

# **TESIS**

## **HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM URAT DENGAN SEVERITAS OSTEOARTRITIS LUTUT**

*THE RELATIONSHIP BETWEEN URIC ACID LEVELS AND THE SEVERITY  
OF KNEE OSTEOARTHRITIS*



**Disusun dan diajukan oleh**

**MOHAMAD RIFAL**

**C015171006**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2022**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM URAT DENGAN SEVERITAS  
OSTEOARTRITIS LUTUT**

*THE RELATIONSHIP BETWEEN URIC ACID LEVELS AND THE SEVERITY  
OF KNEE OSTEOARTHRITIS*

**TESIS**

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

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**MOHAMAD RIFAL**

**C015171006**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

# LEMBAR PENGESAHAN TESIS

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### HUBUNGAN ANTARA KADAR ASAM URAT DENGAN SEVERITAS OSTEOARTRITIS LUTUT

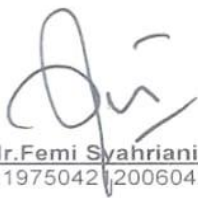
*THE RELATIONSHIP BETWEEN URIC ACID LEVELS AND THE SEVERITY  
OF KNEE OSTEOARTHRITIS*

Disusun dan diajukan oleh :

**MOHAMAD RIFAL**

Nomor Pokok : C015171006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Dr. dr. Femi Syahrani, Sp. PD, K-R  
NIP. 197504212006042001



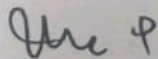
Menyetujui



Dr. Endy Adnan, Ph.D., Sp. PD, K-R  
NIP. 197701012009121002

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan dibawah ini :

Nama : dr. Mohamad Rifal

NIM : C1015171006

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan antara kadar asam urat dengan severitas osteoartritis lutut pada pasien Osteoartritis lutut “adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian 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, Juli 2022

Yang menyatakan,



dr. Mohamad Rifal

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat 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 menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, MSc** 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 atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam, dan juga selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus panutan, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan terima

kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau 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 panutan saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Terimakasih telah memberikan rekomendasi sehingga saya bisa mendaftar ke Departemen Ilmu Penyakit Dalam Unhas **dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku 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.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P, Sp.PD, K-P** 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. Andi Alfian Zainuddin, MKM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. **Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD, K-R** dan **dr. Endy Adnan SpPD, PhD, K-R** atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi tesis saya. Para penguji **Prof. Dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, K-PTI; dan Dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger**
12. Kepada **Dr. dr. Andi Fachruddin Benyamin, SpPD, K-HOM** atas bimbingan, nasehat serta arahannya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
13. Kepada **dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH** sudah menjadi sosok kakak sekaligus guru yang menjadi panutan saya baik di dalam maupun diluar departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
14. Kepada Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan saya, **Angkatan Juli 2017** (dr. Achmad Fausan

A Umar, dr. Akiko S Tahir, dr. Andhika K Hamdany, Andika Sulaiman T, dr. Febrian Juventianto, dr. Hendradianko, dr, I Nyoman Yogi, dr. Idfa Muidah, dr. Niza Amalya, dr. Purnamasari, dr. Refi Yulistian, dr. Rizal Fahly, dr. Ulfa Ansfolorita, dan dr. Roghaya) Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.

17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
18. Kepada sahabat saya **dr. Akbar Iskandar SpPD**, terima kasih banyak atas segala bantuan, dukungan dan motivasi yang diberikan sehingga saya bisa berada di fase ini.
19. Kepada **dr. Irfan Adi Saputra, Sp.PD, dr. Abdul Mubdi** yang senantiasa membantu saya.
20. Kepada **dr. Andhika K Hamdany, dr Vandi Dwi Putra dan dr Sheila Nurul Najmi** terimakasih sudah menjadi sahabat saya sejak awal kuliah kedokteran hingga sama sama mengambil progam spesialis ilmu penyakit dalam. Terimakasih untuk dukungan morilnya

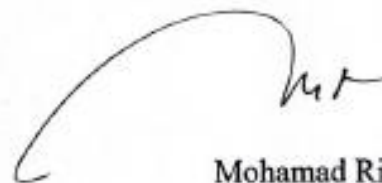
Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Alm. H. Djuma – Hj. Resse**, untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini. Kepada kedua mertua saya **Prof. DR. rer. pol. Patta Tope, SE – Dra. Sitti Hasbiah, S.Sos, M.Si**, atas segala dukungan, motivasi dan doa nya kepada saya selama menjalani pendidikan.



Tidak lupa saya ingin menyampaikan Terimakasih dan Cinta kepada istri saya dr. Amalia Ramdhaniyah atas segala dukungan, kesabaran, pengorbanan, doa dan air mata suka maupun duka yang kita lalui bersama hingga saya berada di fase akhir pendidikan. Terimakasih serta rasa sayang yang tak terukur untuk anak pertama saya kakak awiz (Muhammad Parwiz R Djuma) yang selalu jadi anak sabar, pintar dan mengerti kondisi papa dan mama yang lagi berjuang & untuk adek Arsyah (Muhammad Parsya R Djuma) semoga bisa jadi anak sabar, pintar dan sholeh.

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

Makassar, Juli 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, sweeping arch followed by a smaller, more complex scribble.

Mohamad Rifal

## DAFTAR ISI

|   |      |
|---|------|
| <b>JUDUL</b> .....                        | i    |
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                | ii   |
| <b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....            | iii  |
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....    | iv   |
| <b>KATA PENGANTAR</b> .....               | v    |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                   | x    |
| <b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....             | xiii |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                | xiv  |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                 | xv   |
| <b>ABSTRAK</b> .....                      | xvi  |
| <b>ABSTRACT</b> .....                     | xvii |
| <b>I. PENDAHULUAN</b> .....               | 1    |
| I.1. Latar belakang Penelitian .....      | 1    |
| I.2. Rumusan Masalah .....                | 3    |
| I.3. Tujuan Penelitian .....              | 3    |
| I.4. Manfaat penelitian .....             | 3    |
| <b>II. TINJUAN PUSTAKA</b> .....          | 4    |
| II.1. Osteoarthritis .....                | 4    |
| II.1.1. Epidemiologi .....                | 5    |
| II.1.2. Pathogenesis Osteoarthritis ..... | 6    |
| II.1.3. Faktor Risiko .....               | 7    |
| II.1.4. Kriteria Diagnosis .....          | 10   |

|  |    |
|--|----|
| II.2. Asam Urat .....  | 12 |
| II.2.1. Hiperurisemia .....                                    | 14 |
| II.3. Hubungan antara Hiperurisemia dengan Osteoarthritis..... | 16 |
| <b>III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL</b>          |    |
| <b>PENELITIAN DAN HIPOTESIS</b> .....                          | 22 |
| III.1. Kerangka Teori .....                                    | 22 |
| III.2. Kerangka Konseptual .....                               | 23 |
| III.3. Variabel Penelitian .....                               | 23 |
| III.4. Hipotesis Penelitian .....                              | 23 |
| <b>IV. METODE PENELITIAN</b> .....                             | 24 |
| IV.1. Desain Penelitian .....                                  | 24 |
| IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....                        | 24 |
| IV.3. Populasi Penelitian .....                                | 24 |
| IV.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                      | 24 |
| IV.5. Besar Sampel Penelitian .....                            | 25 |
| IV.6. Metode Pengambilan Sampel Penelitian .....               | 26 |
| IV.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Penelitian.....            | 26 |
| IV.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....         | 26 |
| IV.9. Prosedur Penelitian .....                                | 28 |
| IV.10. Analisis Data .....                                     | 29 |
| IV.11. Alur Penelitian .....                                   | 29 |
| <b>V. HASIL PENELITIAN</b> .....                               | 30 |
| V.1. Gambaran Umum Sampel Penelitian .....                     | 30 |

|   |    |
|---|----|
| V.2. Hubungan Kategori Asam urat dengan derajat OA Genu .....   | 31 |
| V.3. Hubungan antara kelompok IMT dengan OA Genu.....           | 32 |
| V.4. Hubungan antara kelompok Usia dengan OA Genu.....          | 33 |
| V.5. Hubungan antara kelompok Jenis Kelamin dengan OA Genu .... | 34 |
| <b>VI. PEMBAHASAN</b> .....                                     | 36 |
| VI.1. Hubungan Kategori Asam urat dengan derajat OA Genu .....  | 36 |
| VI.2. Hubungan antara kelompok IMT dengan OA Genu .....         | 39 |
| VI.3. Hubungan antara kelompok Usia dengan OA Genu .....        | 41 |
| VI.4. Hubungan antara kelompok Jenis Kelamin dengan OA Genu ..  | 43 |
| VI.5. Keterbatasan Penelitian .....                             | 46 |
| <b>VII. PENUTUP</b> .....                                       | 47 |
| VII.1. Ringkasan .....  | 47 |
| VII.2. Kesimpulan .....   | 47 |
| VII.3. Saran .....  | 47 |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....                                     | 48 |

## DAFTAR SINGKATAN

|              |  |
|--------------|--|
| OA           | : Osteoarthritis                                     |
| IL-18        | : <i>Interleukin-18</i>                              |
| IL-1 $\beta$ | : <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>             |
| ACR          | : <i>American College of Rheumatism</i>              |
| KL           | : <i>Kelgreen Lawrence</i>                           |
| PGK          | : Penyakit ginjal kronik                             |
| HU           | : Hiperurisemia                                      |
| XOR          | : <i>Xantin oksidoreduktase</i>                      |
| AMP          | : <i>Adenosine monophosphate</i>                     |
| IMP          | : <i>Inosin monophosphate</i>                        |
| GMP          | : <i>Guanin monophosphate</i>                        |
| PNP          | : <i>Purin nukleosida fosforilase</i>                |
| MSU          | : Monosodium Urat                                    |
| HGPRT        | : <i>Hipoksantin-guanin fosforibosil transferase</i> |
| PRPP         | : <i>Fosforbosil-alfa-pirofosfat</i>                 |
| G6Pase       | : <i>Glukosa-6-fosfatase</i>                         |
| NLR          | : <i>NOD-like receptor</i>                           |
| NALP3        | : <i>Pyrin domain-containing protein 3</i>           |
| SUA          | : <i>Serum Uric Acid</i>                             |
| MMP          | : <i>Matriks metalloproteinase</i>                   |
| IMT          | : Indeks Massa Tubuh                                 |
| TKA          | : <i>Total knee arthroplasty</i>                     |

## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 1. Pathogenesis terjadinya osteoarthritis.....                      | 6  |
| Gambar 2. Biosintesis asam urat dari purin.....                            | 14 |
| Gambar 3. Kemungkinan mekanisme asam urat mencetuskan osteoarthritis.....  | 18 |
| Gambar 4. Kemungkinan hubungan asam urat dalam pathogenesis osteoarthritis | 19 |

## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 1. Statistik Deskriptif Variabel.....                      | 29 |
| Tabel 2. Sebaran Kategori Variabel Penelitian.....               | 30 |
| Tabel 3. Hubungan Kategori Asam Urat dengan derajat OA Genu..... | 31 |
| Tabel 4. Hubungan Kelompok IMT dengan OA Genu.....               | 31 |
| Tabel 5. Hubungan Kelompok Usia dengan OA Genu.....              | 32 |
| Tabel 6. Hubungan Kelompok Jenis Kelamin dengan OA Genu.....     | 33 |

## ABSTRAK

Mohamad Rifal: **Hubungan antara Kadar Asam Urat dengan Severitas Osteoarthritis Lutut** (dibimbing oleh Femi Syahriani dan Endy Adnan)

**Latar belakang:** Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin dan sebagian besar ditemukan sebagai urat (bentuk ion) di dalam cairan tubuh. Konsentrasi asam urat dalam darah bergantung pada sintesis dan ekskresi asam urat. Hiperurisemia adalah sebagai penanda penting untuk penyakit metabolik dan juga terkait dengan berbagai bentuk artritis termasuk osteoarthritis (OA). Dalam beberapa penelitian, diyakini bahwa ada hubungan patologis antara hiperurisemia dan OA.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar asam urat dengan severitas OA lutut

**Metode:** Studi observasional dengan pendekatan cross-sectional melibatkan 74 orang penderita OA lutut, 38 orang penderita hiperurisemia dan 36 orang penderita normourisemia, 43 orang penderita OA derajat I-II dan 31 orang penderita OA derajat III-IV di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Januari 2018 sampai Agustus 2021. Hasil uji statistik dikatakan signifikan jika  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Persentase OA lutut derajat I-II lebih tinggi dibandingkan OA lutut derajat III-IV pada kategori asam urat normal. Sedangkan persentase OA lutut derajat III-IV lebih tinggi dibandingkan dengan OA lutut derajat I-II pada kelompok hiperurisemia. Hasil ini menunjukkan signifikan secara statistik antara kelompok hiperurisemia dengan tingkat keparahan OA lutut ( $p=0,002$ ). Kelompok hiperurisemia memiliki risiko 5,36 kali untuk mengalami OA lutut derajat III-IV.

**Kesimpulan :** Hiperurisemia berkontribusi pada keparahan OA lutut berdasarkan klasifikasi Kellgren-Lawrence

**Kata kunci :** Hiperurisemia; Asam urat serum, OA lutut, Sendi lutut, Severitas OA, klasifikasi Kellgren-Lawrence



## ABSTRACT

Mohamad Rifal: **The relationship between uric acid levels and the severity of knee osteoarthritis** (*Supervised by Femi Syahrani and Endy Adnan*)

**Background:** Uric acid is a byproduct of purine metabolism, mostly found as urate (ionic form) in body fluids. The concentration of uric acid in the blood depends on the synthesis and excretion of uric acid. Hyperuricemia is an important marker for metabolic disease and also associated with various forms of arthritis including osteoarthritis (OA). In some studies, it is believed that there is pathological link between hyperuricemia and OA.

**Objective:** This study aims to determine the relationship between uric acid levels and the severity of knee OA.

**Methods:** Observational study with a cross-sectional approach involving 74 subjects with knee OA, 38 subjects with hyperuricemia and 36 subjects with normourisemia, 43 people with grade I-II OA and 31 people with grade III-IV OA at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from January 2018 through August 2021. A result of statistical test would be significant if  $p < 0.05$ .

**Results:** The percentage of grade I-II knee OA was higher than grade III-IV knee OA in the normal uric acid category. Meanwhile, the percentage of grade III-IV knee OA was higher than grade I-II knee OA in the hyperuricemia group. These results showed statistically significant between the hyperuricemia group and severity of knee OA ( $p = 0.002$ ). The hyperuricemia group has 5.36 times risk of experiencing grade III-IV knee OA.

**Conclusion:** Hyperuricemia contributes to the severity of knee OA according to the Kellgren-Lawrence classification

**Keywords:** Hyperuricemia; serum uric acid, knee OA, knee joint, severity OA, Kellgren-Lawrence classification.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Penelitian**

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi kronis yang ditandai dengan degenerasi tulang rawan articular, sklerosis tulang subkondral dan pembentukan osteofit.<sup>1,2</sup> Osteoarthritis merupakan bentuk arthritis yang paling sering ditemukan di masyarakat, bersifat kronis, berdampak besar dalam masalah kesehatan masyarakat dan merupakan penyebab paling umum dari pembatasan aktivitas pada populasi paruh baya dan lanjut usia.<sup>1,3</sup>

Seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, menurut WHO pada tahun 2025 populasi usia lanjut di Indonesia akan meningkat 414% dibanding tahun 1990. Di Indonesia prevalensi OA lutut yang tampak secara radiologis mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita yang berumur antara 40-60 tahun.<sup>3</sup> Prevalensi OA yang bergejala bervariasi antara 7 dan 26% tergantung lokasi dan definisi OA.<sup>4</sup>

Kejadian dan progresivitas OA bergantung pada banyak faktor, termasuk penuaan, stres mekanis, dan faktor metabolisme. Berdasarkan faktor-faktor ini, hubungan faktor-faktor metabolik masih kurang dipahami.<sup>5</sup> Hubungan antara osteoarthritis dengan usia, obesitas, jenis kelamin, dan faktor metabolik telah dipelajari. Semua penelitian menunjukkan adanya hubungan OA dengan aspek yang berbeda seperti degenerasi jaringan tubuh terkait penuaan, berat badan, jenis kelamin perempuan dan parameter metabolisme seperti asam urat.<sup>6</sup>

Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin dan sebagian besar ditemukan sebagai urat (bentuk ion) di dalam cairan tubuh. Konsentrasi asam urat dalam darah bergantung pada sintesis dan ekskresi asam urat. Hiperurisemia didefinisikan sebagai tingkat asam urat serum yang lebih tinggi dari batas atas kisaran normal. Batas atas yang diterima secara luas untuk kisaran normal asam urat serum adalah 6 mg / dl pada wanita dan 6,8 mg / dl pada pria. Hiperurisemia adalah sebagai penanda penting untuk penyakit metabolik dan juga terkait dengan berbagai bentuk artritis termasuk osteoarthritis. Dalam beberapa penelitian, diyakini bahwa ada hubungan patologis antara hiperurisemia dan OA.<sup>5</sup>

Penelitian oleh Denoble dkk (2011) menilai konsentrasi asam urat cairan sinovial pada pasien dengan OA lutut tanpa klinis gout, riwayat gout atau pengobatan gout, ditemukan bahwa konsentrasi asam urat cairan sinovial dan kadar interleukin cairan sinovial (IL-18 dan IL-1 $\beta$ ) berkorelasi positif dengan gambaran radiografi dan skintigrafi dari keparahan OA. Temuan ini menunjukkan bahwa asam urat cairan sinovial merupakan penanda risiko keparahan OA. Lebih lanjut, mereka menunjukkan korelasi asam urat cairan sinovial dan IL-18 & IL-1 $\beta$ , dua sitokin yang diketahui di produksi oleh inflammasom yang di aktivasi oleh asam urat. Asosiasi IL-18 cairan sinovial dengan progresi OA juga menunjukkan kemungkinan bahwa asam urat adalah faktor risiko yang mendorong proses patologis OA (mungkin melalui aktivasi inflamasi).<sup>7</sup>

Penelitian yang menilai hubungan antara kadar asam urat serum dengan keparahan OA lutut memberi hasil yang kontradiktif. Jain, S dkk (2016)<sup>8</sup>, Shrestha B dkk (2019)<sup>5</sup>, Bassiouni dkk (2021)<sup>9</sup>, Jos S dkk (2018)<sup>6</sup>, Supradeeptha C dkk (2013)<sup>10</sup>

dan Srivastava S dkk (2016)<sup>11</sup> melaporkan adanya hubungan antara peningkatan level asam urat serum dengan gambaran radiografi OA lutut, namun berbeda dengan studi literatur yang dilakukan oleh Leung YY dkk (2017)<sup>4</sup> dan Kim SK dkk (2011)<sup>12</sup> melaporkan sejauh ini tidak ada hubungan kausal yang meyakinkan hubungan antara asam urat, gout dan OA.<sup>4</sup> Berdasarkan penelusuran literatur tersebut, laporan tentang hubungan antara kadar asam urat dengan OA masih inkonklusif, maka kami ingin menilai hubungan antara kadar asam urat dengan OA lutut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan rumusan masalah hubungan antara kadar asam urat dengan severitas OA lutut.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui hubungan antara kadar asam urat dengan severitas OA lutut.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar asam urat dengan severitas OA lutut agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Dengan mengetahui hubungan antara kadar asam urat dengan severitas OA lutut diharapkan dapat menjadi referensi dalam mengurangi progresivitas OA lutut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Osteoarthritis**

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif mempengaruhi hampir semua struktur sendi. Hal ini menyebabkan rasa sakit, kecacatan, dan beban ekonomi bagi lebih dari 33% orang yang berusia 60 tahun ke atas. Tercatat 1 dari 5 penyebab utama kecacatan di antara orang dewasa, OA lutut biasanya merupakan penyakit yang berkembang perlahan, namun beberapa pasien menunjukkan perkembangan yang lebih cepat yang menyebabkan kerusakan sendi yang parah.<sup>13</sup>

Secara konvensional, OA dianggap sebagai kerusakan progresif tulang rawan artikular. Namun, bukti terbaru menunjukkan hal itu disebabkan terjadinya peradangan/inflamasi pada seluruh sendi sinovial, terdiri dari degenerasi mekanis tulang rawan artikular, struktur dan perubahan fungsional seluruh sendi, termasuk sinovium, meniskus, periartikular ligamen, dan tulang subkondral. Studi lain juga menunjukkan kemungkinan OA meningkat seiring bertambahnya usia.<sup>14</sup>

Penyakit sendi *Degeneratif* dan *Inflamasi* yang ditandai dengan perubahan patologik pada seluruh struktur sendi. Perubahan patologis yang terjadi meliputi hilangnya tulang rawan sendi hialin, diikuti penebalan dan sklerosis tulang subkondral, pertumbuhan osteofit pada tepi sendi, teregangnya kapsul sendi, sinovitis ringan dan kelemahan otot yang menyokong sendi karena kegagalan perbaikan kerusakan sendi yang disebabkan oleh stress mekanik yang berlebih atau OA adalah gangguan sendi

yang bersifat kronis, yang ditandai dengan adanya degenerasi tulang rawan sendi, hipertrofi pada tepi tulang, dan perubahan pada membran sinovial.<sup>15,16</sup>

### II.1.1. Epidemiologi

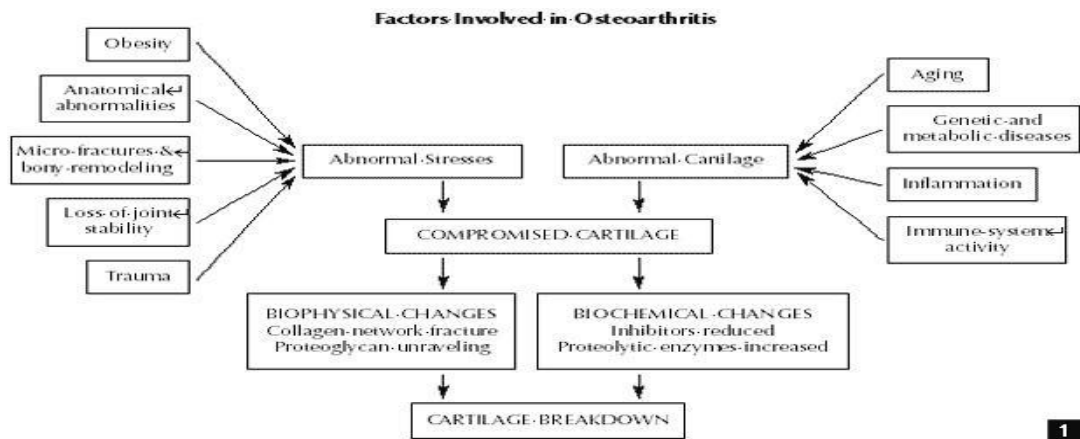
Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas. Pada umumnya penderita osteoarthritis berusia di atas 40 tahun dan populasi bertambah berdasarkan peningkatan usia. Osteoarthritis merupakan golongan penyakit sendi yang paling sering menimbulkan gangguan sendi, dan menduduki urutan pertama baik yang pernah dilaporkan di Indonesia maupun di luar negeri. Dari sekian banyak sendi yang dapat terserang OA, lutut merupakan sendi yang paling sering terserang. Osteoarthritis lutut merupakan penyebab utama rasa sakit dan ketidakmampuan beraktivitas dibandingkan dengan OA pada sendi lainnya.<sup>15</sup>

Penelitian epidemiologi dari Michael JWP dkk (2010) menemukan bahwa orang dengan kelompok umur 60-64 tahun yang menderita OA sebanyak 22%. Pada pria dengan kelompok umur yang sama, dijumpai 23% menderita osteoarthritis pada lutut kanan, sementara 16,3% sisanya didapati menderita osteoarthritis pada lutut kiri. Berbeda halnya pada wanita yang terdistribusi merata, dengan insiden osteoarthritis pada lutut kanan.<sup>17</sup>

Di Indonesia, OA merupakan penyakit reumatik yang paling banyak ditemukan. Prevalensi OA lutut secara radiologis cukup tinggi, yaitu mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita. Data kunjungan ke Poliklinik Reumatologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusomo Jakarta menunjukkan 43,8% (1991-1994) dan

35,6% (2000) adalah penderita OA. Sedangkan data kunjungan pasien di Poliklinik Reumatologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2011, 55,7% diantaranya adalah menderita OA, 56,5% adalah wanita dan hanya 43,5% adalah pria.<sup>18</sup>

### II.1.2. Pathogenesis Osteoarthritis



Gambar 1. Pathogenesis terjadinya Osteoarthritis.<sup>19</sup>

OA disebabkan oleh perubahan biomekanikal dan biokimia tulang rawan yang terjadi oleh adanya penyebab multifaktorial antara lain karena faktor umur, stress mekanis, atau penggunaan sendi yang berlebihan, defek anatomik, obesitas, genetik, humoral dan faktor kebudayaan, dimana akan terjadi ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis tulang rawan. Ketidakseimbangan ini menyebabkan pengeluaran enzim-enzim degradasi dan pengeluaran kolagen yang akan mengakibatkan kerusakan tulang rawan sendi dan sinovium (sinuvitis sekunder) akibat terjadinya perubahan matriks dan struktur. Selain itu juga akan terjadi pembentukan osteofit sebagai suatu

proses perbaikan untuk membentuk kembali persendian sehingga dipandang sebagai kegagalan sendi yang progresif.<sup>19</sup>

### II.1.3. Faktor resiko

Kejadian dan progresivitas OA bergantung pada banyak faktor, termasuk penuaan, stres mekanis, dan faktor metabolisme. Dari faktor-faktor ini, hubungan faktor-faktor metabolik masih kurang dipahami.<sup>5</sup> Hubungan antara osteoarthritis dengan usia, obesitas, jenis kelamin, dan faktor metabolik telah dipelajari. Semua penelitian menunjukkan adanya hubungan OA dengan aspek yang berbeda seperti degenerasi jaringan tubuh terkait penuaan, berat badan, jenis kelamin perempuan dan parameter metabolisme seperti asam urat.<sup>6</sup>

#### II.1.3.1. Faktor Predisposisi

- Usia

Dari semua faktor risiko untuk timbulnya OA, faktor usia adalah yang terkuat. Prevalensi dan beratnya OA semakin meningkat dengan bertambahnya usia. OA hampir tidak pernah pada anak-anak, jarang pada umur di bawah 40 tahun dan sering pada umur di atas 60 tahun. Akan tetapi harus diingat bahwa OA bukan akibat menua saja. Perubahan tulang rawan sendi pada usia lanjut berbeda dengan perubahan pada OA.<sup>15,19</sup>

- Jenis Kelamin

Prevalensi OA pada laki-laki sebelum usia 50 tahun lebih tinggi dibandingkan perempuan. Tetapi setelah usia lebih dari 50 tahun prevalensi perempuan lebih tinggi



menderita OA dibandingkan laki-laki. Perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 50- 80 tahun. Hal tersebut diperkirakan karena pada masa usia 50-80 tahun wanita mengalami pengurangan hormone estrogen yang signifikan.<sup>15,19</sup>

- Ras/Etnis

Prevalensi OA lutut pada pasien di Negara Eropa dan Amerika tidak berbeda, sedangkan suatu penelitian membuktikan bahwa ras Afrika- Amerika memiliki risiko menderita OA lutut 2 kali lebih besar dibandingkan ras Kaukasia.

- Faktor genetik

Faktor genetik diduga juga berperan pada kejadian OA lutut, hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan.<sup>15,19</sup>

- Faktor Gaya hidup

Banyaknya penelitian telah membuktikan bahwa ada hubungan positif antara merokok meningkatkan kandungan racun dalam darah dan mematikan jaringan akibat kekurangan oksigen, yang memungkinkan terjadinya kerusakan tulang rawan.<sup>1</sup> Rokok juga dapat merusak sel tulang rawan sendi. Hubungan antara merokok dengan hilangnya tulang rawan pada OA dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Merokok dapat merusak sel dan menghambat proliferasi sel tulang rawan sendi.
2. Merokok dapat meningkatkan tekanan oksidan yang mempengaruhi hilangnya tulang rawan.
3. Merokok dapat meningkatkan kandungan karbon monoksida dalam darah, menyebabkan jaringan kekurangan oksigen dan dapat menghambat pembentukan tulang rawan.

Perokok aktif mempunyai pengertian orang yang melakukan langsung aktivitas merokok dalam arti mengisap batang rokok yang telah di bakar. Sedang perokok pasif adalah seorang yang tidak melakukan aktivitas merokok secara langsung, akan tetapi ia ikut menghirup asap yang dikeluarkan oleh perokok aktif.<sup>15</sup>

- **Obesitas**

Obesitas merupakan faktor risiko terkuat yang dapat di modifikasi. Selama berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi. Peningkatan berat badan akan melipat gandakan beban sendi saat berjalan terutama sendi lutut.

- **Osteoporosis**

Osteoporosis merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan osteoarthritis. Salah satu faktor resiko osteoporosis adalah minum – minuman beralkohol. Semakin banyak orang mengkonsumsi alkohol sehingga akan mudah menjadi osteoporosis dan osteoporosis akan menyebabkan osteoarthritis.

### II.1.3.2 Faktor Biomekanis

- **Riwayat trauma lutut**

Trauma lutut yang aut termasuk robekan pada ligament krusiatum dan meniscus merupakan faktor risiko timbulnya OA lutut. Studi Framingham menemukan bahwa orang dengan riwayat trauma lutut memiliki risiko 5-6 kali lipat lebih tinggi untuk menderita OA lutut. Hal tersebut biasanya terjadi pada kelompok usia yang lebih muda serta dapat menyebabkan kecacatan yang lama dan pengangguran.

- **Kelainan Anatomis**

Faktor risiko timbulnya OA lutu antara lain kelainan local pada sendi lutut seperti *genu varum*, *genu valgus*, *legg-calve Perthes disease* dan *dysplasia asetubulum*. Kelemahan otot quadrisep dan laksiti ligamentum pada sendi lutut termasuk kelainan local yang juga menjadi faktor risiko OA lutut.

- Pekerjaan

Osteoarthritis banyak ditemukan pada pekerja fisik berat terutama yang banyak menggunakan kekuatan bertumpu pada lutut dan pinggang. Prevalensi lebih tinggi menderita OA lutut ditemukan pada kuli pelabuhan, petani dan penambang dibandingkan pekerja yang tidak menggunakan kekuatan lutut seperti pekerja administrasi. Terdapat hubungan signifikan antara pekerjaan yang menggunakan kekuatan lutut dan kejadian OA lutut.

- Aktivitas fisik

Aktivitas fisik berat seperti berdiri lama ( 2 jam atau lebih setiap hari), berjalan jauh ( 2 jam atau lebih setiap hari), mengangkat barang berat (10kg-20 kg) selama 10 kali atau lebih setiap minggu), naik turun tangga setia hari merupakan faktor risiko OA lutut.

- Atlit olah raga benturan keras dan membebani lutut seperti sepak bola, lari marathon dan kung fu memiliki risiko meningkatkan untuk menderita OA lutut. Kelemahan otot quadrisep primer merupakan faktor risiko bagi terjadinya OA dengan proses menurunkan stabilitas sendi dan mengurangi shock yang menyerap materi otot. Tetapi, disisi lain seseorang yang memiliki aktivitas minim sehari-hari juga berisiko mengalami OA. Ketika seseorang tidak mengalami gerakan, aliran cairan sendi akan berkurang dan berakibat aliran makanan yang masuk ke sendi juga berkurang. Hal

tersebut akan menyebabkan proses degeneratif berlebihan.<sup>15,19</sup>

#### II.1.4. Kriteria diagnosis Osteoarthritis lutut

Untuk diagnosis OA khususnya OA Lutut digunakan kriteria *American College of Rheumatology* 1987, berupa keluhan nyeri pada lutut, diikuti usia lebih dari 50 tahun, *morning stiffness* kurang dari 30 menit, krepitasi pada lutut, nyeri tekan pada lutut, *bony enlargement*, dan bukti radiologi dari genu.<sup>3,20,21</sup>

Diagnosis OA dapat ditegakkan berdasarkan kriteria dari *American College of Rheumatism (ACR)* sebagai berikut :

Bila hanya berdasarkan gejala klinis, kriteria adalah sebagai berikut :

1. Nyeri lutut
2. Krepitasi saat pada pergerakan sendi lutut
3. Kekakuan sendi < 30 menit
4. Usia > 50 tahun
5. Pembesaran tulang pada lutut pada pemeriksaan.

Diagnosis ditegakkan bila klinis nomor 1,2,3,4 atau 1,2,5 atau 1,4,5 dapat ditemukan.

Secara radiologis OA dapat digradasi (derajat) menurut kriteria Kelgreen Lawrence (KL), sebagai berikut :

Derajat 0 : normal

Derajat 1 : adanya penyempitan celah sendi yang meragukan, dan kemungkinan adanya osteofit.

Derajat 2 : Adanya osteofit dan kemungkinan terjadi penyempitan celah sendi.

Derajat 3 : Osteofit sedang, penyempitan celah sendi dan kemungkinan adanya sclerosis tulang dan kemungkinan adanya deformitas.

Derajat 4 : Osteofit besar, penyempitan celah sendi, proses sclerosis berat dan adanya deformitas sendi yang besar.

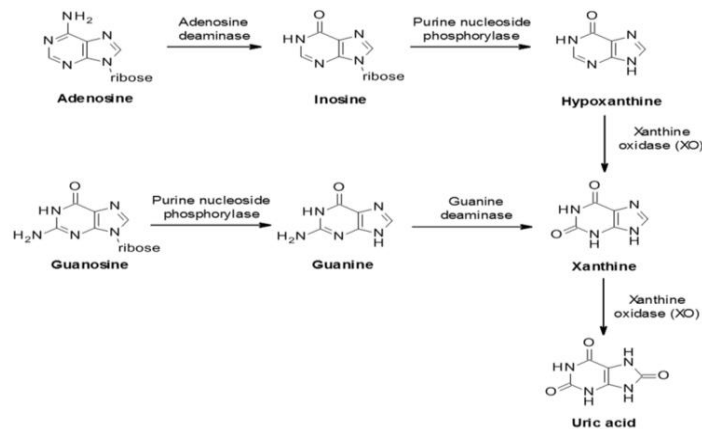
## II.2. Asam Urat

Asam urat adalah senyawa organik heterosiklik dengan rumus  $C_5H_4N_4O_3$  dengan berat molekul 168 Dalton.<sup>22,23</sup> Asam urat ditemukan pada tahun 1776 oleh Schele, dan merupakan kristal putih yang mengalami degradasi menjadi hidrogen sianida dalam suhu tinggi.<sup>24</sup>

Asam urat adalah produk metabolisme akhir dari metabolisme purin pada manusia, dan diekskresikan dalam urin.<sup>22</sup> Asam urat diproduksi selama metabolisme purin endogen (tingkat sintesis harian sekitar 300-400 mg) dan eksogen (kontribusi makanan, sekitar 300 mg) dalam jumlah total 1.200 mg pada pria sehat (600 mg pada wanita) pada diet bebas purin.<sup>25</sup>

Asam urat memiliki kemampuan sebagai anti oksidan dan melindungi membran eritrosit dari oksidasi lipid. Namun, peningkatan asam urat serum (hiperurisemia) berhubungan dengan peningkatan risiko gout, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronis (PGK), dan diabetes melitus tipe 2.<sup>26</sup> Dikarenakan kemajuan dalam bidang epidemiologi dan penelitian, dilaporkan adanya potensi hubungan antara HU dan kejadian serta keparahan penyakit OA.<sup>2</sup>

Asam urat disintesis dari xantin oleh xantin oksidoreduktase (XOR) serta dari guanosin.<sup>27</sup> Banyak enzim yang terlibat dalam konversi dua asam nukleat purin, adenin dan guanin, menjadi asam urat. Awalnya, adenosin monofosfat (AMP) diubah menjadi inosin dengan dua mekanisme berbeda; pertama menghilangkan gugus amino dengan deaminase untuk membentuk inosin monofosfat (IMP) kemudian diikuti defosforilasi oleh nukleotidase untuk membentuk inosin, kedua dengan terlebih dahulu melepaskan gugus fosfat dengan nukleotidase untuk membentuk adenosin diikuti oleh deaminasi untuk membentuk inosin. Guanin monofosfat (GMP) diubah menjadi guanosin oleh nukleotidase. Nukleosida, inosin dan guanosin, selanjutnya diubah menjadi basa purin, hipoksantin dan guanin, masing-masing, oleh purin nukleosida fosforilase (PNP). Hipoksantin kemudian dioksidasi menjadi xantin oleh xantin oksidase, dan guanin dideaminasi menjadi xantin oleh guanin deaminase. Xantin sekali lagi dioksidasi oleh xantin oksidase untuk membentuk produk akhir, asam urat.<sup>23,27</sup> XOR terutama diekspresikan di hati. Sehingga sintesis asam urat terjadi terutama di hati.<sup>23,27</sup>



Gambar 2. Biosintesis asam urat dari purin. Mononukleotida purin dikatabolisme untuk menghasilkan asam urat meskipun jalur yang mendasarinya dapat bervariasi di berbagai jaringan dan sel.<sup>25</sup>

Peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah, akan menyebabkan pembentukan kristal asam urat meningkat. Kisaran nilai normal asam urat dalam darah manusia adalah 1,5 sampai 6,0 mg / dL pada wanita dan 2,5 sampai 7,0 mg / dL pada pria. Konsentrasi rata-rata asam urat dalam darah mendekati batas kelarutan (6,8 mg / dL). Bila kadar asam urat lebih tinggi dari 6,8 mg / dL, kristal asam urat terbentuk sebagai monosodium urat (MSU).<sup>22</sup> Kepustakaan lain menyebutkan batas atas yang diterima secara luas untuk kisaran normal asam urat serum adalah 6 mg / dl pada wanita dan 6,8 mg / dl pada pria.<sup>4</sup>

Hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat darah di atas nilai normal.<sup>21,24</sup> Secara umum, hiperurisemia pada orang dewasa didefinisikan sebagai konsentrasi asam urat darah yang lebih besar dari 7,0 mg / dL pada pria dan 6,0 mg / dL pada wanita.<sup>24,27</sup>

Prevalensi hiperurisemia bervariasi di berbagai populasi dan wilayah.<sup>26</sup> Dalam beberapa dekade terakhir, prevalensi hiperurisemia meningkat pada populasi dunia. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa peningkatan prevalensi hiperurisemia tidak hanya di negara maju tetapi juga ditemukan di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Dalam dekade pertama abad ke-21, survei epidemiologi memperkirakan sekitar 43,3 juta orang dewasa AS (21,4%) memenuhi kriteria hiperurisemia. Sebuah studi *cross sectional* melaporkan bahwa prevalensi hiperurisemia di antara orang dewasa Cina adalah 8,4%, dan studi meta-analisis menunjukkan prevalensi hiperurisemia adalah 13,3% di Cina.<sup>26</sup> Tidak ada data prevalensi hiperurisemia di Indonesia. Namun terdapat beberapa penelitian yang dilakukan di perkotaan Indonesia, seperti di Kota Depok, Jawa

Barat, prevalensi hiperurisemia sebesar 18,6%, sedangkan di Denpasar, Bali prevalensinya 18,2%. Penelitian Usman SY dkk (2019), yang dilakukan di Kalimantan Barat melaporkan 44 dari 121 subjek menderita hiperuricemia (36,36%).<sup>24,28,29,30</sup>

Penyebab hiperurisemia adalah ketidakseimbangan antara produksi dan ekskresi asam urat.<sup>23</sup> Penyebab hiperurisemia bisa primer atau sekunder, dan berkaitan dengan pembentukan dan metabolisme asam urat, yang dipengaruhi oleh faktor endogen (misalnya jenis kelamin, usia, genetika, obesitas, hipertensi, penyakit ginjal, atau gangguan mieloproliferatif) dan faktor eksogen (misalnya, diet, obat-obatan, konsumsi alkohol, atau aktivitas).<sup>24</sup> Penyebab lain yang dapat memicu hiperurisemia akut termasuk kejang, rhabdomyolysis, dan olahraga berlebihan.<sup>23</sup>

Pada manusia normal, asam urat dikeluarkan melalui urin. Namun, ekskresi asam urat dapat terganggu oleh penyakit ginjal yang menyebabkan hiperurisemia. Pada penyakit seperti leukemia atau limfoma, pengobatan kemoterapi menyebabkan peningkatan ekskresi asam urat yang nyata akibat metabolisme asam nukleat.<sup>22</sup> Anemia hemolitik, seperti sindrom uremik hemolitik dan *sickle cell anemia*, menyebabkan hiperurisemia. Overdestruksi eritrosit dan hyperlacticacidemia mungkin berperan dalam terjadinya hiperurisemia.<sup>31</sup>

Selain masalah ekskresi asam urat akibat disfungsi ginjal, hiperurisemia juga bisa diakibatkan oleh peningkatan produksi asam urat. Diet tinggi purin atau fruktosa, atau paparan timbal juga dapat menyebabkan kadar asam urat tinggi.<sup>22</sup> Selain itu, beberapa obat, seperti siklosporin dan diuretik, menyebabkan



hiperurisemia dengan menurunkan klirens urat ginjal.<sup>23</sup> Obat-obatan lainnya yang dilaporkan dapat meningkatkan kadar asam urat seperti seperti antikonvulsan (valproate dan fenobarbital), teofilin, dan pirazinamid.<sup>31</sup>

Pada manusia tertentu, kekurangan enzim akibat mutasi genetik juga dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah. Misalnya, hipoksantin-guanin fosforibosil transferase (HGPRT) mengkatalisis pembentukan IMP dan GMP untuk mendaur ulang basa purin dengan 5-fosforibosil-alfa-pirofosfat (PRPP) sebagai substrat bersama. Sindrom Lesch-Nyhan, kelainan keterkaitan-X bawaan yang langka yang disebabkan oleh defisiensi HGRPP, menyebabkan akumulasi purin dan PRPP, yang digunakan dalam jalur penyelamatan hipoksantin dan guanin.<sup>22</sup> Cacat genetik atau mutasi pada transporter yang berhubungan dengan sekresi pada ginjal dan juga berkontribusi pada hiperurisemia.<sup>23</sup>

Glukosa-6-fosfatase (G6Pase) adalah enzim yang mengkatalisasi pelepasan glukosa. Kekurangan G6Pase menyebabkan penyakit von Gierke, salah satu penyakit penyimpanan glikogen, dan meningkatkan kadar asam urat. Kurangnya fungsi G6Pase meningkatkan kadar glukosa-6-fosfat, yang menstimulasi jalur pentosa fosfat, dan akibatnya meningkatkan PRPP, biosintesis purin, dan asam urat.<sup>22</sup>

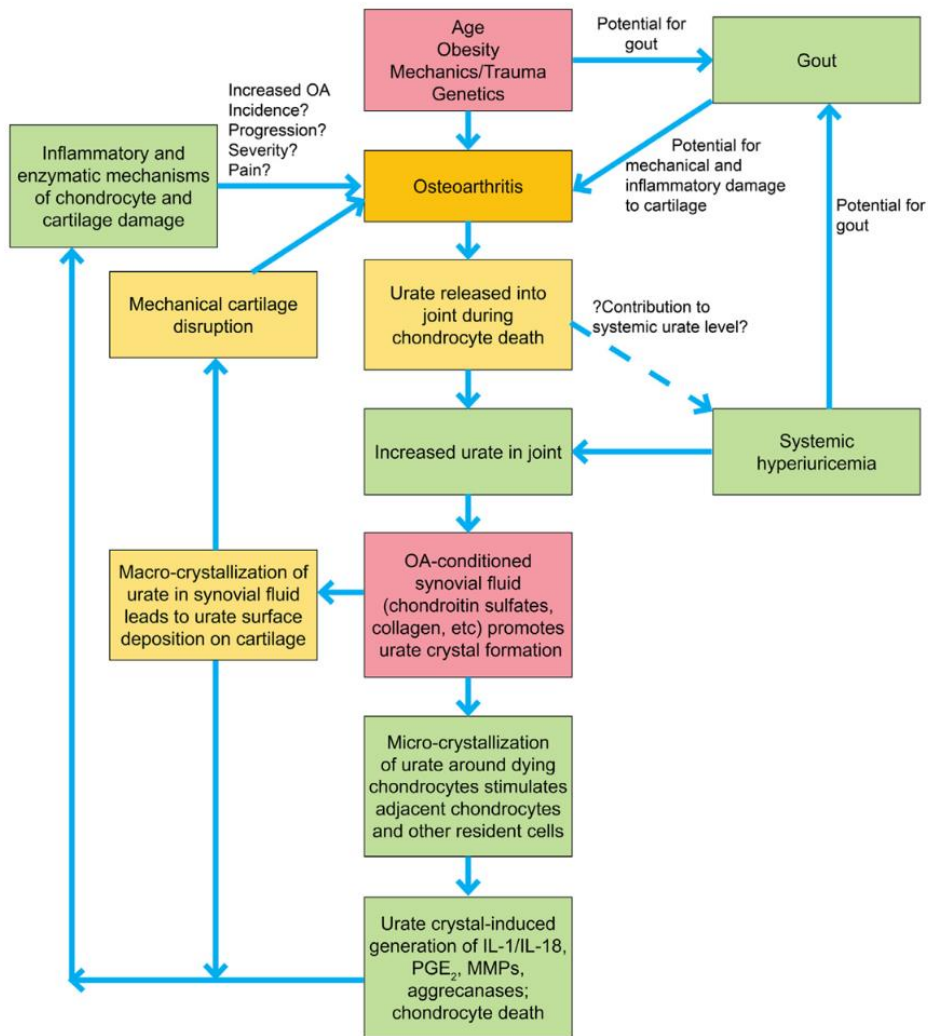
### II.3 Hubungan antara Hiperurisemia dan Osteoarthritis

Osteoarthritis, bentuk arthritis yang paling umum dan masih kurang dipahami. Secara historis OA dianggap sebagai penyakit degenerasi mekanis, saat ini diketahui bahwa inflamasi baik pada tingkat jaringan maupun biokimia,

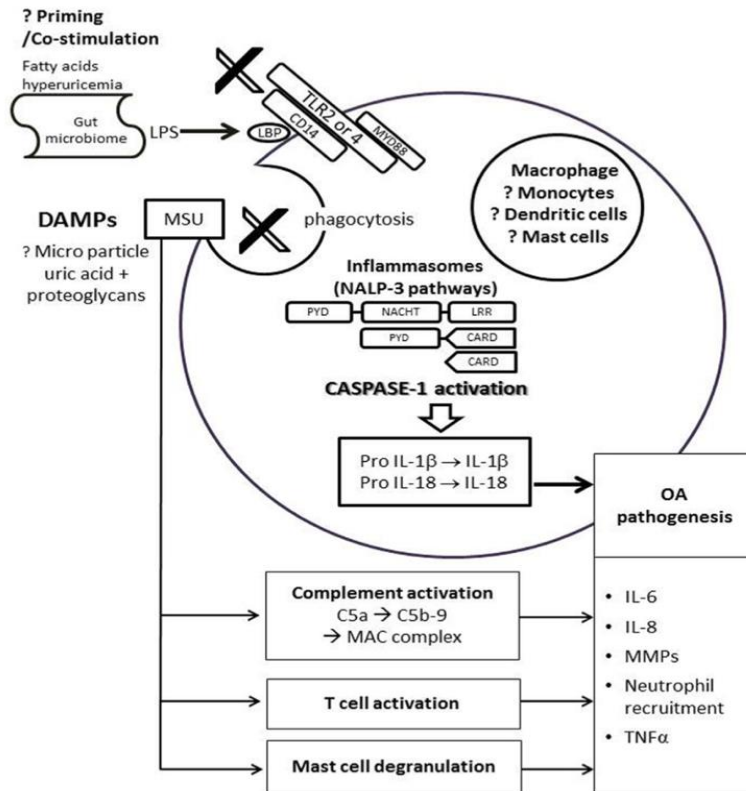
memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit ini. Berbagai molekul inflamasi telah diteliti kemampuannya dalam menjelaskan atau memprediksi kejadian dan progresivitas OA. Asam urat serum telah dikenal sebagai biomarker pada beberapa penyakit seperti gagal jantung, hipertensi dan penyakit ginjal. Asam urat aktif secara metabolik dan mencetuskan inflamasi.<sup>32</sup>

Diyakini bahwa ada hubungan patologis antara hiperurisemia dan OA. Beberapa penulis melaporkan hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dan perkembangan OA.<sup>5</sup>

Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa kristal MSU dapat mencetuskan reaksi inflamasi pada sendi manusia. Kejadian dan progresivitas OA selalu disertai dengan reaksi inflamasi. Asam urat dapat memicu sinyal inflamasi sebagai penyebab pengaktifan respon inflamasi imun kronis. Terjadi aktivasi *NOD-like receptor (NLR) pyrin domain-containing protein 3* (NALP3) inflammasome dalam monosit yang menghasilkan bentuk aktif interleukin-18 (IL-18) dan interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ). Kedua sitokin ini dapat memicu reaksi inflamasi yang kuat dan berkontribusi pada kerusakan sendi yang pada akhirnya menyebabkan OA.<sup>1</sup> asam urat juga ditemukan berkontribusi pada perkembangan OA melalui aktivasi inflamasi NLRP3. Berbeda dengan pandangan sebelumnya bahwa perkembangan OA hanya merupakan proses stres mekanis dan penuaan, kali ini peneliti lebih cenderung menganggap OA sebagai inflamasi sistemik.<sup>2</sup>



Gambar 3. Kemungkinan mekanisme asam urat mencetuskan osteoarthritis. Proses yang lebih dekat hubungannya dengan osteoarthritis diwarnai dengan warna kuning; proses yang lebih dekat hubungannya dengan efek asam urat diwarnai dengan warna hijau; yang termasuk dalam keduanya diwarnai dengan warna pink.<sup>31</sup>



Gambar 4. Kemungkinan hubungan asam urat dalam patogenesis osteoarthritis. DAMPs, seperti kristal monosodium urate (MSU) atau proteoglikan, mengikat TLR 2/4 dan co-reseptor CD14 pada sel kekebalan. Hal ini memicu fagositosis dan proses inflamasi NLRP3 menyebabkan aktivasi caspase-1, yang pada gilirannya memicu pro-IL-1 $\beta$  dan pro-IL-18 untuk menghasilkan IL-1 $\beta$  dan IL-18 yang aktif secara biologis. IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , dan MMPs juga disekresikan oleh sel imun, menyebabkan perekrutan neutrofil dan degradasi tulang rawan. Aktivasi jalur inflamasi NLRP3 memerlukan primer atau ko-stimulasi TLR2 / 4 oleh faktor sistemik seperti asam lemak, hiperurisemia, atau LPS dari mikrobioma usus yang mengikat LBP pada CD14. MSU juga terkait dengan aktivasi komplemen, aktivasi sel T langsung, dan degranulasi sel mast, yang semuanya mungkin terlibat dalam patogenesis OA.<sup>4</sup>

Penelitian yang menilai hubungan antara kadar asam urat serum dengan keparahan OA lutut memberi hasil yang kontradiktif, dimana, Shrestha B dkk (2019)<sup>5</sup>, Jos S dkk (2018)<sup>6</sup>, Srivastava S dkk (2016)<sup>11</sup>, Supradeeptha C dkk (2013)<sup>10</sup>, Jain S dkk (2016)<sup>8</sup> dan Bassiouni dkk (2021)<sup>9</sup> melaporkan adanya hubungan antara peningkatan level asam urat serum dengan gambaran radiografi OA lutut. Namun berbeda dengan studi literatur yang dilakukan oleh Leung YY dkk (2017)<sup>4</sup> dan Kim SK dkk (2011)<sup>12</sup>

Penelitian oleh Shrestha B dkk<sup>5</sup>, melibatkan 246 subyek dengan OA lutut usia antara 40-78 tahun. Penelitian ini melaporkan Hiperurisemia (Asam urat serum >6,5mg/dl) diamati pada 85 (34,6%) pasien dan prevalensi OA lutut berdasarkan gambaran radiologi adalah 95,2%. Secara statistik signifikan ( $P < 0,05$ ) di semua kuartil asam urat serum untuk prevalensi OA lutut. Odds ratio pada kuartil ke-4 (yaitu >6,5mg/dl) adalah 6,61. Sehingga terdapat hubungan langsung dari peningkatan asam urat serum gambaran radiologi OA lutut.

Penelitian yang dilakukan oleh Jos S dkk<sup>6</sup> menemukan hubungan positif antara peningkatan kadar asam urat dan progresivitas radiografi osteoarthritis sendi lutut, dimana penelitian dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1. SUA <4, kelompok 2. SUA 4-7, dan kelompok 3. SUA >7 mg/dl. Kemudian kelompok 1 di dapatkan hasil 26% yang mengalami OA grade II, dan 36 % yang mengalami OA grade III-IV. Kelompok 2 di dapatkan hasil 11% yang mengalami OA grade II, dan 33% yang mengalami OA grade III-IV. Sedangkan kelompok 3, 21% yang mengalami OA grade II dan 56% yang mengalami OA grade III-IV.

Penelitian oleh Srivasta dkk<sup>11</sup> yang melibatkan 160 pasien dengan OA lutut, dengan rentang usia terbanyak 41-60 tahun. Penelitian ini menyimpulkan adanya hubungan positif antara asam urat serum dan keparahan radiologi OA lutut berdasarkan klasifikasi KL. Hal serupa dilaporkan oleh Supradeeptha C dkk<sup>10</sup>, melibatkan 275 subjek dengan OA lutut usia antara 35-66 tahun. Penelitian ini melaporkan terdapat hubungan antara hiperurisemia dengan osteoarthritis lutut dan osteoarthritis secara umum.

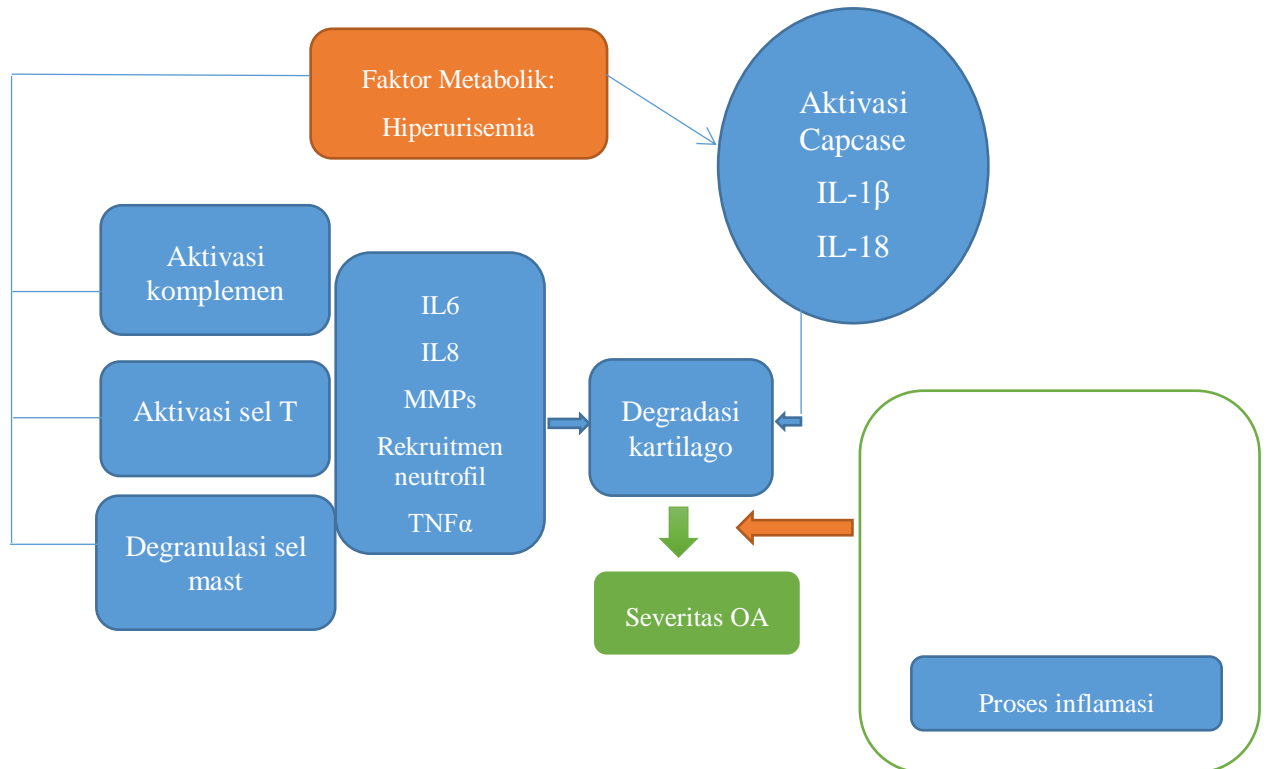
Penelitian oleh Jain S dkk<sup>8</sup>, melibatkan 340 subyek dengan OA lutut. Penelitian ini membagi pasien menjadi tiga kelompok menurut kadar asam urat serum, Kelompok 1: asam urat serum kurang dari 5mg/dl, Kelompok 2: kadar asam urat serum antara 5,1-7 mg/dl, Kelompok 3: - serum urat kadar asam lebih besar dari 7 mg/dl. Pada kelompok 1 didapatkan 50 pasien dengan OA derajat III-IV dan 35 pasien OA derajat II. Pada kelompok 2. didapatkan 45 pasien dengan OA derajat III-IV dan 18 pasien OA derajat II. Pada kelompok 3 didapatkan 69 pasien dengan OA derajat III-IV dan 19 pasien OA derajat II. Penelitian ini melaporkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara osteoarthritis sendi lutut dan kadar asam urat serum tertinggi dengan OR 3,27. Serta menemukan hubungan positif antara peningkatan asam urat serum dengan perkembangan osteoarthritis sendi.

Penelitian oleh Bassiouni dkk<sup>9</sup>, melibatkan 200 subyek dengan OA lutut. Penelitian ini melaporkan celah sendi secara signifikan lebih sempit pada kelompok hiperurisemia ( $p = 0,013$ ). Kelompok hiperurisemia lebih sering mengalami KL grade 4 ( $p < 0,001$ ), osteofit grade 4 ( $p < 0,001$ ), erosi tulang ( $p < 0,001$ ), lesi sumsum tulang ( $p = 0,023$ ), dan sinovitis ( $p = 0,011$ ). Namun, berbeda dengan studi literatur yang dilakukan oleh Leung YY dkk<sup>4</sup>, dengan melibatkan 66 artikel. Studi ini melaporkan sejauh ini tidak ada hubungan kausal yang meyakinkan hubungan antara asam urat, gout dan OA. Hal serupa juga dilaporkan oleh Kim SK dkk<sup>12</sup> melibatkan 5842 subjek dengan OA lutut dengan rerata usia 46,9 tahun bahwa kadar asam urat serum secara statistik tidak terkait dengan OA pada wanita dalam analisis multivariat, meskipun tren tersebut tetap ada

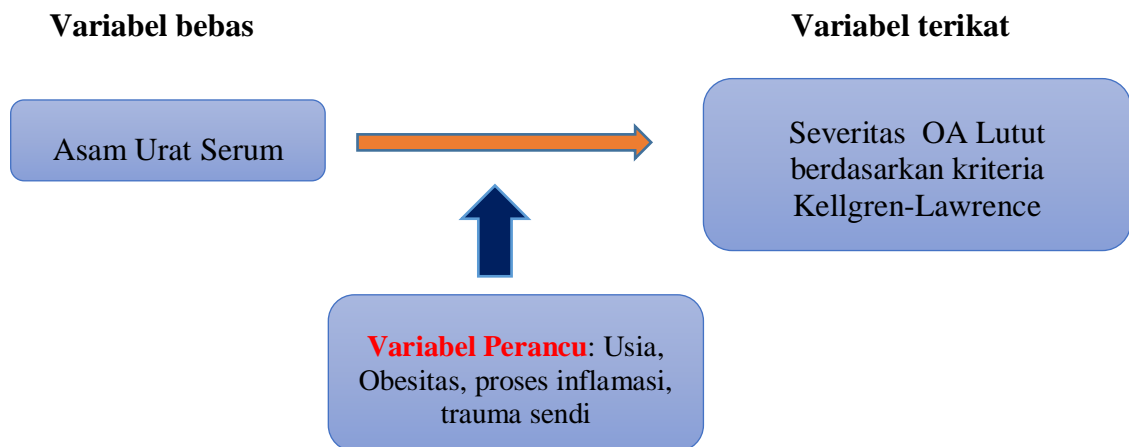
### BAB III

## KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS

### III.1. Kerangka Teori



### III.2. Kerangka Konseptual



### **III.3. Variabel Penelitian**

1. Variabel bebas : Kadar asam urat serum
2. Variabel terikat : Severitas OA Lutut berdasarkan kriteria Kellgren-Lawrence
3. Variabel perancu : Usia, Obesitas, proses inflamasi, trauma sendi

### **III.4. Hipotesis Penelitian**

Pada penelitian ini, diajukan suatu hipotesis bahwa kadar asam urat serum sebagai faktor prediktor resiko terjadinya severitas OA lutut pada populasi Indonesia, khususnya pada pasien di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, dan pengaruhnya terhadap tingkat keparahan OA lutut .