

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Hiperurisemia merupakan suatu kondisi yang dapat terjadi pada pasien dari segala umur dan jenis kelamin serta merupakan hal yang sangat sering ditemukan pada populasi umum. Sekitar 21% dari populasi umum dan 25% dari pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit di berbagai negara di seluruh dunia diestimasikan mengalami hiperurisemia.¹ Sementara itu, di Indonesia, kejadian gout dan hiperurisemia di desa pedalaman Jawa Tengah adalah 1,7% dan 24,3%, sedangkan di Bali sebanyak 7,4% penduduknya mengalami hiperurisemia.²

Hiperurisemia adalah suatu kondisi peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi batas normal.¹ Asam urat merupakan produk enzimatik final dari metabolisme purin, baik purin endogen maupun purin eksogen. Terdapat beragam sumber purin endogen meliputi hepar, usus, dan berbagai jaringan lainnya. Selain berasal dari sumber endogen, purin yang merupakan sumber terbentuknya asam urat juga dapat berasal dari sumber eksogen, utamanya konsumsi protein hewani.³

Asam urat sesungguhnya merupakan zat yang bersifat antioksidan dan kondisi hiperurisemia juga seringkali bersifat asimptomatik, namun dalam kondisi tertentu hiperurisemia dapat menimbulkan kondisi patologis. Berbagai komplikasi yang dapat ditimbulkan oleh hiperurisemia meliputi artritis gout maupun renolithiasis, namun komplikasi tersering hiperurisemia adalah artritis gout.^{1,3}



Secara umum, hiperurisemia dapat digolongkan menjadi hiperurisemia produksi asam urat berlebih (*overproduction*) serta eksresi asam urat yang

menurun (*underexcretion*). Hiperurisemia tipe *overproduction* terjadinya akibat tingginya produksi asam urat, baik akibat proses endogen, konsumsi purin eksogen, serta peningkatan pemecahan sel dalam tubuh seperti pada kondisi rabdomiolisis, psoriasis, serta kondisi patologis lainnya. Sementara itu, hiperurisemia tipe *underexcretion* terjadi sebagai akibat dari menurunnya pengeluaran asam urat yang dapat terjadi akibat penurunan filtrasi glomerulus dan sekresi tubular maupun peningkatan reabsorpsi asam urat di tubulus ginjal.¹

Agen urikosurik dapat digunakan pada pasien dengan fungsi ginjal baik yang mengekskresi asam urat <600 mg/hari, karena konsentrasi asam urat yang lebih tinggi di tubulus kolektivus dapat meningkatkan risiko pembentukan batu asam urat. Cara yang paling efektif untuk mengukur jumlah ekskresi asam urat urin adalah dengan pengumpulan urin 24 jam. Namun pengumpulan urin 24 jam mempunyai beberapa kelemahan, yaitu rumit, sulit, dan terkadang tidak dapat diandalkan karena kesalahan pengambilan sampel. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif sedang antara rasio asam urat/kreatinin (UA/CR) urin acak dan ekskresi asam urat urin 24 jam. Rasio UA/CR urin acak 0,2 terbukti menjadi prediktor yang berguna untuk menyaring pasien gout yang perlu diobati dengan obat urikosurik.⁴

Berdasarkan jenis hiperurisemia, terdapat beragam faktor resiko yang berkontribusi terhadap kejadian hiperurisemia yaitu konsumsi makanan tinggi purin dan penurunan fungsi ginjal, baik pada kondisi gagal ginjal akut maupun gagal ginjal kronik. Selain itu, faktor genetik dan kelainan metabolisme serta

komorbid seperti asidosis laktat, ketoasidosis, kondisi hypovolemia,



obat-obatan, toksin, alkohol, kelainan tiroid, serta berbagai kondisi patologis lainnya dapat turut mencetuskan terjadinya hiperurisemia.^{1,5,6}

Tana Toraja merupakan salah satu daerah di Provinsi Sulawesi Selatan di Indonesia yang memiliki budaya yang unik, salah satunya adalah upacara pemakamannya. Upacara pemakaman suku Toraja melibatkan penyembelihan kerbau serta konsumsi daging kerbau dalam jumlah yang relatif cukup banyak yang sudah menjadi bagian dari kebudayaan dan adat di Tana Toraja.⁷ Selain itu, masyarakat Toraja juga sudah terbiasa dengan konsumsi tuak, minuman beralkohol tradisional khas Toraja, yang juga sudah menjadi bagian dari kebiasaan dan budaya masyarakat Toraja dalam menyambut tamu serta dalam berbagai upacara adat serta dalam kehidupan sehari-hari. Tuak merupakan salah satu minuman kehormatan di Toraja.⁸ Sementara itu, kebiasaan konsumsi makanan tinggi purin maupun alkohol merupakan salah satu faktor resiko terjadinya hiperurisemia.¹ Dalam penelitian ini, peneliti bertujuan meneliti jenis hiperurisemia pada suku Toraja.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : apakah tipe hiperurisemia pada suku Toraja?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui tipe hiperurusemia pada suku Toraja.

2. Tujuan khusus

- Mengetahui angka kejadian hiperurisemia pada suku Toraja



- Mengetahui tipe hiperurisemia pada suku Toraja

1.4. Manfaat Penelitian

- Dapat digunakan sebagai dasar untuk mengetahui tipe hiperurisemia pada suku Toraja terkait kebiasaan yang merupakan faktor resiko hiperurisemia.
- Dapat menjadi sumber data untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait tipe hiperurisemia pada suku Toraja dan kaitannya dengan kebiasaan suku Toraja yang menjadi faktor resiko hiperurisemia.
- Dapat menjadi acuan penentuan jenis tatalaksana farmakologis hiperurisemia yang lebih tepat pada pasien suku Toraja berdasarkan kecenderungan tipe hiperurisemia.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pendahuluan

Hiperurisemia adalah suatu kondisi meningkatnya kadar asam urat darah. Batas atas normal kadar asam urat darah adalah 6.8 mg/dL. Bila kadar asam urat darah ditemukan melebihi 7 mg/dL, maka suatu kondisi saturasi dapat dipikirkan dan dapat terjadi gejala terkait peningkatan asam urat tersebut. Di samping itu, hiperurisemia juga dapat ditentukan berdasarkan jumlah asam urat yang diekskresikan melalui urine, dengan kadar >800 mg/dL/hari untuk laki-laki dan >750 mg/dL/hari untuk perempuan.¹

Hiperurisemia merupakan kondisi yang cukup umum dijumpai. Sekitar 21% dari populasi umum di dunia diestimasikan mengalami hiperurusemia. Sementara itu, sebanyak 25% dari pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit juga diperkirakan mengalami hiperurisemia.¹

Asam urat adalah produk akhir pemecahan basa purin. Pembentukan asam urat dari basa purin dimediasi oleh enzim xanthine oxidase yang mengonversi hipoxanthin menjadi asam urat.¹ Asam urat sendiri sesungguhnya merupakan suatu anti-oksidan yang kuat yang berperan dalam lebih dari separuh proses netralisasi radikal bebas dalam tubuh dengan menurunkan molekul-molekul superoksida dan oksigen tak berpasangan. Dalam kondisi tertentu, termasuk kondisi asam urat berlebih, asam urat dapat mengalami supersaturasi dan presipitasi membentuk monosodium urat. Kristal monosodium urat yang



dapat terakumulasi pada jaringan tubuh tertentu, utamanya pada

aupun ginjal, serta menyebabkan berbagai gejala dan gangguan.³

Terjadinya suatu kondisi hiperurisemia melibatkan proses yang cukup kompleks. Hiperurisemia dapat terjadi akibat produksi asam urat yang berlebih maupun ekskresi asam urat yang mengalami penurunan. Berbagai faktor resiko dapat menjadi presipitator terjadinya peningkatan produksi asam urat, termasuk faktor internal yang meliputi peningkatan pembentukan asam urat endogen, kondisi-kondisi tertentu yang terkait peningkatan pemecahan purin seperti rabdomiolosis, hemolisis, aktivitas berlebih, kelainan limfoproliferatif maupun myeloproliferatif, dan kelainan genetik; serta faktor eksternal yaitu konsumsi makanan tinggi purin. Sementara itu terdapat pula beragam faktor resiko hiperurisemia yang berkaitan dengan menurunnya ekskresi asam urat yang meliputi kelainan ginjal serta kelainan genetik tertentu yang memengaruhi transporter-transporter yang terlibat dalam ekskresi asam urat.¹

2.2. Metabolisme Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin dalam tubuh. Purin memainkan peran yang sangat penting bagi sel-sel tubuh, termasuk yang paling utama adalah pembentukan asam nukleat DNA dan RNA. Purin juga berkontribusi dalam memodulasi metabolisme energi dan bekerja sebagai salah satu *signal transducer* dalam tubuh. Selain itu, purin juga merupakan komponen struktural beberapa koenzim dan memainkan peran penting dalam fisiologi trombosit, otot, dan neurotransmitter.⁹

Proses pembentukan asam urat bermula dari proses metabolisme

- ⇒ monophosphate (AMP) dan guanosine monophosphate (GMP). AMP
- ⇒ konversi menjadi adenosine oleh enzim nucleotidase. Gugus amina pada
- ⇒ kemudian dibuang oleh enzim adenosine deaminase sehingga



adenosine berubah menjadi inosine. Oleh enzim purine nucleoside phosphorylase, inosine kemudian akan diubah menjadi hypoxanthine. Selanjutnya, hypoxanthine akan mengalami konversi menjadi xanthine oleh aktivitas enzim xanthine oxidase. Sementara itu, pada jalur metabolisme GMP, enzim nucleotidase akan mengubah GMP menjadi guanosine. Selanjutnya guanosine akan mengalami fosforilasi oleh enzim purine nucleoside phosphorylase menjadi guanine. Enzim guanine deaminase kemudian akan menghilangkan gugus amin pada guanine sehingga guanine akan berubah menjadi xanthine. Pada tahap selanjutnya, xanthine yang berasal dari jalur metabolisme adenine maupun guanine akan berubah menjadi asam urat oleh aktivitas enzim xanthine oxidase.^{9,10}

Renal dan sistem gastrointestinal merupakan dua organ yang memainkan peran penting dalam eliminasi asam urat. Sebagian besar atau dua per tiga dari total asam urat dalam tubuh dieliminasi melalui renal, sedangkan satu per tiga dari total asam urat dikeluarkan melalui sistem gastrointestinal.^{9,10}

Proses eliminasi asam urat melalui renal diawali oleh proses filtrasi di glomerulus. Hampir semua asam urat yang melewati renal akan difiltrasi oleh glomerulus. Setelah melewati tahap filtrasi di glomerulus, asam urat kemudian akan melewati tahap reabsorpsi dan sekresi yang akan menentukan jumlah asam urat yang dieksresikan melalui renal. Proses reabsorpsi dan sekresi asam urat terjadi di tubulus proksimal. Sekitar 90% dari asam urat akan direabsorpsi kembali ke dalam darah. Terdapat dua segmen pada tubulus proksimal yang

dalam proses reabsorpsi dan sekresi asam urat yaitu segmen S1 dan S2. Pada segmen S1, hampir keseluruhan asam urat akan mengalami



proses reabsorpsi. Asam urat kemudian disekresikan Kembali ke dalam tubulus proksimal dalam jumlah yang lebih banyak dibandingkan dengan jumlah yang direabsorpsi sebelumnya. Sementara itu, proses reabsorpsi post-sekretori akan terjadi lagi pada segmen tubulus proksimal yang lebih distal, hingga sekitar 10% dari asam urat yang difiltrasi akan dikeluarkan melalui urine.^{9,10} Melalui mekanisme ini, kadar asam urat darah tetap dijaga dalam kondisi yang seimbang.⁹

2.3. Hiperurisemia Tipe Overproduction, Underexcretion, dan Mixed

Asam urat merupakan suatu asam lemah dengan pH fisiologis yaitu 5.8 pKa. Secara umum, asam urat berada di peredaran darah dalam bentuk garam asam urat yaitu urate. Interval nilai normal kadar asam urat darah adalah 1.5-6.0 mg/dL pada perempuan dan 2.5-7.0 mg/dL pada laki-laki. Konsentrasi rata-rata asam urat dalam darah yang mendekati ambang batas solubilitas asam urat adalah 6.8 mg/dL. Ketika kadar asam urat darah sudah melebihi 6.8 mg/dL, kristal monosodium-urate akan mulai terbentuk. Dalam tahap selanjutnya, kristal monosodium urate dapat mengalami akumulasi di beberapa tempat, utamanya pada sendi dan ginjal. Akumulasi kristal monosodium urate pada sendi dapat menimbulkan artritis kronis dan dapat bermanifestasi sebagai inflamasi akut yang diikuti nyeri yang hebat hingga deformitas. Sementara itu, akumulasi asam urat pada ginjal juga dapat mengakibatkan kerusakan fungsi ginjal.^{9,10}



Proses katabolisme asam urat dan pembentukan asam urat dalam tubuh konstan dalam kondisi normal, yaitu sekitar 300 hingga 400 mg per Pada kondisi tertentu, produksi asam urat dalam tubuh dapat

mengalami peningkatan. Secara umum, faktor-faktor yang dapat menginduksi peningkatan produksi asam urat terdiri atas kelainan klinis tertentu, obat-obatan dan toxin, serta defek enzimatik. Kondisi-kondisi klinis yang dapat menginduksi peningkatan produksi asam urat diantaranya yaitu keganasan, kondisi hemolitik, penyakit myeloproliferative, penyakit lymphoproliferative, hipoksia jaringan, psoriasis, *glycogen storage disease*, obesitas, dan resistensi insulin. Faktor diet, obat-obatan, dan toksin yang dapat menginduksi peningkatan produksi asam urat terdiri atas obat sitotoksik, ethanol, fruktosa, ethylamino-1,3,4-thiadiazole, defisiensi vitamin B12, konsumsi purin berlebih, serta 4-amino-5-imidazole carboxamide riboside. Sementara itu, beberapa kelainan enzimatik yang juga memiliki peran penting dalam peningkatan produksi asam urat meliputi defisiensi enzim glucose-6-phosphatase (*glycogen storage disease type 1*), defisiensi hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase, serta overaktivitas enzim phosphoribosylpyrophosphatase synthase.¹¹

Selain disebabkan oleh produksi yang berlebih, peningkatan asam urat juga dapat terjadi akibat penurunan pengeluaran asam urat dari tubuh. Terdapat beberapa kondisi yang dapat menyebabkan hiperurisemia tipe underexcretion diantaranya adalah diabetes maupun ketoasidosis, asidosis laktat, insufisiensi renal kronis, lead nephropathy (*saturine gout*), hiperparatiroidisme, sarcoidosis, chronic beryllium disease, preeklampsia, dan deplesi cairan seperti pada kasus syok hipovolemik maupun gagal jantung.¹¹

Kondisi hiperurisemia dapat didiagnosa ketika asam urat darah berada di 7 mg/dL untuk laki-laki dan di atas 6 mg/dL untuk perempuan. Kodisi emia dapat terjadi akibat produksi yang berlebihan maupun klirens yang



menurun. Untuk menentukan jenis hiperurisemia, disamping kadar asam urat serum, kadar asam urat urine 24 jam juga perlu diketahui. Kadar asam urat <600 mg/dL dalam urine 24 jam yang disertai dengan peningkatan asam urat serum setelah diet pantang purin selama 3-5 hari mengindikasikan suatu kondisi hiperurisemia jenis underexcretion, sedangkan kadar asam urat >1000 mg/dL yang disertai dengan peningkatan asam urat serum menggambarkan kondisi hiperurisemia tipe overproduction.⁶ Sementara itu, dalam kondisi diet biasa, kadar asam urat urine 24 jam <800 mg/dL merupakan indikator hiperurisemia tipe underexcretion, sedangkan kadar >1000 mg/dL merupakan indikator hiperurisemia tipe overproduction.¹² Selain itu, terdapat juga hiperurisemia tipe campuran yang didefinisikan sebagai kadar asam urat urine 24 jam >1000 mg/dL dengan fraksi eksresi *uric acid* (FEUA) <50%.^{12,13}

2.4. Diagnosis Hiperurisemia

Kondisi hiperurisemia dapat berupa hiperurisemia asimtomatik maupun menimbulkan gejala yang sebagian besar berupa artritis gout dan nephrolithiasis. Secara umum, hiperurisemia tidak menimbulkan gejala klinis. Kondisi hiperurisemia yang menunjukkan gejala klinis umumnya terkait dengan kondisi terbentuk sedimen kristal monosodium urate (MSU). Predileksi deposit kristal MSU yang paling sering adalah pada persendian khususnya metacarpophalangeal I dan pada ginjal. Pada kasus deposit kristal MSU pada metacarpophalangeal I, dapat timbul fase akut yang ditandai dengan nyeri hebat bengkak, dan kemerahan serta tanda-tanda inflamasi akut. Setelah fase artritis gout mengalami resolusi, pasien akan memasuki kondisi kal. Beberapa dari pasien dengan remisi yang inkomplit akan tetap



mengalami nyeri yang persisten. Pada kondisi interkritikal, meski penyakit nampaknya sedang tidak aktif, namun hiperurisemia tetap terjadi dan tetap terjadi inflamasi subklinis. Deposit kristal MSU pada metacarpophalangeal I pada jangka panjang juga dapat menyebabkan timbulnya tophus dan deformitas pada jari kaki.^{1,11}

Sementara itu, manifestasi hiperurisemia yang terkait dengan ginjal adalah nephrolithiasis yang secara klinis dapat bermanifestasi sebagai nyeri kostovertebra, hematuria, mual muntah, dan nyeri kolik.¹

Pemeriksaan darah maupun urine dapat dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis hiperurisemia. Kadar asam urat serum normal adalah 6.8 mg/dL, sehingga nilai asam urat serum di atas normal dapat menjadi patokan diagnosa hiperurisemia. Sementara itu, dapat juga dilakukan pemeriksaan asam urat urine 24 jam. Kadar asam urat urine pada laki-laki dewasa dengan diet bebas purine harus di bawah 600 mg. Nilai asam urat urine di atas nilai normal tersebut dapat menjadi salah satu indikator produksi asam urat berlebih. Selain itu, dapat pula dilakukan pemeriksaan darah lengkap, panel metabolik komprehensif, profil lipid, kadar kalsium, serta fosfat untuk membantu mencari kondisi yang mendasari peningkatan asam urat. Pemeriksaan X-Ray sendi juga dapat dilakukan pada kondisi pembengkakan sendi, namun pemeriksaan ini bukanlah pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis hiperurisemia. Sementara itu, pemeriksaan ultrasonografi (USG) ginjal diindikasikan pada pasien-pasien dengan kecurigaan nephrolithiasis, termasuk erurisemia. Pemeriksaan aspirasi sendi juga dapat dilakukan untuk



mengevaluasi deposit kristal asam urat pada sendi yang ditandai dengan gambaran birefringent negatif.^{1,11}

Dalam penelitian terbaru oleh Choi et al., terdapat korelasi moderat antara rasio UA/CR urin acak dan ekskresi asam urat urin 24 jam. Selama evaluasi ekskresi asam urat dan fungsi ginjal, pasien diharuskan mengumpulkan sampel urin 24 jam. Spesimen asam urat dan kreatinin urin acak diperoleh pada hari yang sama dengan pengambilan sampel urin 24 jam. Enam ratus mg asam urat dalam sampel urin 24 jam digunakan sebagai standar untuk membagi kelompok overproduksi dan undersekresi. Konsentrasi asam urat dan kreatinin urin acak kemudian diukur menggunakan tes warna enzimatik dan tes warna kinetik dengan peralatan komersial. Rasio UA/CR urin acak dihitung sebagai (asam urat urin acak)/(Cr urin acak).⁴

Studi ini mendeteksi kelompok undersekresi asam urat, dengan *cutoff* rasio UA/CR urin 0,342. Namun, UA/CR acak $< 0,2$ mendeteksi semua pasien dengan kadar asam urat kurang dari 600 mg dalam pengumpulan urin 24 jam dengan nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 64,6%, sensitivitas 21,6%, dan spesifisitas 100% pada urin pada kelompok undersekresi. Oleh karena itu, penelitian ini menunjukkan bahwa UA/CR 0,2 akan menjadi prediktor yang berguna untuk menyaring pasien gout yang dapat diobati dengan obat urikosurik.⁴

Pemeriksaan rasio asam urat terhadap kreatinin dalam urine adalah alat diagnostik yang berguna untuk menilai status metabolisme asam urat dan

u menentukan tipe atau penyebab kondisi terkait asam urat, seperti gout
ropathy asam urat. Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin



yang diekskresikan melalui ginjal. Dalam konteks diagnosis, rasio ini dapat membantu membedakan antara kondisi yang disebabkan oleh overproduksi asam urat dan kondisi di mana ekskresi asam urat terhambat. Rasio asam urat terhadap kreatinin yang lebih besar dari 1.0 mg/mg sering dikaitkan dengan nephropathy asam urat akut, sementara rasio di bawah 0.75 menunjukkan kemungkinan penyebab lain dari gagal ginjal akut. Pemeriksaan ini sangat berguna dalam situasi di mana pengumpulan urine 24 jam tidak mungkin dilakukan, seperti pada anak-anak. Dalam kasus seperti itu, rasio asam urat/kreatinin acak dapat digunakan untuk memperkirakan ekskresi 24 jam.¹⁴

Pengambilan sampel urine untuk rasio asam urat/kreatinin dapat dilakukan secara acak dengan mengumpulkan urine kapan saja tanpa persiapan khusus, meskipun hal ini dapat menghasilkan hasil yang bervariasi karena dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti diet dan hidrasi. Sebaliknya, pemeriksaan asam urat urine kolektif 24 jam pasien mengumpulkan semua urine dalam periode 24 jam, memberikan data yang lebih konsisten dan akurat. Rasio urine acak umumnya memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pengukuran kolektif 24 jam, sehingga pemeriksaan urine 24 jam lebih disukai untuk menilai status metabolisme asam urat secara lebih akurat.¹⁴

2.5. Tatalaksana Hiperurisemia

Terdapat beberapa modalitas yang dapat digunakan sebagai tatalaksana hiperurisemia. Beragam golongan modalitas farmakologis yang dapat digunakan



erapi hiperurisemia yaitu xanthine oxidase inhibitor, agen urikosurik, oksidase.¹⁵

Xanthine oxidase inhibitor merupakan golongan obat anti-hiperurisemia yang bekerja dengan menurunkan produksi asam urat dengan menginhibisi aktivitas enzim xanthine oxidase. Terdapat dua macam obat dalam golongan ini yaitu allopurinol dan febuxostat. Allopurinol merupakan agen anti-hiperurisemia lini pertama yang sering digunakan sebagai tatalaksana hiperurisemia karena efikasinya dan biayanya yang relatif rendah. Allopurinol merupakan inhibitor xanthine oxidase yang non-selektif dan non-kompetitor. Meski allopurinol sudah ada sejak lama, terdapat pula kasus- kasus kegagalan mencapai target asam urat serum dengan terapi allopurinol. Secara umum, penggunaan allopurinol biasanya dimulai dengan dosis 100 mg per hari yang dapat juga diberikan hingga dosis 300 mg per hari. Pada kasus-kasus pasien dengan gagal ginjal kronik, pemberian allopurinol sebaiknya diberikan dengan dosis rendah yaitu 100 mg atau di bawah 100 mg per hari. Selain itu, terdapat pula febuxostat yang merupakan selektif inhibitor potent terhadap xanthine oxidase. Berbagai clinical trial juga telah menunjukkan bahwa dosis 80 mg hingga 120 mg febuxostat per hari terbukti lebih efektif dalam menurunkan asam urat dibandingkan dosis 300 mg per hari allopurinol. Sementara itu, dosis febuxostat yang direkomendasikan untuk terapi hiperurisemia kronik pada pasien gout adalah 40 atau 80 mg per hari.¹⁵

Pendekatan tatalaksana hiperurisemia juga dapat dilakukan melalui modalitas urikosurik. Golongan obat urikosurik bekerja dengan meningkatkan ekskresi asam urat melalui urine. Modalitas urikosurik umumnya merupakan terapi



ia pada hiperurisemia dan lebih dikhususkan pada kondisi-kondisi urikosurik tipe underexcretion. Sebanyak 90% dari total asam urat yang

difiltrasi oleh glomerulus akan direabsorpsi melalui tubulus di renal. Proses reabsorpsi asam urat di tubulus ginjal melibatkan dua transporter yang utama yaitu urate transporter 1 (URAT1) dan glucose transporter 9 (GLUT9). Probenecid dan sulfipyrazone merupakan dua modalitas urikosurik yang bekerja dengan menginhibisi transporter URAT1 sehingga menghambat reabsorpsi asam urat tubular dan meningkatkan ekskresi asam urat melalui urine. Selain itu, terdapat pula sebuah modalitas urikosurik terbaru yaitu lesinurad cepat diabsorpsi setelah dikonsumsi yang juga bekerja dengan menginhibisi transporter URAT1. Lesinurad telah menerima approval dari Food and Drug Administration (FDA) sebagai terapi kombinasi bersama xanthine oxidase inhibitor. Lesinurad diindikasikan utamanya pada kasus hiperurisemia yang tidak tertangani secara efektif dengan monoterapi xanthine oxidase inhibitor. Pemberian lesinurad sebaiknya diberikan setelah makan dengan dosis rekomendasi yaitu 200 mg per hari. Di samping itu, terdapat pula golongan urikosurik yang bekerja tidak hanya menghambat URAT1, namun juga menginhibisi GLUT9 yaitu tranilast. Sesungguhnya tranilast merupakan sebuah agen anti-inflamasi yang dikembangkan untuk kondisi-kondisi tertentu seperti asma, rhinitis alergi, dan dermatitis atopi, namun dalam berbagai penelitian, tranilast telah terbukti memiliki efek inhibisi terhadap transporter URAT1 dan GLUT9 serta terbukti mampu menurunkan asam urat serum. Sebagaimana obat-obat golongan urikosurik meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal, maka resiko penggunaan golongan urikosurik yang perlu diwaspadai adalah terjadinya

hiasis.¹⁵



Selain xanthine oxidase inhibitor dan urikosurik, terdapat pula golongan baru dalam modalitas tatalaksana hiperurisemia yaitu golongan urate oxidase. Golongan ini bekerja dengan mengonversi asam urate menjadi bentuk allantoin yang bersifat larut dalam air. Enzim ini ditemukan pada hewan namun tidak pada manusia. Pegloticase merupakan obat dari golongan ini. Berbagai penelitian telah membuktikan efikasi pegloticase dalam menurunkan asam urat serum. Pegloticase telah mendapatkan approval dari FDA untuk gout kronik refrakter pada dewasa. Pegloticase juga memiliki potensi resiko anafilaksis dan reaksi imunogenitas yang cukup tinggi, sehingga penggunaan pegloticase hanya dikhususkan sebagai pilihan terakhir. Reaksi imunologis terhadap pegloticase juga dapat menurunkan efikasi pegloticase, sehingga pemberian kombinasi dengan immunosuppressant pada pasien dengan reaksi imunologis terhadap obat ini dapat menjadi salah satu opsi yang dapat diterapkan.¹⁵

Tatalaksana hiperurisemia juga dapat melibatkan modalitas-modalitas untuk menekan inflamasi disamping menurunkan asam urat serum. Penggunaan anti inflamasi non steroid seperti aspirin, indomethacin, naproxen, piroxicam, diklofenak, dan etericoxib serta anti-inflamasi golongan glukokortikoid merupakan pilihan yang dapat digunakan untuk tatalaksana gout. Selain itu, terdapat pula pilihan modalitas yang berperan pada jalur interleukin 1 seperti colchisin, anakinra, riloncept, dan canakinumab yang dapat menekan inflamasi pada gout melalui pathway interleukin 1.¹⁵



ompikasi Hiperurisemia

Meski hiperurisemia secara umum bersifat asimtomatik, namun dalam kondisi tertentu hiperurisemia juga dapat menimbulkan manifestasi klinis serta komplikasi. Terdapat beragam komplikasi yang dapat ditimbulkan oleh hiperurisemia, namun dua komplikasi hiperurisemia yang paling sering ditemui adalah artritis gout dan nephrolithiasis. Komplikasi lainnya yang juga dapat ditimbulkan oleh hiperurisemia adalah hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit serebrovaskular.^{16,17}

Peningkatan kadar asam urat dalam darah di atas normal akan menimbulkan hipersaturasi asam urat dan membentuk MSU. Kristal-kristal MSU yang terbentuk dapat mengalami deposit di tempat-tempat tertentu. Predileksi tersering deposit MSU adalah pada persendian ibu jari kaki. Deposit ini dapat menimbulkan inflamasi subklinis yang kronis, namun dapat pula menimbulkan inflamasi fase akut yang ditandai dengan nyeri dan tanda-tanda radang yang hebat. Selain itu, deposisi kristal MSU pada sendi juga dapat menimbulkan tophus dan deformitas serta menurunkan kualitas hidup.^{16,17}

Sekitar 2/3 dari keseluruhan asam urat akan dieksresikan melalui ginjal. Asam urate akan mengalami proses filtrasi serta reabsorpsi dan sekresi pada tubulus ginjal. Kadar asam urate yang tinggi telah terbukti juga dapat mengalami deposisi pada renal. Deposit kristal asam urat pada ginjal lama-kelamaan dapat membentuk batu dan menimbulkan komplikasi nephrolithiasis akibat batu urate serta dapat pula menimbulkan penurunan fungsi ginjal.^{16,17}

Korelasi antara hiperurisemia dan hipertensi belum sepenuhnya

, namun dihipotesiskan bahwa dampak buruk hiperurisemia terhadap fungsi endotel, hingga aktivasi renin angiotensin aldosterone sistem



akan berpengaruh ke peningkatan tekanan darah sistolik maupun diastolic. Namun, terdapat pula penelitian yang menemukan hubungan langsung antara hiperurisemia dan peningkatan tekanan darah tanpa didahului kelainan pada renal.^{16,17}

Hiperurisemia juga ditemukan dapat menimbulkan komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular. Hiperurisemia telah diketahui dapat menimbulkan kalsifikasi pada arteri, kerusakan vaskular, serta atherosklerosis subklinis. Proses inilah yang bila terus berlangsung secara kronis, dapat mengganggu aliran darah ke miokard maupun ke serebral dan bermanifestasi sebagai penyakit kardiovaskular maupun serebrovaskular.^{16,17}

Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang terjadi secara teratur dan terkontrol, melibatkan enzim-enzim seperti kaspase yang memecah komponen sel tanpa menyebabkan reaksi inflamasi yang signifikan. Dalam konteks hiperurisemia, apoptosis dapat meningkatkan kadar asam urat melalui degradasi DNA dan RNA dari sel-sel yang mati. Purin yang dilepaskan dari proses ini diubah menjadi asam urat melalui jalur metabolisme purin, sehingga peningkatan apoptosis, terutama pada kondisi dengan turnover sel tinggi seperti leukemia, dapat memperburuk hiperurisemia.¹⁸

Sebaliknya, nekrosis merupakan kematian sel yang terjadi secara tidak teratur akibat kerusakan fisik, kimia, atau infeksi, yang biasanya disertai dengan respons inflamasi. Nekrosis menyebabkan pelepasan asam nukleat yang signifikan dari sel-sel yang mati, yang kemudian dipecah menjadi purin dan

menjadi asam urat. Selain meningkatkan beban purin dalam tubuh, dapat memicu kerusakan ginjal akibat respons inflamasi yang



menyertainya, sehingga mengurangi kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat, yang pada gilirannya dapat memperburuk kondisi hiperurisemia.¹⁹

Secara klinis, keterlibatan apoptosis dan nekrosis dalam hiperurisemia menyoroti pentingnya keseimbangan antara produksi dan ekskresi asam urat. Asam urat, yang merupakan produk akhir metabolisme purin pada manusia, cenderung terakumulasi ketika produksi meningkat atau ketika ekskresi oleh ginjal terganggu. Peningkatan produksi asam urat akibat apoptosis dan nekrosis, ditambah dengan potensi kerusakan ginjal, dapat menyebabkan akumulasi asam urat dalam darah. Kondisi ini dapat menyebabkan komplikasi seperti gout atau nefropati urat, menjadikannya penting untuk dipertimbangkan dalam manajemen hiperurisemia.^{18,19}

