

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 LATAR BELAKANG**

Gout merupakan penyakit progresif akibat deposisi kristal monosodium urat di persendian, ginjal dan jaringan ikat lain sebagai akibat hiperurisemia yang telah berlangsung kronik. Gout didapatkan 1–2% populasi dewasa dan prevalensi penyakit gout diperkirakan antara 13.6 per 1000 pria dan 6.4 per 1000 wanita. Gout merupakan kasus artritis inflamasi terbanyak pada pria.<sup>1</sup>

Pada hiperurisemia, didefinisikan sebagai kadar urat serum  $> 7$  mg/dL untuk pria dan  $> 6$  mg/dL untuk wanita, Penelitian lee et al. menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan gout memiliki kadar asam urat serum dalam kisaran normal selama serangan gout akut. Dalam studi ini, normourisemia ditemukan pada 12% sampai 63,3% pasien gout selama serangan gout akut. Selain itu, dilaporkan bahwa kadar asam urat serum menurun secara signifikan selama serangan gout akut dan hal ini terkait dengan proses inflamasi.<sup>2</sup> Sekitar 40% pasien mungkin memiliki *serum uric acid* (SUA) normal atau rendah selama serangan akut. Penurunan SUA sering memicu episode akut karena pergerakan asam urat dalam jaringan atau disolusi tophi.<sup>3</sup>

Sitokin proinflamasi dapat menginduksi pelepasan kortisol, yang memiliki efek urikosurik.<sup>2</sup> Jumlah asam urat yang normal selama serangan gout akut dapat dijelaskan dengan peningkatan ekskresi asam urat urin akibat pelepasan ACTH diikuti oleh

stimulasi adrenal yang disebabkan oleh tekanan proses nyeri. Peradangan memainkan peran penting dalam serangan gout akut karena diyakini bahwa peningkatan kadar penanda peradangan (ESR, CRP), dan IL6 dan IL1 $\beta$  berkorelasi langsung dengan menurunkan kadar asam urat serum.<sup>4</sup> Selama fase akut, kadar asam urat turun karena peningkatan ekskresi fraksional asam urat, sehingga kadar asam urat normal selama serangan akut.<sup>5</sup>

*American College of Rheumatology (ACR) 2024 dan European League Against Rheumatism (EULAR) 2024* merekomendasikan untuk memulai *urate lowering therapy* (ULT) pada pasien dengan gout *flare*. Namun, serangan gout akut/ gout flare dapat berkembang tidak hanya pada pasien hiperurisemia, tetapi juga ketika kadar urat normal atau bahkan di bawah batas referensi yang lebih rendah. Pedoman EULAR 2024 menekankan bahwa kadar urat pada diagnosis awal dan selama serangan akut tidak cukup untuk mendiagnosis gout. Selain itu, perubahan kadar asam urat yang tiba-tiba dapat menyebabkan serangan arthritis gout akut. Pedoman ACR 2024 dan EULAR 2024 merekomendasikan profilaksis colchicine dengan dosis 0.5mg per hari selama 6 bulan setelah inisiasi ULT dan dosis ULT harus dipertahankan selama serangan akut. Meskipun mekanisme patologis yang tepat dari arthritis gout akut yang berkembang setelah ULT awal masih belum jelas, paradoksnya sudah diketahui, *rheumatologists* tahu bahwa hiperurisemia tidak selalu terlihat pada pasien arthritis gout akut.<sup>6</sup>

Obat penurun asam urat/ *urate lowering therapy* seperti allopurinol tidak disarankan memulai terapinya pada saat serangan gout akut namun, pada pasien yang sudah dalam terapi rutin obat penurun asam urat, terapi tetap dilanjutkan.<sup>1</sup>

## **I.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana profil kadar asam urat serum pada serangan gout akut

## **I.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui profil kadar asam urat serum normal atau meningkat anpada pasien gout yang mengalami serangan arthritis akut

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar asam urat serum pada pasien gout yang mengalami serangan arthritis akut yang sementara mengonsumsi obat *urate lowering therapy*
2. Mengetahui kadar asam urat serum pada pasien gout yang mengalami serangan arthritis akut yang tidak mengonsumsi obat *urate lowering therapy*

#### **I.4 MANFAAT PENELITIAN**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil kadar asam urat serum pada serangan gout akut yang mendapatkan *urate lowering therapy* dan yang tidak mendapatkan *urate lowering therapy*
2. Penelitian ini diharapkan dokter dapat mengetahui bahwa kadar asam urat normal saat serangan gout akut tidak dapat menyingkirkan diagnosa dari serangan gout akut
3. Penelitian ini diharapkan dokter dapat melakukan pemeriksaan kadar asam urat serum saat dan setelah serangan gout akut
4. Penelitian ini diharapkan dokter dapat memberikan terapi yang tepat pada pasien serangan gout akut
5. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 DEFINISI GOUT**

Arthritis gout atau dikenal juga sebagai arthritis pirai, merupakan kelompok penyakit heterogen sebagai akibat deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau akibat supersaturasi asam urat di dalam cairan ekstraseluler. Gangguan metabolisme yang mendasarkan arthritis gout adalah hiperurisemia yang didefinisikan sebagai peninggian kadar urat lebih dari 7,0 ml/dl untuk pria dan 6,0 ml/dl untuk Wanita.<sup>7</sup>

Gout adalah penyakit sistemik yang dihasilkan dari pengendapan kristal monosodium urat (MSU) dalam jaringan. Peningkatan asam urat serum di atas ambang batas tertentu merupakan syarat terbentuknya kristal asam urat. Terlepas dari kenyataan bahwa hiperurisemia adalah cacat patogenik utama pada gout, banyak orang dengan hiperurisemia tidak mengembangkan gout atau bahkan membentuk kristal asam urat. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa faktor-faktor lain seperti predisposisi genetik ikut berperan dalam kejadian gout.<sup>8</sup>

#### **II.2 EPIDEMIOLOGI GOUT**

Prevalensi umum gout adalah 1-4% dari populasi umum. Di negara barat, terjadi pada 3-6% pada pria dan 1-2% pada wanita. Prevalensi meningkat hingga 10% pada pria dan 6% pada wanita berusia lebih dari 80 tahun. Insiden gout tahunan

adalah 2,68 per 1000 orang. Insiden gout di seluruh dunia meningkat secara bertahap karena kebiasaan diet yang buruk seperti makanan cepat saji, kurang olahraga, peningkatan insiden obesitas dan sindrom metabolik.<sup>8</sup>

Prevalensi gout diperkirakan 1-2% di Eropa. Gout terutama didiagnosis pada pria paruh baya. Pada pasien gout laki-laki, penyakit penyerta seperti gangguan ginjal kronis, diabetes, hipertensi, obesitas, gangguan kardiovaskular dan ketergantungan alkohol sering terjadi. Wanita yang menderita gout pada umumnya berusia lanjut yang menggunakan diuretik. Hiperurisemia adalah temuan umum pada populasi umum. Prevalensi hiperurisemia telah diperkirakan setinggi 21% pada populasi AS dan mungkin sama lazimnya di Eropa. Meskipun hiperurisemia merupakan prasyarat untuk perkembangan gout, seringkali tetap tanpa gejala.<sup>9</sup>

### **II.3 PATOGENESIS GOUT**

Urat adalah bentuk terionisasi dari asam urat yang ada di dalam tubuh. Asam urat merupakan asam lemah dengan pH 5,8. Deposisi kristal urat dalam jaringan mulai terjadi ketika kadar asam urat serum naik di atas ambang batas normal. Ambang batas patologis hiperurisemia didefinisikan sebagai 6,8 mg/dL. Beberapa faktor dapat mempengaruhi kelarutan asam urat pada sendi. Ini termasuk pH cairan sinovial, konsentrasi air, tingkat elektrolit, dan komponen sinovial lainnya seperti proteoglikan dan kolagen.<sup>8</sup>

Kadar SUA dalam tubuh ditentukan oleh keseimbangan antara produksinya baik dari asupan purin dalam makanan maupun produksi endogen melalui pergantian sel dan ekskresinya oleh ginjal dan *gastrointestinal tract* (GIT). Peningkatan produksi asam urat hanya bertanggung jawab atas 10% kasus gout sementara 90% sisanya disebabkan oleh ekskresi ginjal yang rendah. Faktor yang mempengaruhi tingkat SUA meliputi usia dan jenis kelamin. SUA rendah pada anak-anak. Setelah pubertas, kadar SUA mulai meningkat hingga mencapai kadar normalnya. Pada pria, kadarnya lebih tinggi daripada wanita. Namun, kadar SUA pada wanita pascamenopause meningkat hingga mencapai kadar pria. Ini menjelaskan mengapa gout biasanya merupakan penyakit pria paruh baya dan lebih tua dan wanita pascamenopause.<sup>8</sup>

### **II.3.1 Kelebihan produksi asam urat**

Kekurangan enzim yang terlibat dalam metabolisme purin menyebabkan kelebihan produksi asam urat. Sebagai contoh, sindrom LeschNyhan adalah gangguan metabolisme bawaan akibat defisiensi enzim yang terlibat dalam metabolisme asam urat bernama hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase. Kelainan enzimatik lain yang menyebabkan gout pada anak muda adalah superaktivitas fosforibosil pirofosfat sintetase. Namun, gangguan enzimatik ini hanya terjadi kurang dari 10% dari kasus kelebihan produksi urat.<sup>8</sup>

### **II.3.2 Diet**

Menelan makanan yang kaya purin seperti makanan yang dimasak atau diproses terutama yang berasal dari hewan dan makanan laut merupakan elemen kunci dari peningkatan prekursor asam urat. Sementara makanan kaya purin yang berasal dari sayuran seperti kacang-kacangan, lentil, jamur, kacang polong, dan produk susu tidak menimbulkan risiko hiperurisemia dan gout, sehingga dapat diperbolehkan pada pasien gout. Selain itu, makanan kaya vitamin C, produk susu rendah lemak, minyak nabati seperti zaitun, bunga matahari, dan kedelai dikaitkan dengan penurunan risiko hiperurisemia dan gout. Vitamin C ditemukan dapat meningkatkan ekskresi asam urat ginjal sehingga dapat digunakan sebagai suplemen selama penatalaksanaan asam urat. Alkohol adalah faktor risiko gout yang terkenal.<sup>8</sup>

### **II.3.3 Produksi urat endogen**

Peningkatan produksi asam urat endogen terjadi pada pergantian sel yang dipercepat seperti pada keganasan, penyakit hematologis dan inflamasi. Peningkatan produksi purin dapat terjadi akibat kemoterapi dan kerusakan jaringan. Selain itu, peningkatan berat badan dan obesitas menyebabkan peningkatan produksi asam urat yang memperparah risiko hiperurisemia. Leptin ditemukan meningkatkan kadar urat serum.<sup>8</sup>

#### II.3.4 Penurunan ekskresi asam urat

Dua pertiga ekskresi urat terjadi di ginjal sedangkan sisanya diekskresikan melalui GIT. Berkurangnya fungsi sekresi transporter ABCG2 menyebabkan penurunan ekskresi asam urat melalui GIT yang mengakibatkan peningkatan kadar serum asam urat dan peningkatan ekskresi ginjal. Kristal asam urat tidak larut sehingga membutuhkan transporter membran khusus agar dapat melintasi membran sel. Dari pengangkut ini adalah *urate transporter/channel* (URAT) terutama URAT1 dan *organic anion transporters* (OAT1 dan OAT3). Ekskresi ginjal asam urat adalah hasil akhir dari 4 fase. Fase pertama adalah perjalanan *uric acid* (UA) melintasi kapsul Bowman (filtrasi glomerulus), diikuti oleh reabsorpsi hampir semua urat yang lewat di tubulus proksimal. Fase ketiga melibatkan sekresi bagian dari UA yang direabsorpsi diakhiri dengan fase reabsorpsi lainnya di tubulus proksimal. UA yang diekskresikan hampir 10% dari urat yang disaring melalui kapsul Bowman dan sisanya diserap kembali dalam tubuh.<sup>8</sup>

#### II.3.5 Patogenesis artritis gout akut

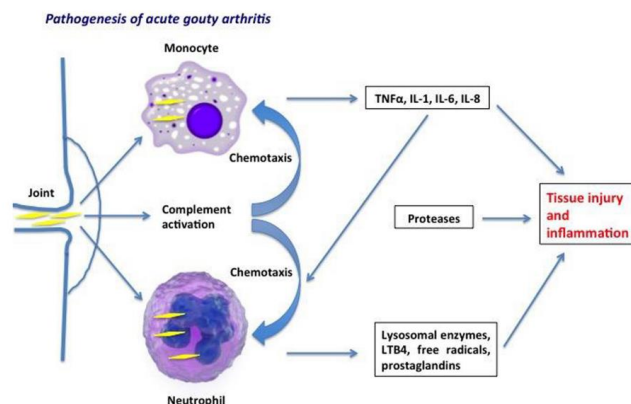
Pengendapan kristal asam urat di rongga sendi merupakan pemicu penyakit gout. Kristal-kristal ini memulai proses inflamasi dengan ditelan oleh sel fagositik sinovial yang menyebabkan pelepasan enzim lisosom dan produksi kemokin inflamasi. Mekanisme lain adalah bahwa kristal UA mengubah stabilitas membran sel pada sel fagositik melalui hubungan silang langsung dengan lipid membran dan glikoprotein. Ini melibatkan pemicu protein G, fosfolipase A2, C dan D, tirosin kinase dan kinase

lainnya seperti *mitogen-activated kinases* dan c-Jun N-terminal kinase. Interaksi ini menyebabkan peningkatan interleukin-8 (IL-8) pada fagosit yang mengakibatkan aktivasi neutrofil.<sup>8</sup>

Patogenesis arthritis gout melibatkan aktivasi awal monosit dan sel mast diikuti oleh neutrofil. Sebelum serangan gout pertama dan dalam periode interkritikal, makrofag menelan kristal asam urat. Makrofag yang berdiferensiasi baik memiliki kemampuan untuk menampung kristal-kristal ini tanpa memicu respons inflamasi. Sementara monosit yang kurang berdiferensiasi menghasilkan *tumor necrosis factor* (TNF), IL-1, IL-6 dan IL-8 dalam jumlah yang melimpah bersama dengan aktivasi endotel setelah fagositosis kristal urat. Sel mast adalah pemain kunci dalam menginduksi serangan gout akut dengan memproduksi histamin dan IL-1. Hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan vasodilatasi. Menariknya, diperkirakan bahkan dapat mengakhiri fase inflamasi dengan menelan kristal dan debris inflamasi.<sup>8</sup>

Faktor kemotaktik yang dihasilkan oleh monosit dan sel mast serta vasodilatasi lokal merangsang kemotaksis neutrofilik. Aktivasi sel endotel semakin memperburuk respon inflamasi dan migrasi neutrofil. Hal ini menyebabkan masuknya neutrofil secara lokal. Colchicine diperkirakan bekerja dengan menghentikan serangan akut dengan mengubah afinitas sel-sel sel endotel dan neutrofil menjadi mediator inflamasi dan juga dengan memblokir stimulasi neutrofilik yang diinduksi oleh sel endotel. Di dalam sinovium, banyaknya faktor kemotaktik seperti leukotrien, faktor pengaktif trombosit

dan interleukin terutama IL-8 bertanggung jawab atas 90% aktivasi neutrofil dan eksaserbasi peradangan akut. Dengan demikian, penargetan IL-8 dapat menjanjikan untuk menghentikan serangan gout akut. Serangan gout akut biasanya sembuh sendiri. Itu sembuh dalam beberapa jam hingga beberapa hari sejak permulaannya. Ini terjadi dengan penghilangan dan fagositosis kristal oleh makrofag, sehingga menekan aktivasi seluler dan kemokin. Makrofag membersihkan sisa-sisa apoptosis seluler untuk membantu menghentikan kaskade inflamasi. Selain itu, makrofag mengeluarkan TGF- $\beta$  yang menghilangkan IL-1, kunci lain dalam meningkatkan proses inflamasi. Sitokin anti inflamasi berperan penting dalam menghambat proses inflamasi. Mekanisme lain yang terlibat dalam penghentian serangan akut meliputi proteolisis sitokin proinflamasi, penurunan ekspresi reseptor TNF alfa dan interleukin pada permukaan leukosit. Vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular juga penting untuk memungkinkan ekstravasasi makrofag ke dalam cairan sinovial untuk membersihkan area inflamasi.<sup>8</sup>



**Gambar 1. Patogenesis peradangan gout akut<sup>8</sup>**

## **II.4 DIAGNOSA**

### **II.4.1 Diagnosa klinis**

#### **Hiperurisemia asimptomatik**

Gout mengalami 4 tahap selama perjalanannya dimulai dengan hiperurisemia asimtomatik. Pada tahap ini, pasien tidak memiliki gejala atau tanda dan biasanya ditemukan secara tidak sengaja saat mengukur SUA (kadar serum lebih besar dari 7 mg/dL). Namun, beberapa pasien dengan hiperurisemia dapat mengalami serangan gout akut.<sup>8</sup>

#### **Serangan gout akut**

Serangan gout akut biasanya monoarthritis yang memuncak dalam beberapa jam hingga sendi yang meradang parah dengan tanda-tanda kardinal peradangan termasuk kemerahan, panas, nyeri tekan, bengkak dan hilangnya fungsi. Pada persendian besar seperti lutut dan pergelangan kaki, tanda-tanda kulit jarang terjadi, tetapi pembengkakan dan nyeri bisa sangat hebat. Gout memiliki predileksi pada ekstremitas bawah seperti metatarsophalangeal (MTP) pertama, yang merupakan tempat tersering untuk gout akut yang dikenal sebagai podagra. Sendi lain yang dapat terpengaruh adalah sendi tarsal dan metatarsal, pergelangan kaki, lutut, pergelangan tangan, metacarpophalangeal serta sendi interphalangeal tangan. Jarang, sendi pinggul dan bahu bisa terlibat. Keterlibatan kolom vertebral sangat jarang. Radang sendi lebih dari satu sendi pada saat yang sama tidak jarang terjadi. Ini lebih sering terjadi pada

gout jangka panjang yang tidak diobati atau pada wanita pascamenopause. Gejala konstitusional seperti demam, sakit kepala, dan malaise dapat hadir.<sup>8</sup>

Serangan gout akut dapat dipicu oleh:<sup>1</sup>

1. Perubahan kadar asam urat mendadak. Peningkatan mendadak maupun penurunan mendadak kadar asam urat serum dapat memicu serangan artritis gout akut. Peningkatan mendadak kadar asam urat ini dipicu oleh konsumsi makanan atau minuman tinggi purin. Sementara penurunan mendadak kadar asam urat serum dapat terjadi pada awal terapi obat penurun asam urat.
2. Obat-obat yang meningkatkan kadar asam urat serum, seperti: antihipertensi golongan thiazide dan loop diuretic, heparin intravena, siklosporin.
3. Kondisi lain seperti trauma, operasi dan perdarahan (penurunan volume intravaskular), dehidrasi, infeksi, dan pajanan kontras radiografi.

Obat penurun asam urat seperti alopurinol tidak disarankan memulai terapinya pada saat serangan gout akut namun, pada pasien yang sudah dalam terapi rutin obat penurun asam urat, terapi tetap dilanjutkan.<sup>1</sup>

### **Periode interkritis**

Ketika serangan akut mereda dalam beberapa jam hingga beberapa hari setelah pengenalan colchicine atau *non steroid anti inflammatory drugs* (NSAID), pasien memasuki fase remisi. Periode ini ditandai dengan tidak adanya gejala. Mungkin tiba-tiba terganggu oleh serangan baru jika pengobatan yang tepat untuk hiperurisemia

belum diperkenalkan. Tahap diam ini dapat diperpanjang setelah serangan pertama. Namun, tanpa perawatan yang tepat, serangan menjadi lebih sering dan lebih parah.<sup>8</sup>

### **Gout tophaceous kronis**

Penyakit yang tidak diobati berkembang menjadi kerusakan sendi dengan pembentukan tophi yang teraba. Tofus adalah massa yang terbentuk dari sejumlah besar kristal yang terakumulasi. Ini terjadi pada gout kronis yang tidak diobati. Itu bisa hadir di sekitar sendi di telinga, jaringan subkutan atau kulit. Ini adalah manifestasi dari penyakit kronis dan tidak terkendali. Secara makroskopik, tofi mengandung bahan berkapur putih. Tophi dapat menyebabkan kerusakan sendi dan kelainan bentuk. Erosi tulang juga dapat terjadi karena tofi yang tumbuh meluas ke tulang. Ini dapat dengan mudah dilakukan dengan mengambil biopsi jarum sederhana yang akan menunjukkan karakteristik kristal MSU dari gout.<sup>8</sup>

### **II.4.2 Diagnosis laboratorium**

Diagnosis gout berdasarkan hiperurisemia adalah salah konsep umum di kalangan non-rheumatologists. Hiperurisemia biasanya asimtomatik dan tidak memerlukan diagnosis gout. Di antara pasien dengan tingkat SUA antara 7 dan 7,9 mg/dL hanya 0,09% yang akan berkembang menjadi gout setiap tahun. Sedangkan untuk pasien dengan SUA antara 8 dan 8,9 mg/dl, 0,4% dari mereka dapat berkembang menjadi gout. Dengan hiperurisemia di atas 9 mg/dl, hanya 0,5% pasien yang terkena

gout. Meskipun hiperurisemia merupakan ciri khas gout, perlu dicatat bahwa selama serangan gout, SUA mungkin turun ke tingkat normal.<sup>8</sup>

Hiperurisemia adalah penanda yang lemah untuk diagnosis gout dan penyakit ini mungkin masih dapat didiagnosis bahkan dengan kadar serum yang normal. Standar emas diagnosis adalah identifikasi kristal MSU dalam aspirasi cairan sinovial menggunakan mikroskop cahaya terpolarisasi. Namun, mikroskop cahaya biasa juga dapat digunakan untuk identifikasi kristal dan membedakan MSU dari kristal lain seperti kristal *calcium pyrophosphate dehydrate* (CPPD). Kristal MSU ditemukan dalam cairan sinovial pada semua stadium penyakit selama serangan, dalam periode interkritis atau gout tophaceous kronis. Menggunakan mikroskop cahaya sederhana, kristal UA berbentuk seperti jarum, dengan ukuran berbeda.<sup>8</sup>

Analisis lebih lanjut dari cairan sinovial harus mencakup jumlah leukosit, kimia, kultur dan sensitivitas. Pada gout akut, jumlah leukosit cairan sinovial dapat melebihi 50.000 sel/ML dalam beberapa kasus kebanyakan polimorf. Kimia mengungkapkan kadar glukosa normal bertentangan dengan *septic arthritis*, di mana bakteri mengonsumsi glukosa yang mengarah ke kadar rendah. Perawatan harus dilakukan untuk menyingkirkan artritis septik pada kasus gout, karena keduanya mungkin ada pada sendi yang sama.<sup>8</sup>

Analisis jumlah asam urat dalam urin selama 24 jam berguna untuk menilai etiologi hiperurisemia pada pasien gout. Asam urat urin lebih dari 800 mg/24 jam menunjukkan bahwa pasien tersebut mengalami peningkatan produksi asam urat,

sehingga mereka mengeluarkan asam urat dalam jumlah besar. Mereka membutuhkan obat yang mencegah produksi asam urat seperti *xanthine oxidase inhibitor* daripada agen uricosurik. Tes fungsi ginjal harus dilakukan secara teratur untuk pasien tersebut karena risiko tinggi pembentukan batu.<sup>8</sup>

#### **II.4.3 Pemeriksaan radiologi**

Perubahan radiografi polos membutuhkan waktu beberapa tahun untuk berkembang. Dengan demikian, kegunaan radiografi polos terbatas pada gout awal tetapi dapat membantu dalam mendukung diagnosis pada tahap selanjutnya. Fitur radiografi khas gout yang sudah kronik meliputi: erosi tulang dengan tepi yang menjorok dan tepi sklerotik, proliferasi tulang, penyempitan ruang sendi, massa jaringan lunak (tophi), kadang terkalsifikasi. Ultrasonografi muskuloskeletal berguna untuk membantu diagnosis gout terutama ketika presentasi atipikal atau demonstrasi mikroskopis dari kristal MSU tidak dapat dilakukan.<sup>10</sup>

### **II.5 PENATALAKSANAAN**

#### **II.5.1 Pengelolaan gout flare**

Obat gout flare termasuk colchicine, NSAID dan steroid, yang dapat dikonsumsi bersamaan pada kasus yang parah dan paling efisien bila diminum lebih awal setelah onset flare. Hal ini menyebabkan panel EULAR merekomendasikan agar pasien dididik untuk pengobatan otomatis.<sup>8</sup>

## **Colchicine**

Kolkisin efektif digunakan pada gout akut, menghilangkan nyeri dalam waktu 48 jam pada sebagian besar pasien. Kolkisin mengontrol asam urat secara efektif dan mencegah fagositosis kristal urat oleh neutrofil, namun seringkali membawa efek samping, seperti mual dan diare. Dosis efektif kolkisin pada pasien dengan gout akut berhubungan dengan penyebab keluhan gastrointestinal. Obat ini biasanya diberikan secara oral pada awal dengan dosis 1 mg, diikuti dengan 0,5 mg setiap dua jam atau dosis total 6,0 mg atau 8,0 mg telah diberikan. Kebanyakan pasien, rasa sakit hilang 18 jam dan diare 24 jam; peradangan reda secara bertahap pada 75-80% pasien dalam waktu 48 jam. Pemberian kolkisin dosis rendah dapat menurunkan efek samping gastro-intestinal ataupun efek toksisitas dari kolkisin itu sendiri.<sup>11</sup>

Praktisi harus ingat bahwa colchicine memiliki jendela toksisitas terapeutik yang sempit dan bisa sangat beracun bila digunakan secara tidak tepat. Intoleransi gastrointestinal (diare, mual, atau muntah) sering terjadi. Ini biasanya merupakan gambaran pertama dari toksisitas colchicine dan harus mengarah pada pengurangan atau interupsi dosis. Toksisitas lebih lanjut termasuk neutropenia dan kegagalan multi-organ, yang bisa mematikan. Dosis harian maksimum baru-baru ini dikurangi menjadi 2 mg (dalam dosis terbagi) di Perancis. Gagal ginjal menurunkan ekskresi colchicine. Dosis harus dibatasi hingga 0,5–0,6 mg/hari pada pasien dengan insufisiensi ginjal sedang (eGFR dari 30 hingga 60 mL/menit) dan hingga 0,5–0,6 mg setiap 2 atau 3 hari pada mereka dengan eGFR dari 15 hingga 30 mL/menit. Colchicine

dikontraindikasikan pada pasien *chronic kidney disease* (CKD) stadium 5 (eGFR < 15 mL/min atau dialisis). Dosis juga harus dikurangi pada pasien dengan gagal hati, karena obat ini sebagian besar dieliminasi melalui sistem hepato-bilier.<sup>8</sup>

### **Non steroid anti-inflammatory drugs (NSAID)**

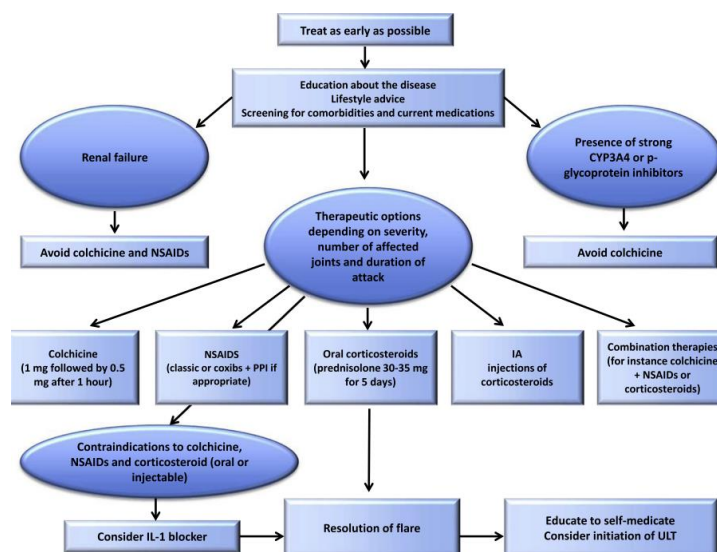
Obat golongan NSAID yang direkomendasikan sebagai lini pertama pada kondisi artritis gout akut adalah indometasin, naproxen, dan sulindac. Ketiga obat tersebut dapat menimbulkan efek samping serius pada saluran cerna, ginjal, dan perdarahan saluran cerna. Obat golongan *cyclooxygenase 2 inhibitor* (COX 2 inhibitor) seperti celecoxib merupakan pilihan pada penderita artritis gout dengan masalah pada saluran cerna.<sup>7</sup>

### **Steroid**

Prednison oral, dengan dosis harian 30 mg/hari selama 7 hari telah terbukti efektif dan direkomendasikan oleh panel ACR dan EULAR sebagai terapi lini pertama yang potensial dalam pengelolaan gout flare. Namun steroid dapat memperburuk hipertensi dan diabetes dan paling baik diindikasikan pada pasien yang kontraindikasi untuk NSAID atau colchicine (yaitu pasien CKD). Resep bersama dosis kecil (0,5-1 mg/hari) colchicine, bila tidak dikontraindikasikan, dapat menghindari kekambuhan peradangan yang jarang terjadi setelah penghentian steroid.<sup>8</sup>

## Penghambat IL-1

Antagonis reseptor IL-1 anakinra mendukung penggunaan *off-label* pada pasien yang resisten atau kontraindikasi terhadap NSAID, colchicine dan steroid. Canakinumab telah disetujui oleh *European Medical Agency*, setelah 2 uji coba RCT terhadap triamcinolone acetonide intramuskular. EULAR merekomendasikan untuk mempertimbangkan IL-1 blocker untuk pengelolaan serangan gout pada pasien dengan serangan yang sering dikontraindikasikan dengan NSAID, colchicine dan steroid (oral atau injeksi).<sup>8</sup>



**Gambar 2. Rekomendasi EULAR untuk penatalaksanaan flare pada pasien gout<sup>8</sup>**

## **II.5.2 Manajemen gout kronis dan pencegahan flare**

### **Perubahan pola makan dan gaya hidup**

Mengikuti demonstrasi epidemiologi pengaruh faktor gaya hidup ini terhadap risiko gout, EULAR dan ACR merekomendasikan penurunan berat badan pada pasien obesitas, menghindari bir (termasuk non-alkohol), alkohol, dan soda gula, pembatasan asupan daging dan makanan laut; dan peningkatan asupan produk susu skim, bersamaan dengan peningkatan aktivitas fisik. Modifikasi diet tampaknya kurang efektif dibandingkan ULT untuk mengontrol hiperurisemia. Namun, menggabungkan keduanya sangat berhasil dalam pengelolaan gout kronis. Selain itu, untuk memungkinkan pengurangan SUA moderat, perubahan gaya hidup, olahraga, dan yang terpenting penurunan berat badan adalah alat penting untuk mengontrol sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan asam urat. Modifikasi diet yang bertujuan untuk memperbaiki hipertensi atau sindrom metabolik telah terbukti menurunkan uricemia.<sup>8</sup>

### **Penghentian obat hiperurisemia**

Upaya harus dilakukan untuk menghentikan obat yang meningkatkan uricemia. Ini terutama terjadi pada obat antihipertensi. Diuretik thiazide dan loop meningkatkan uricemia dengan rata-rata masing-masing 0,65 dan 0,96 mg/dL. Beta-blocker, ARB non losartan dan ACE inhibitor juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko gout dan peningkatan uricemia. *Calcium channel inhibitor* dan losartan harus

diistimewakan. Pada gagal jantung, spironolakton, yang tidak berpengaruh pada asam urat dapat disarankan jika memungkinkan. Aspirin sedikit meningkatkan uricemia dan penggantian dengan clopidogrel dapat dipertimbangkan.<sup>8</sup>

Indikasi untuk ULT telah meningkat selama bertahun-tahun mengikuti kesadaran yang lebih baik dari efek samping potensial dari hiperurisemia pada sistem kardiovaskular dan gout yang sudah lama berhubungan dengan komorbiditas dan deposit MSU yang besar yang akan membuat pembubaran kristal lebih sulit. Menurut rekomendasi EULAR baru-baru ini, ULT diindikasikan pada gout parah atau jika dikaitkan dengan lithiasis asam urat secara tradisional, tetapi juga pada pasien dengan penyakit penyerta kardiovaskular atau ginjal, atau dengan uricemia tinggi ( $>8$  mg/dL) atau usia muda.<sup>8</sup>

### **Allopurinol**

Allopurinol adalah *xanthine oxidase inhibitor* oral, pertama kali diperkenalkan ke klinik pada tahun enam puluhan. Allopurinol adalah purin, yang dengan cepat diubah menjadi metabolit aktifnya, oxypurinol, oleh enzim xanthine oxidase. Akumulasi xantin jarang dilaporkan menyebabkan batu xantin urin yang dapat sepenuhnya dicegah dengan asupan cairan yang cukup. Selain menghambat xanthine oxidase, oxypurinol menghambat sintesis purin, suatu mekanisme yang memerlukan intervensi enzim hipoksantin guanin fosforibosil transferase dan fosforibosil pirofosfat sintetase dan tidak diamati bila enzim ini kekurangan. Ekskresi oxypurinol terutama melalui ginjal dan menurun dengan gagal ginjal dan meningkat dengan uricosurics.<sup>7</sup>

Efek penurun asam urat bergantung pada dosis. Di seluruh dunia, allopurinol diresepkan dengan dosis 300 mg/hari atau kurang pada lebih dari 90-95% pasien gout. Pada dosis harian 300 mg, allopurinol digunakan untuk membawa uricemia menjadi kurang dari 6 mg/ dL di hampir setiap pasien gout ketika obat ini pertama kali diluncurkan. studi terbaru menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil pasien yang menerima 300 mg/hari allopurinol mencapai target uricemia yang diinginkan. Ditingkatkan secara progresif setiap 2-4 minggu sampai uricemia yang ditargetkan tercapai, seperti yang direkomendasikan oleh EULAR.<sup>8</sup>

Dampak fungsi ginjal pada dosis allopurinol masih diperdebatkan. ACR tidak mengikuti pedoman tradisional, masih dilaksanakan oleh sebagian besar badan pengatur, yaitu untuk mengurangi dosis allopurinol maksimum sesuai dengan klirens kreatinin, tetapi merekomendasikan peningkatan allopurinol sampai target tercapai, tanpa batasan pada pasien CKD. Alasan untuk ini adalah bahwa penyesuaian allopurinol menurut klirens kreatinin jarang memungkinkan kontrol uricemia yang tepat pada pasien dengan gagal ginjal. EULAR merekomendasikan untuk tetap membatasi dosis allopurinol sesuai dengan klirens kreatinin dan menggunakan obat alternatif ketika gagal mencapai target uricemia.<sup>8</sup>

Setelah pemberian oral, allopurinol cepat diserap di saluran cerna bagian atas, mencapai konsentrasi plasma puncak dalam waktu sekitar 30 menit, dan memiliki waktu paruh plasma 2–3 jam. Metabolit aktif utama allopurinol adalah oxypurinol, diekskresikan dan sebagian diserap kembali di ginjal, memiliki mekanisme kerja yang

sama, waktu paruh plasma yang lebih panjang yaitu 14–30 jam, tetapi bioavailabilitas oral lebih rendah daripada prekursornya.<sup>8</sup>

Allopurinol adalah ULT lini pertama yang direkomendasikan untuk dipertimbangkan. Ini harus dimulai dengan dosis rendah (50-100mg setiap hari) dan dosis kemudian ditingkatkan secara bertahap 100mg kira-kira setiap 4 minggu sampai SUA target telah tercapai (dosis maksimal 900mg). Pada pasien dengan gangguan ginjal, peningkatan yang lebih kecil (50mg) harus digunakan dan dosis maksimum akan lebih rendah, tetapi kadar asam urat target harus sama.<sup>12</sup>

Pengobatan dengan allopurinol sebagai agen lini pertama yang lebih disukai, di atas semua ULT lainnya, sangat dianjurkan untuk semua pasien, termasuk pasien dengan CKD sedang hingga berat.<sup>13</sup>

### **Febuxostat**

Febuxostat adalah oral, sekali sehari, *non-purine xanthine oxidase inhibitor*, yang tersedia dalam bentuk tablet 40 dan 80 mg di Amerika Serikat dan tablet 80 dan 120 mg di Eropa. Pada dosis 80 dan 120 mg/ hari, dosis maksimum yang disetujui masing-masing di AS dan Eropa, febuxostat adalah ULT yang lebih manjur daripada allopurinol 300 mg/ hari. Studi kecil terbaru menunjukkan bahwa efikasi dan keamanan dipertahankan pada pasien dengan klirens kreatinin di bawah 30 mL/menit. Karena obat ini menghambat xanthine oxidase, febuxostat tidak boleh diresepkan bersama dengan azathioprine atau 6-mercaptopurine. Efek samping febuxostat termasuk reaksi

hipersensitivitas hati atau ginjal dan ruam kulit yang telah dilaporkan pada sekitar 5% pasien selama uji coba fase 3. Dalam studi fase 3, efek samping kardiovaskular dan mortalitas secara numerik meningkat pada pasien yang diobati dengan febuxostat dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan allopurinol. Hal ini menyebabkan badan Eropa merekomendasikan kehati-hatian dalam meresepkan febuxostat pada pasien dengan riwayat penyakit jantung dan meminta uji coba keamanan kardiovaskular pasca lisensi yang membandingkan febuxostat dengan allopurinol, yang hasilnya masih tertunda. Setelah pemberian oral, ia diserap sepenuhnya di saluran gastrointestinal bagian atas, mencapai konsentrasi plasma puncak dalam sekitar 1 jam, dengan waktu paruh plasma 1,5–16 jam.<sup>8</sup>

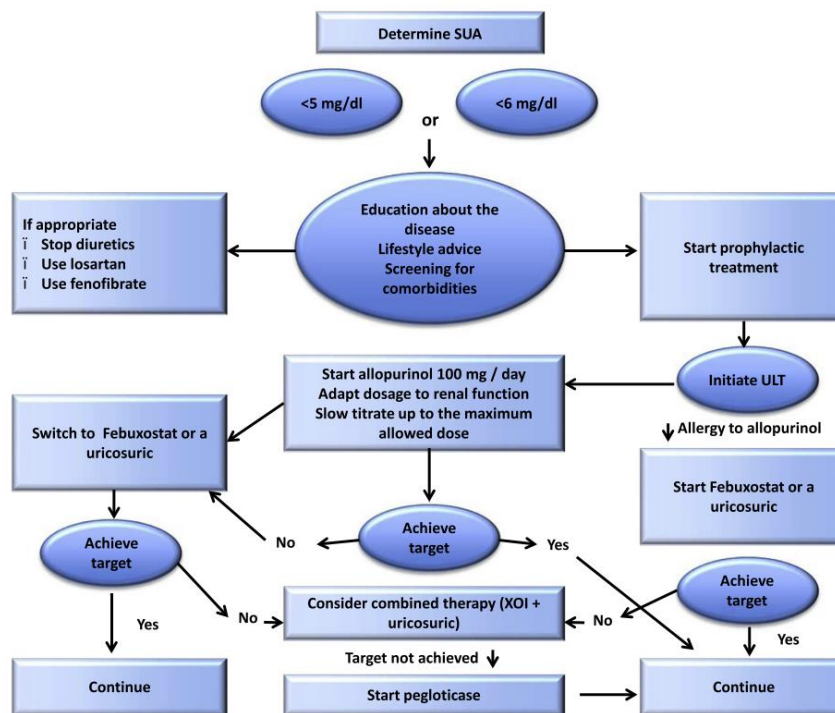
Febuxostat dapat digunakan sebagai *xanthine oksidase inhibitor* lini kedua alternatif untuk pasien yang allopurinolnya tidak dapat ditoleransi atau yang gangguan ginjalnya mencegah peningkatan dosis allopurinol yang cukup untuk mencapai target terapi. Mulailah dengan dosis 80 mg setiap hari dan, jika perlu, tingkatkan setelah 4 minggu menjadi 120 mg setiap hari, untuk mencapai target terapi.<sup>12</sup> Febuxostat ditemukan lebih efektif daripada allopurinol dalam mengurangi flare dan menurunkan serum urat, tetapi allopurinol ditemukan memiliki efek samping yang lebih sedikit.<sup>14</sup>

Pedoman *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) memiliki sejumlah perbedaan utama dalam rekomendasinya untuk pengelolaan gout dibandingkan dengan pedoman yang diterbitkan sebelumnya. Pertama, allopurinol atau febuxostat direkomendasikan sebagai pilihan ULT lini pertama pada penderita gout

tanpa riwayat penyakit kardiovaskular utama. Sementara pedoman yang ada dari EULAR dan ACR merekomendasikan febuxostat hanya sebagai ULT lini kedua, pedoman NICE mencakup pembaruan penilaian teknologi febuxostat 2008 untuk pengelolaan hiperurisemia pada orang dengan gout mencapai kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam efikasi klinis atau efektivitas biaya antara allopurinol dan febuxostat.<sup>15</sup>

### **Urikosurik**

Urikosurik menurunkan uricemia dengan meningkatkan *output* asam urat dalam urin. Oleh karena itu mereka memaparkan pasien pada risiko batu asam urat, yang lebih buruk pada awal pengobatan. Ketika uricemia telah menurun, uricuria dan risikonya menjadi lebih rendah, karena uricuria juga menurun. Urikosurik tidak boleh diberikan sebagai monoterapi pada pasien dengan riwayat batu asam urat atau hiperurikuria dan harus diminum dengan asupan air yang banyak. PH urin juga harus diperiksa dan dijaga di atas 6 untuk menurunkan konsentrasi asam urat dalam urin, yang mengatur risiko lithiasis. Kecuali untuk lesinurad, urikosurik dapat digunakan sendiri, mereka sekarang paling sering digunakan dalam kombinasi dengan *xantin oksidase inhibitor*, ketika gagal untuk mendapatkan target uricemia.<sup>8</sup>



**Gambar 3. Rekomendasi EULAR untuk penatalaksanaan hiperurisemia pada pasien gout<sup>8</sup>**

## II.6 GAMBARAN KADAR ASAM URAT SERUM PADA SERANGAN GOUT AKUT

Laporan sebelumnya telah menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan gout memiliki kadar urat serum dalam kisaran normal selama serangan gout akut. Pada penelitian lee et al, normouricemia ditemukan pada 12% sampai 63,3% pasien gout selama serangan gout akut. Selain itu, dilaporkan bahwa kadar urat serum menurun secara signifikan selama serangan gout akut dan hal ini terkait dengan proses inflamasi.

Namun, penelitian terbatas berfokus pada kondisi apa yang lebih sering diamati pada normouricemia selama serangan gout akut.<sup>2</sup>

Penelitian lee et al, pasien dengan normouricemia didapatkan lebih sering pada pasien pasca operasi. Sedangkan inisiasi hemodialisis, insufisiensi ginjal dan batu saluran kemih didapatkan lebih jarang. Selain itu, inflamasi, dengan demam, peningkatan jumlah sel darah putih dan kadar CRP lebih banyak diamati pada kelompok normouricemia dibandingkan pada kelompok hiperuricemia. Namun, kadar urat serum selama serangan gout akut tidak berhubungan dengan serangan gout berulang.<sup>2</sup>

Pembedahan telah diketahui menjadi faktor risiko serangan gout akut, terkait dengan kelaparan, katabolisme, atau dehidrasi. Menariknya, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kadar urat serum pasien dengan gout pasca operasi secara signifikan lebih rendah jika dibandingkan dengan kadar urat serum pra operasi. Selain itu, dalam penelitian kami, kadar serum urat pasien dengan serangan gout akut pasca operasi secara signifikan lebih rendah selama serangan gout akut dibandingkan sebelum serangan gout akut. Pengurangan urat serum menginduksi disolusi parsial tophi dan asam urat yang dilepaskan dapat mengaktifkan kaskade sitokin pro-inflamasi. Studi sebelumnya melaporkan perkembangan serangan gout akut setelah inisiasi dialisis. Dalam penelitian kami saat ini, normouricemia selama serangan akut lebih sering diamati pada pasien dengan inisiasi hemodialisis. Oleh karena itu, hal ini dapat

dijelaskan dengan penurunan kadar asam urat serum secara cepat melalui hemodialisis.<sup>2</sup>

Temuan kami menunjukkan bahwa aktivitas peradangan, yang dinilai dengan adanya demam dan peningkatan kadar CRP dan jumlah sel darah putih dalam darah atau cairan sendi, secara signifikan lebih tinggi pada kelompok normouricemia daripada kelompok hiperurisemia. Sebuah penelitian sebelumnya menemukan bahwa proses inflamasi dapat berperan dalam penurunan kadar asam urat serum selama serangan gout akut melalui ekskresi asam urat melalui urin. Telah dikemukakan bahwa sitokin proinflamasi dapat menginduksi pelepasan kortisol, yang memiliki efek urikosurik. Dalam penelitian ini, pasien dalam kelompok normouricemia memiliki kadar urat serum yang secara signifikan lebih rendah selama serangan gout akut dibandingkan dengan serum sebelumnya. Dengan demikian, kita dapat berspekulasi bahwa lebih banyak aktivitas inflamasi mendasari mekanisme yang bertanggung jawab untuk pengurangan kadar urat serum agar berada dalam kisaran normal.<sup>2</sup>

Kadar asam urat serum yang normal dapat ditemukan pada setidaknya 10% pasien dengan serangan gout akut; namun, beberapa penelitian menunjukkan proporsi yang mendekati 50% pasien. Jumlah asam urat yang normal selama serangan gout akut dapat dijelaskan dengan peningkatan ekskresi asam urat urin akibat pelepasan ACTH diikuti oleh stimulasi adrenal yang disebabkan oleh tekanan proses nyeri. Peradangan memainkan peran penting dalam serangan gout akut karena diyakini bahwa peningkatan kadar penanda peradangan (ESR, CRP), dan IL6 dan IL1 $\beta$  berkorelasi

langsung dengan menurunkan kadar asam urat serum.<sup>4</sup> Selama fase akut, kadar asam urat turun karena peningkatan ekskresi fraksional asam urat, sehingga kadar asam urat normal selama serangan akut.<sup>5</sup>

Pada individu dengan hiperurisemia, kristal monosodium urat berbentuk jarum sering terbentuk di dalam sendi atau urin, sehingga menimbulkan artritis gout atau batu ginjal. kristal MSU ini adalah instigator poten dalam pembentukan neutrophil extracellular trap (NET). Sedikit yang diketahui tentang mekanisme yang mencegah pembentukan kristal MSU dalam darah hiperurisemia, yang berpotensi menimbulkan konsekuensi merugikan bagi *host*.<sup>16</sup>

Tingkat insufisiensi ginjal yang secara signifikan lebih rendah diamati pada pasien dalam kelompok normouricemia dibandingkan pada kelompok hiperurisemia. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi perkembangan hiperurisemia pada penurunan fungsi ginjal. Ini termasuk penurunan pengiriman beban urat yang disaring ke tubulus ginjal dan peningkatan reabsorpsi dan atau penurunan sekresi asam urat tubular. Studi terbaru melaporkan bahwa transporter urat di tubulus proksimal ginjal bekerja pada reabsorpsi dan sekresi asam urat. Namun, pada pasien dengan gangguan ginjal, penanganan asam urat oleh transporter urat ginjal dapat dikompromikan dan transporter urat ekstrarenal dapat berperan lebih besar dalam menentukan kadar urat serum. Oleh karena itu, ekskresi urin urat dalam kondisi tertentu, seperti operasi dan peradangan, dapat terjadi lebih aktif dan efisien pada pasien dengan fungsi ginjal normal dibandingkan dengan insufisiensi ginjal selama serangan gout akut. Hipotesis

ini mungkin menjelaskan mengapa status normouricemia lebih kecil kemungkinannya terjadi pada pasien dengan insufisiensi ginjal.<sup>2</sup>