glomerular meregulasi jumlah ekskresi asam urat. Tubulus proksimal adalah tempat reabsorpsi dan sekresi asam urat, dimana sekitar 90% di antaranya akan direabsorpsi ke dalam darah. Hal ini terutama dibantu oleh transporter di tubulus proksimal yang menukarkan anion intrasel dari asam urat. Hampir semua reabsorpsi asam urat terjadi pada segmen S1 tubulus proksimal. Di segmen S2, asam urat disekresikan dengan jumlah yang lebih besar dibandingkan yang direabsorpsi. Reabsorpsi pasca-

sekresi terjadi pada bagian distal tubulus proksimal, dan sekitar 10% asam urat yang disaring akan keluar melalui urin.⁹

II.3 PATOFISIOLOGI HIPERURISEMIA

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, asam urat adalah hasil pemecahan purin, pada pH fisiologis darah, asam urat bersirkulasi dalam bentuk ionisasi (urat). Metabolisme purin umumnya terjadi di hati, namun juga dapat dihasilkan di jaringan lain. Sekitar dua per tiga hasil metabolisme akan diekskresikan melalui ginjal, dan sisanya melalui saluran cerna. Mamalia memiliki kadar asam urat yang rendah karena aktivitas urikase yang mampu mengkonversi urat menjadi allantoin yang bersifat lebih larut air.¹⁰

Produksi urat dipercepat oleh diet tinggi purin, produksi purin endogen, dan pemecahan sel yang tinggi, dan hal ini berperan penting dalam kasus-kasus hiperurisemia. Makanan kaya purin meliputi daging, khususnya jeroan (ginjal, hati), dan beberapa makanan laut (ikan teri, ikan haring, dan kerang). Bir juga dapat meningkatkan asam urat dengan menurunkan ekskresi ginjal. Produksi endogen dapat dipercepat oleh aktivitas fosforibosilpirofosfat (PRPP) sintetase serta defek pada enzim hipoxantin fosforibosiltransferase (HPRT). Kondisi-kondisi yang dapat mempercepat pemecahan atau peremajaan sel adalah rabdomiolisis, hemolisis, dan tumor lisis.¹¹

Ekskresi urat terutama terjadi di ginjal dan hal ini bertanggungjawab pada 90% kasus hiperurisemia. Ekskresi rendah tampaknya merupakan kombinasi dari rendahnya filtrasi glomerulus, penurunan sekresi tubulus, dan peningkatan reabsorpsi tubulus. Penurunan filtrasi glomerulus secara akut atau kronis dikontrol oleh URAT1 (transporter asam urat 1). Transporter ini dapat distimulasi oleh asam organik (laktat dan asetoasetat dan beta-hidroksibutirat), obat-obatan (niacin, pyrazinamide, ethambutol, cyclosporin, dan kemoterapi). Penurunan volume cairan ekstraseluler juga menyebabkan hiperurisemia.¹²

II.4 HIPERURISEMIA DAN GAGAL JANTUNG

Hubungan antara hiperuricemia dan gagal jantung hingga saat ini masih menjadi perdebatan, dan sejauh ini tidak ada data yang dapat membuktikan bahwa hiperuricemia merupakan faktor risiko independen penyakit kardiovaskular. Kadar asam urat yang tinggi sering ditemukan pada subjek dengan penyakit kardiovaskular, dan hiperuricemia memiliki nilai prognostik buruk. Namun, pembuktian hubungan langsung dikaburkan oleh obat-obatan yang diberikan dan kondisi hipertensi dan diabetes melitus (DM) pada subjek dengan penyakit kardiovaskular yang juga berkontribusi pada kenaikan asam urat serum. Dari studi yang dilakukan, didapatkan bahwa untuk setiap 1 mg/dl peningkatan asam urat, terdapat peningkatan peluang terjadinya gagal jantung sebanyak 19%. Pada penelitian di Libya tahun 2009-2010 menyatakan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar asam urat dengan ejeksi fraksi ventrikel kiri ($r = -0,31$; $p = 0,003$), hal tersebut menandakan bahwa ada hubungan negatif yang signifikan antara peningkatan kadar asam urat dengan rendahnya ejeksi fraksi ventrikel kiri yang dapat mengindikasikan bahwa peningkatan kadar asam urat pada pasien gagal jantung kronik berhubungan dengan beratnya penyakit xxxxx Hiperuricemia menyebabkan peningkatan penanda inflamasi seperti C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, dan tumor nekrosis factor (TNF) α . Pada subjek dengan gagal jantung kongestif, TNF meningkatkan apoptosis miosit dan berperan dalam remodeling ventrikel dengan cara mengaktifkan matriks metaloproteinase. Pengobatan dengan inhibitor xantin oksidase memperbaiki disfungsi endotel dan stres oksidatif pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil dan memperbaiki kinerja ventrikel kiri dan fungsi endotel pada pasien gagal jantung. Pemberian allopurinol pada pasien kardiomiopati dilatasi selama 3 bulan terbukti meningkatkan fungsi ventrikel kiri dan cadangan aliran koroner. Terapi penurunan asam urat juga dikaitkan dengan hasil yang lebih baik dalam hal mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung kongestif dan riwayat gout. Pengobatan dengan alopurinol juga

dikaitkan dengan penurunan risiko infark miokard sebanyak 20% menunjukkan bahwa allopurinol mungkin memiliki efek kardioprotektif.¹⁵

II.5 HIPERURISEMIA DAN UMUR

Prevalensi asam urat meningkat berhubungan langsung dengan usia; oleh karena itu, peningkatan umur populasi di negara-negara industri dapat berkontribusi pada prevalensi gout yang lebih tinggi. Dalam satu penelitian yang dilakukan oleh Wallace dkk¹⁶, individu yang berusia lebih dari 75 tahun menunjukkan peningkatan angka kejadian asam urat dari 21/1000 orang pada tahun 1990 menjadi 41/1000 orang pada tahun 1999, dan pada kelompok usia 65–74 tahun peningkatannya dari 21/1000 menjadi 24/1000 orang dari tahun 1990 hingga 1992 menjadi lebih dari 31/1000 dari tahun 1997 hingga 1999. Sebaliknya, tingkat prevalensi pada orang yang berusia kurang dari 65 tahun tetap rendah sepanjang penelitian. Pada kelompok usia lebih dari 75 tahun, prevalensi per 1000 penduduk cukup besar dibandingkan dengan kelompok usia lebih muda.

II.6 HIPERURISEMIA DAN JENIS KELAMIN

Secara klinis, asam urat sering dianggap sebagai penyakit laki-laki. Meskipun prevalensi asam urat meningkat pada kedua jenis kelamin, pada pasien berusia kurang dari 65 tahun, pria memiliki prevalensi empat kali lipat lebih besar dibandingkan wanita. Namun, penyakit asam urat pada lansia memiliki distribusi yang lebih merata berdasarkan jenis kelamin, kemungkinan besar akibat hilangnya efek urikosurik estrogen setelah menopause. Pada pasien yang berusia lebih dari 65 tahun, kesenjangan jenis kelamin menyempit menjadi satu perempuan untuk setiap tiga laki-laki yang menderita asam urat dan/atau hiperurisemia (rasio 3:1). Dengan menurunnya penggunaan terapi estrogen, persentase pasien wanita lanjut usia yang menderita asam urat dapat meningkat.¹⁷

II. 7 HIPERURISEMIA DAN FAKTOR GENETIK

Prevalensi asam urat yang berbeda-beda di seluruh populasi ras menunjukkan bahwa berkembangnya asam urat dipengaruhi oleh faktor genetik, yang secara signifikan memodulasi seseorang untuk terkena hiperurisemia atau asam urat ketika terpapar faktor lingkungan atau makanan tertentu. Variasi genetik pada gen yang berhubungan dengan asam urat dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan aktivitas transporter urat, yang mengakibatkan penurunan atau peningkatan asam urat. Sejumlah penelitian juga mengkarakterisasi efek *single nucleotide polymorphisms* (SNP) spesifik pada tingkat kadar asam urat dalam populasi yang berbeda. Namun, belum ada penelitian yang membandingkan epidemiologi hiperurisemia dan asam urat antar populasi etnis dan hubungannya dengan alel pada populasi yang sama. Sebuah penelitian berhipotesis bahwa populasi yang kaya dengan alel risiko asam urat akan memiliki prevalensi asam urat yang tinggi. Selain itu, polimorfisme genetik tertentu yang terkait dengan perkembangan asam urat juga dikaitkan dengan respons terhadap terapi penurunan asam urat.¹⁸

II. 8 HIPERURISEMIA DAN HIPERTENSI

Hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi dikemukakan sejak tahun 1879 dimana hubungan antara "keluarga gout" dan peningkatan tekanan darah telah didokumentasikan. Tidak lama kemudian, Haig membuat hubungan antara asam urat serum dan beberapa penyakit penyerta termasuk hipertensi. Berbagai penelitian dan metaanalisis menunjukkan hiperurisemia berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian hipertensi, terlepas dari faktor risiko tradisional hipertensi. Ditemukan pula bahwa risiko ini tampak lebih jelas pada subjek yang lebih muda dan subjek wanita. Hiperurisemia terjadi pada 25% pasien hipertensi yang tidak diobati, 50% pasien yang mengonsumsi diuretik, dan >75% pasien hipertensi maligna. Selain itu, pasien hipertensi dengan hiperurisemia memiliki peningkatan risiko penyakit koroner atau serebrovaskular tiga hingga lima

kali lipat dibandingkan dengan pasien hipertensi dengan kadar asam urat serum normal. Asam urat menghambat sintesis vasodilator poten nitrat oksida, menginduksi proliferasi sel otot polos, dan merangsang sintesis platelet-derived growth factor yang menyebabkan vasokonstriksi arteri. Asam urat yang larut terbukti secara langsung merangsang sistem renin-angiotensin di ginjal, juga menginduksi terjadinya inflamasi pada interstitial dan tubular ginjal yang menyebabkan hipertensi. Hiperurisemia ditemukan mendahului terjadinya hipertensi pada hampir 90% remaja hipertensi yang baru didiagnosis, dan pada beberapa penelitian, menurunkan asam urat dengan allopurinol terbukti mengurangi tekanan darah. Hiperurisemia dapat meningkatkan resistensi insulin dalam sel adiposa, berpotensi berfungsi sebagai faktor risiko diabetes dan sindrom metabolik. Namun, pengobatan hiperurisemia tidak meningkatkan sensitivitas insulin. Dalam sel endotel, stimulasi sistem renin-angiotensin menyebabkan terjadinya disfungsi endotel melalui penghambatan nitrat oksida dan meningkatkan stres oksidatif dan hal ini telah dibuktikan sebagai mekanisme urate-dependent yang berpotensi berkontribusi pada hipertensi. Paparan sel endotel vaskular oleh asam urat terlarut menyebabkan terjadinya peningkatan reactive oxygen species (ROS). Asam Urat juga meningkatkan ekspresi reseptor angiotensin II dan angiotensin, penuaan dan apoptosis sel endotel. Efek ini dihambat oleh probenesid, yang mencegah uptake selular asam urat. Mekanisme asam urat dapat menyebabkan hipertensi berkaitan dengan efek merusak utamanya pada ginjal. Mekanisme ini termasuk aktivasi sistem renin angiotensin intrarenal dan pengendapan kristal urat di lumen. Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa asam urat dapat menyebabkan cedera dan disfungsi endotel langsung. Deposisi kristal urat di pembuluh darah dapat memicu respon proinflamasi serupa seperti di ginjal sehingga langsung menyebabkan kerusakan endotel. Pada teori crystal-independent, dikatakan bahwa asam urat merusak fungsi endotel dengan mengurangi fosforilasi sintase nitrit oksida endotel dalam kondisi hipoksia. Asam urat terlarut mengatur ekspresi aldosa reduktase di endotel dan jaringan lain.

Peningkatan ekspresi aldosa reduktase mengaktifasi jalur poliol sehingga menyebabkan blokade produksi nitrat oksida dan produksi fruktosa endogen, dimana kedua mekanisme ini memainkan peranan penting dalam patogenesis terjadinya hipertensi.^{19,20,21,22,22}

II. 9. HIPERURISEMIA DAN PENYAKIT GINJAL KRONIK

Gouty nephropathy atau *chronic uric acid nephropathy* atau *nefropati urat kronik* adalah suatu keadaan asam urat atau kristal urat terdeposit pada parenkim dan lumen tubulus secara independen dan menyebabkan cedera langsung pada ginjal selama suatu periode waktu sehingga menyebabkan gagal ginjal. Nefropati urat kronik adalah suatu bentuk penyakit ginjal kronik yang diinduksi oleh penumpukan monosodium urat pada interstitial medula, yang menyebabkan respons inflamasi kronik, serupa dengan yang terjadi pada pembentukan mikrotofus pada bagian tubuh lain, yang berpotensi menyebabkan fibrosis interstitial dan penyakit ginjal kronik (PGK). Ginjal memainkan peran penting dalam ekskresi asam urat melalui proses kompleks yang melibatkan proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi tubular. Umumnya penurunan fungsi ginjal menyebabkan hiperurisemia akibat penurunan ekskresi asam urat. Namun, ada bukti yang menunjukkan bahwa hiperurisemia memiliki hubungan sebab akibat dengan kerusakan ginjal. Survei mengenai penatalaksanaan hiperurisemia asimtomatik pada pasien PGK oleh nefrolog Jepang menunjukkan bahwa sebagian besar nefrolog (84-89%) mengobati hiperurisemia asimptomatik pada pasien PGK stadium 3,4 dan 5 untuk mencegah perburukan PGK atau kejadian kardiovaskular. Studi eksperimental dan observasi klinis menunjukkan bahwa asam urat terlarut mempengaruhi fungsi ginjal. Pada penelitian lain melaporkan tikus dengan hiperurisemia asimptomatik yang diinduksi, mengalami proteinuria dan penurunan fungsi ginjal. Korelasi biologis termasuk peningkatan ekspresi siklooksigenase-2/renin pada apparatus juxtaglomerular dan penurunan sintesis nitrat oksida di makula densa. Ginjal tikus hiperurisemia

menunjukkan cedera mikrovaskular, infiltrasi makrofag, penebalan arteriol proglomerular, dan fibrosis tubulointerstisial, juga ditemukan cedera podosit yang konsisten dengan albuminuria. Asam urat, bekerja pada jalur yang bergantung pada E-cadherin, mendorong transformasi sel epitel tubular menjadi sel mesenkim, menyebabkan terjadinya fibrosis ginjal. Gangguan mekanisme autoregulasi oleh proliferasi sel otot polos pembuluh darah berkontribusi pada terjadinya hipertensi glomerulus. Hiperurisemia yang terjadi pada penyakit ginjal kronik disebabkan oleh penurunan efisiensi ekskresi asam urat dan tidak disertai dengan hiperurikosuria. Hal ini berbeda dengan nefropati asam urat akut sebagai bagian dari lisis tumor di mana kelebihan produksi urat adalah kelainan utama, yang menyebabkan peningkatan ekskresi asam urat. Hiperurisemia persisten merupakan salah satu penyebab gagal ginjal kronik progresif lambat yang disebut nefropati urat, dimana pengendapan urat di interstisium ginjal menyebabkan reaksi inflamasi dan cedera tubulointerstisial yang progresif. Suatu studi prospektif lima tahun pada pria tanpa penyakit ginjal, peningkatan asam urat serum dikaitkan dengan kejadian mikroalbuminuria. Sebuah studi metaanalisis oleh Li et al. mereview 190.000 pasien pada studi kohort observasional menyimpulkan bahwa peningkatan asam urat serum dikaitkan dengan perkembangan insiden PGK [odds ratio (OR) 2,35]. Sebuah studi 10 tahun pada pasien dengan PGK stadium 3/4 menemukan bahwa hiperurisemia adalah risiko independen untuk semua penyebab kematian, tetapi bukan perkembangan gangguan ginjal. Sebaliknya, dalam penelitian retrospektif terhadap 803 pasien PGK, serum asam urat yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESRD). Para penulis berpendapat bahwa menurunkan asam urat serum menjadi kurang dari 6,5 mg / dl dapat mengurangi risiko ESRD. Obat urikosurik seperti benzbromaron dan benziodaron serta inhibitor xantin oksidase (XO) seperti alopurinol dapat digunakan untuk mencegah nefropati urat kronik. Penggunaan alopurinol untuk menurunkan kadar asam urat ternyata mencegah gangguan ginjal, proteinuria, hipertensi, kelainan vaskular, dan

hipertrofi ginjal diperkirakan lewat kemampuannya menurunkan kadar asam urat serum. Benzydaron, obat urikosurik, kurang efektif menurunkan asam urat dan hanya sebagian menurunkan ekspresi renin. Namun, benzydaron lebih efektif mencegah perubahan glomerular (proteinuria dan glomerulosklerosis) dibandingkan perubahan vaskular dan interstitial. Hal ini mungkin karena perubahan glomerular berhubungan dengan kadar asam urat, atau karena cedera interstitial tidak dicegah secara efektif akibat efek urikosurik benzydaron.^{24,25}

II.10. HIPERURISEMIA DAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Asam urat memiliki peranan dalam patogenesis terjadinya DM tipe 2. Beberapa teori menjelaskan bagaimana asam urat dapat menyebabkan atau memperburuk DM tipe 2. Secara *in vitro*, asam urat terbukti menghambat proliferasi sel β pankreas melalui penghambatan jalur kinase dan adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). Dalam hepatosit, penghambatan AMPK oleh asam urat intraselular meningkatkan glukoneogenesis. Pada model hewan, pengurangan nitrat oksida endotel yang diinduksi oleh asam urat mengganggu pengambilan glukosa yang dimediasi oleh insulin, sehingga menyebabkan perburukan resistensi insulin. Degradasi asam urat dapat menyebabkan pelepasan ROS, meningkatkan glikasi protein dan pengurangan transkripsi gen insulin. Peningkatan kadar asam urat serum dapat meningkatkan tekanan parsial oksigen lokal, secara langsung memicu respon inflamasi dan mengurangi sensitivitas insulin. Sebaliknya, DM tipe 2 dapat menyebabkan hiperurisemia, karena resistensi insulin dan hiperinsulinemia menurunkan klirens asam urat urin.²⁶

Mekanisme patologis asam urat menyebabkan diabetes melitus tipe 2 yang relevan mencakup beberapa aspek sebagai berikut : 1. Inflamasi. Peningkatan kadar asam urat dalam darah mendorong ekspresi IL-1 β , IL-6, TNF- α dan produksi CRP. Penelitian pada tikus menunjukkan aktivasi

proses inflamasi yang disebabkan oleh asam urat menurunkan sensitivitas insulin, dan pemberian infus asam urat ke tikus dapat meningkatkan TNF- α dan mengaktifkan jalur inflamasi klasik. Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa asam urat serum berhubungan positif dengan protein TNF- α , IL-6 dan CRP pada orang sehat.

2. Stres oksidatif. Asam urat berlebihan akan menyebabkan peningkatan produksi ROS yang menyebabkan inflamasi dan disfungsi pembuluh darah. Asam urat adalah antioksidan kuat yang dapat menghilangkan radikal superoksida dan hidroksil dalam plasma serta memiliki efek prooksidan pada jaringan vaskular dengan meningkatkan produksi ROS seperti H₂O₂. Peroksida lipid yang diinduksi oleh stres oksidatif yang dimediasi oleh asam urat, kerusakan DNA, dan aktivasi faktor inflamasi menyebabkan kerusakan sel. Stres oksidatif juga dapat mempengaruhi ekspresi gen insulin sehingga menyebabkan penurunan sekresi insulin.

3. Disfungsi endotel. Disfungsi endotel ditandai dengan defisiensi sintesis atau bioavailabilitas NO endotel. Selain itu, asam urat menurunkan bioavailabilitas NO pada manusia. Asam urat menghambat proliferasi dan migrasi sel endotel dan sekresi NO. Asam urat dapat bereaksi dengan nitric oxide membentuk 6-aminouracil, ROS yang bergantung pada asam urat bereaksi dengan NO membentuk peroxynitrit dan asam urat dapat menahan uptake L-arginin dan merangsang degradasi L-arginin. Akibat hiperglikemia dan aktivasi neurohormonal, kadar asam urat independen terkait dengan disfungsi endotel sehingga menyebabkan hipertensi.

4. Menghambat jalur insulin. Asam urat secara langsung menghambat pemicu jalur sinyal insulin dengan pelepasan ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) pada reseptor insulin. Semua faktor yang mengganggu homeostasis glukosa dan sensitivitas insulin memicu terjadinya diabetes melitus pada individu. Studi oleh Liu J et al “Two-Year Changes in Hyperuricemia and Risk of Diabetes: A Five-Year Prospective Cohort Study” memberikan penekanan pentingnya manajemen asam urat serum dan memberikan perhatian khusus untuk

mencegah hiperurisemia dan menjaga konsentrasi asam urat serum agar tetap normal untuk mencegah diabetes.²⁷

II.11. HIPERURISEMIA DAN SINDROM METABOLIK

Banyak penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi asam urat serum yang tinggi dikaitkan dan memiliki efek negatif pada penyakit kardiovaskular, resistensi insulin, hipertensi dan obesitas. Studi yang dilakukan Wei CY et al. menunjukkan bahwa individu dengan sindrom metabolik memiliki asam urat serum yang tinggi dan merupakan faktor risiko terjadinya sindrom metabolik. Obesitas merupakan salah satu komponen sindrom metabolik. Matsuura et al. dan Bonora et al. melaporkan bahwa obesitas dan distribusi lemak tubuh sentral memiliki hubungan dengan hiperurisemia. Lingkar perut yang tinggi memiliki risiko lebih besar mengalami hiperurisemia. Peneliti melakukan studi dan melakukan evaluasi antara leptin dan kluster hiperurisemia untuk memperjelas mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan hiperurisemia dan ditemukan bahwa konsentrasi asam urat serum secara independen terkait dengan konsentrasi leptin serum. Ying CL et al. dalam penelitiannya membuktikan bahwa kadar trigliserida serum sangat terkait dengan hiperurisemia. Hubungannya dapat dijelaskan yaitu fakta bahwa produksi asam urat terkait dengan glikolisis dan bahwa glikolisis diatur oleh insulin. Phosphoribosylpyrophosphate (PPRP) adalah metabolit penting dalam proses ini, yang ketersediaannya tergantung pada ribosa-5-fosfat (R-5-P) yang produksinya diatur oleh fluk glikolitik. Diversi glikolitik menjadi R-5-P, PPRP, dan asam urat terjadi jika terjadi penurunan aktivitas gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GA3PDH) yang diatur oleh insulin. Konsentrasi trigliserida serum juga meningkat dari akumulasi gliserol-3-fosfat. Dengan demikian, defek intrinsik pada GA3PDH dan hilangnya responsivitasnya terhadap insulin, dengan menyebabkan akumulasi zat antara glikolitik, dapat menjelaskan hubungan antara resistensi insulin, hiperurisemia, dan hipertrigliseridemia. Studi Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) merupakan satu studi cross-

sectional terhadap 4.053 subjek berusia 18 hingga 30 tahun. Indeks massa tubuh, kadar insulin puasa, dan kadar trigliserida secara signifikan lebih tinggi dan kadar high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) lebih rendah pada subjek dengan hiperurisemia (asam urat serum ≥ 7.0 mg / dL pada pria, ≥ 6.0 mg / dL pada wanita; $P < 0,001$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa mikroalbuminemia, hiperkoagulabilitas, dan hiperurisemia dapat menjadi ciri suatu sindrom metabolik.^{28,29}

II.12. HIPERURISEMIA DAN PENGGUNAAN DIURETIK

Hubungan hiperurisemia dan asam urat dengan semua golongan diuretik kecuali diuretik hemat kalium telah diketahui selama beberapa dekade, seperti pada studi kohort berbasis populasi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa penggunaan diuretik loop dan diuretik thiazide berhubungan dengan peningkatan risiko hiperurisemia dan asam urat. Selain itu, studi *case-control* berbasis populasi yang menggunakan data dari *UK General Practice Research Database* menunjukkan bahwa penggunaan diuretik loop, diuretik thiazide, dan diuretik like thiazide dikaitkan dengan peningkatan risiko asam urat, sedangkan penggunaan diuretik hemat kalium tidak berhubungan dengan peningkatan risiko asam urat. Mekanisme yang menyebabkan diuretik meningkatkan risiko hiperurisemia, mencakup hal-hal berikut: pertama, diuretik menyebabkan kehilangan garam dan air yang menyebabkan penurunan volume, sehingga meningkatkan reabsorpsi asam urat; kedua, diuretik dapat mempengaruhi protein penukar ion pada membran lumen tubulus proksimal ginjal, yang akan meningkatkan reabsorpsi asam urat sehingga meningkatkan kadar asam urat serum.³²