

4. Li-Ching Yu, Chi-Yin Hsu, Ching-Ying Yeh, Meei-shyuan Lee, Su-hua Huang, Ching-Lan Chen. A Case-control Study of The Association of Diet and Obesity with Gout in Taiwan. 2003.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hiperurisemia

1. Definisi

Hiperurisemia adalah hasil dari peningkatan produksi atau penurunan pengeluaran dari asam urat atau merupakan gabungan dari kedua proses tersebut, yang dimana konsentrasi serum urat > 420 $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dl) (Wortmann, 2006).

Normalnya asam urat dilarutkan dalam darah kemudian masuk melewati ginjal dan dikeluarkan bersama urin. Jika tubuh meningkatkan produksi asam urat atau jika ginjal tidak dapat mengeluarkan cukup asam urat dari tubuh, maka kadar asam urat dalam darah meningkat atau disebut juga hiperurisemia (Tjokorda, 2006; Carol & Richard Eustice, 2007).

Umumnya rata-rata kadar asam urat darah normal tertinggi adalah 7 mg/dl pada laki-laki dewasa, 6 mg/dl pada wanita premenopause, dan 5 mg/dl pada anak-anak. Jadi hiperurisemia adalah peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi kadar normal tertinggi (Yasir Qazi, 2007).

Batasan lain hiperurisemia adalah berdasarkan kelarutan urat dalam darah. Bila kadar urat dalam darah melebihi tingkat kelarutannya dalam darah, resiko untuk terjadinya gout dan batu saluran kemih akan meningkat. Secara garis besar, hiperurisemia terjadi karena produksi asam urat berlebih (overproduction), pengeluaran yang berkurang

(underexcretion) atau gabungan kedua mekanisme diatas (Yasir Qazi, 2007).

2. Epidemiologi

Frekuensi rata-rata prevalensi dari asymptomatic hyperurisemia di United States pada populasi umum sekitar 2-13 %. Pada penelitian yang dilakukan di Jepang, disimpulkan bahwa prevalensi hiperurisemia secara keseluruhan pada populasi penelitian meningkat selama 10 tahun follow-up. Dan juga setelah dibagi berdasarkan umur, prevalensi hiperurisemia meningkat pada kelompok umur lebih dari 65 tahun pada kedua kelompok umur. Untuk kelompok umur dibawah 65 tahun, pria memiliki prevalensi 4 kali lebih tinggi dari wanita, tapi bagi kelompok umur lebih dari 65 tahun perbedaan menjadi kecil yaitu 1:3 (female-to-male ratio) dengan gout dan /atau hiperurisemia (Yasir Qazi, 2007).

3. Etiologi dan Faktor Resiko

a. Etiologi

Penyebab hyperurisemia terbagi menjadi 3 kategori yaitu Penurunan ekskresi asam urat (*underexcretion*), produksi asam urat berlebih (*overproduction*), dan gabungan keduanya (*mix causes*) (Yasir Qazi, 2007).

1) Penurunan ekskresi

- Idiopathic

- Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: ini adalah kondisi autosomal dominan yang jarang, yang karakteristiknya insufisiensi ginjal yang progresif. Pasien ini memiliki fraksi ekskresi urat yang rendah (umumnya 4%).
- Insufisiensi Ginjal: gagal ginjal adalah salah satu dari banyak penyebab hyperurisemia. Pada gagal ginjal kronik kadar asam urat tidak akan meningkat jika clearance kreatinin jatuh dibawah 20mL/min, kecuali ada factor lain yang berpengaruh.
- Sindrom X: sindrom metabolic ini ditandai dengan hipertensi, obesitas, resistensi insulin, dyslipidemia dan hiperuricemia.
- Obat-obatan: Obat causative termasuk diuretic, salisilat dosis rendah, cyclosporine, pyrazinamide, ethambutol, levadopa, asam nicotinic, dan methoxyflurane.
- Hipertensi
- Preeklampsia dan eklampsia: peningkatan asam urat yang berhubungan dengan kondisi ini adalah kunci petunjuk diagnosis, karena kadar asam urat lebih rendah dari normal pada wanita hamil sehat.
- Hipotyroidism dan Hiperparatyroidism
- Sarcoidosis dan Asidosis
- Lead intoxication (kronik)

2) Peningkatan Produksi

- Idiopatik

- Defisiensi HGPRT (hypoxantin - guanine phosphoribosyl transferase) pada sindrom Lesch-Nyhan: merupakan kelainan bawaan terkait-X. HGPRT mengkatalisis konversi hipoxantin menjadi asam inosinic, dimana PRPP tersedia sebagai donor Phosphate. Defisiensi dari HGPRT ini menyebabkan akumulasi PRPP yang mempercepat biosintesis purin dengan hasil meningkatkan produksi asam urat.
- Defisiensi HGPRT partial (Kelley-Seegmiller syndrome): ini juga merupakan kelainan terkait-X. Pasien ini umumnya berkembang menjadi arthritis gout pada 2 atau 3 dekade hidupnya.
- Peningkatan aktivitas sintesis PRPP: ini adalah kelainan terkait_X yang jarang, dimana pasien membuat mutasi enzim sintesis PRPP yang meningkatkan aktivitasnya. Pasien ini berkembang menjadi gout sekitar umur 15-30 tahun dan memiliki insiden tinggi terhadap batu asam urat ginjal.
- Diet kaya purin: Diet berlebih pada daging, organ food, alcohol, dan tumbuhan polong dapat menyebabkan over produksi dari asam urat.
- Tumor lysis syndrome: sindrom ini mungkin menghasilkan komplikasi yang sangat serius dari hiperurisemia.
- Peningkatan pergantian asam nucleic: hal ini mungkin dapat diamati pada seseorang dengan anemia hemolytic dan

b. Faktor Resiko

Terdapat beberapa factor yang berhubungan dengan perkembangan hiperurisemia, yang dimana beberapa diantaranya dapat dikontrol dan beberapa diantaranya tidak dapat (Carol & Richard Eustice, 2007).

- Genetik: (sampai 18% seseorang dengan hiperurisemia dan gout memiliki riwayat keluarga yang berhubungan penyakitnya).
- Gender/ jenis kelamin: (gout dan hiperurisemia lebih sering terjadi pada pria dibandingkan pada wanita).
- Obesitas/overweight: (dapat mengarah pada peningkatan asam urat).
- Umur: (hiperurisemia dan gout lebih sering terjadi pada orang dewasa dibandingkan anak-anak).
- Konsumsi alcohol berlebihan
- Defek enzim-enzim tertentu
- Beberapa pengobatan (diuretic, aspirin pada dosis tertentu, niasin, cyclosporine, dan levodopa).

4. Patofisiologi

Asam urat dalam darah terpenuhi pada 6,4-6,8 mg/dl pada kondisi normal, dengan batas tertinggi kelarutannya 7 mg/dl. Asam urat disintesis terutama dihati, yang selanjutnya akan masuk kesirkulasi dan hanya sekitar 4% asam urat ini terikat protein, baik dengan albumin maupun *urate-*

binding globulin. Sebagian besar asam urat dalam sirkulasi, akan difiltrasi oleh glomerulus. Pada orang normal, 2/3 asam urat yang diproduksi setiap hari akan diekskresi oleh ginjal dan dikeluarkan oleh urin sekitar 8-12%, 1/3 akan dikeluarkan melalui saluran cerna dan sekitar 1% diekskresikan melalui keringat (Carol & Richard Eustice, 2007; Wortmann, 2006).

Hyperurisemia dapat terjadi akibat dari penurunan ekskresi asam urat (*underexcretion*), produksi asam urat berlebih (*overproduction*), dan gabungan keduanya (*mix causes*) (Carol & Richard Eustice, 2007; Wortmann, 2006).

Penurunan pengeluaran asam urat terhitung sebagai penyebab tersering dari hiperurisemia. Asam urat diatur oleh ginjal yang meliputi filtrasi di glomerulus, reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi pasca sekresi. Maka dari itu peningkatan sekresi asam urat dapat berupa hasil dari penurunan filtrasi di glomerulus, penurunan sekresi di tubulus, atau pertukaran reabsorpsi di tubulus. Oleh karena penurunan filtrasi urat mungkin tidak menyebabkan hiperurisemia primer, tetapi hal tersebut dapat memberikan kontribusi pada insufisiensi ginjal hiperurisemia. Sedangkan, penurunan sekresi di tubulus dapat terjadi pada pasien dengan asidosis (contohnya: diabetes ketoasidosis dan intoksikasi salisilat) (Carol & Richard Eustice, 2007; Wortmann, 2006).

Produksi berlebihan dari asam urat terhitung pada sebagian kecil kasus pasien dengan hiperurisemia. Penyebab dari hiperurisemia dalam peningkatan produksi tersebut, mungkin karena adanya factor dalam tubuh

(endogenous) seperti, peningkatan pembongkaran nukleotid purin atau factor dari luar tubuh (exogenous) seperti, diet tinggi purin. Percepatan degradasi purin dapat berupa hasil dari proliferasi sel yang cepat (krisis blast pada leukemia) atau dari sel mati (rhabdomyolisis, terapi sitotoksik). Glikogenoses tipe III, IV, dan VII dapat menjadi hiperurisemia akibat dari degradasi berlebihan dari ATP otot skelet yang selanjutnya akan mengalami konversi menjadi asam urat (Carol & Richard Eustice, 2007; Wortmann, 2006).

Gabungan mekanisme diatas dapat juga menyebabkan hiperurisemia. Salah satunya adalah mengkonsumsi alcohol yang tinggi/berlebihan karena, dapat mempercepat degradasi ATP hepar menjadi AMP yang selanjutnya meningkatkan produksi asam urat (Carol & Richard Eustice, 2007; Wortmann, 2006).

5. Komplikasi

Hiperurisemia merupakan penyakit yang cukup mengawatirkan, sehingga dapat menyebabkan resiko dari sejumlah penyakit sebagai berikut (Wortmann, 2006):

- Penyakit Gout
- Nephropathy asam urat akut
- Nephrolithiasis asam urat
- Chronic renal insufficiency

B. Obesitas

1. Definisi

Obesitas adalah keadaan patologis dengan terdapatnya penimbunan lemak yang berlebihan daripada yang diperlukan untuk fungsi tubuh (Arif M, dkk., 2000).

Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh beberapa faktor biologis spesifik. Faktor genetik diketahui sangat berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini. Secara fisiologis, obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adipose sehingga dapat mengganggu kesehatan (Sugondo, 2006).

Rata-rata wanita memiliki lemak tubuh yang lebih banyak dibandingkan pria. Perbandingan yang normal antara lemak tubuh dengan berat badan adalah sekitar 25-30% pada wanita dan 18-23% pada pria. Wanita dengan lemak tubuh lebih dari 30% dan pria dengan lemak tubuh lebih dari 25% dianggap mengalami obesitas (*Wikipedia Indonesia*, 2008).

2. Klasifikasi

Klasifikasi Berat badan dan Obesitas pada orang dewasa berdasarkan IMT (Indeks Masa Tubuh) (BB/TB^2) menurut WHO (Sugondo, 2006):

- Berat Badan kurang : $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Kisaran normal : $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$

- Berat Badan lebih : $>25,0 \text{ kg/m}^2$
- Pre-Obesitas : $25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesitas tingkat 1 : $30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesitas tingkat 2 : $35,0-39,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesitas tingkat 3 : $>40,0 \text{ kg/m}^2$

Klasifikasi Obesitas menurut wikipedi digolongkan menjadi 3 kelompok

(*Wikipedi Indonesia, 2008*):

- Obesitas ringan : kelebihan berat badan 20-40% dari nilai tengah kisaran berat badan.
- Obesitas sedang : kelebihan berat badan 41-100% dari nilai tengah kisaran berat badan.
- Obesitas berat : kelebihan berat badan $>100\%$ dari nilai tengah kisaran berat badan.

3. Epidemiologi

Saat ini diperkirakan jumlah orang diseluruh dunia dengan IMT 30kg/m^2 melebihi 250 juta orang, yaitu sekitar 7% dari populasi orang dewasa di dunia. Bila kita mempertimbangkan masing-masing Negara, kisaran precalensi obesitas meliputi hampir semua spectrum, dari $< 5\%$ di China, Jepang, dan Negara-negara Afrika tertentu sampai lebih dari 75% didaerah urban Samoa (Sugondo, 2006).

Prevalensi obesitas berhubungan dengan urbanisasi dan mudahnya mendapatkan makanan serta banyaknya jumlah makanan yang tersedia.

Penelitian epidemiologi yang dilakukan di daerah kota, Jakarta Utara, pada tahun 1982, mendapatkan prevalensi obesitas sebesar 4,2%; di daerah Kayu Putih, Jakarta Pusat, sepuluh tahun kemudian (1992), yaitu sudah mencapai 17,11%, dimana ditemukan prevalensi obesitas pada laki-laki dan perempuan masing-masing 10,9% dan 24,1%. Pada populasi obesitas ini, dislipidemia terdapat pada 19% laki-laki dan 10,8% perempuan, dan hipertrigliseridemia pada 16,6% laki-laki (Sugondo, 2006).

4. Etiologi dan Patogenesis

Secara ilmiah, obesitas terjadi akibat mengkonsumsi kalori lebih banyak dari yang diperlukan oleh tubuh. Penyebab terjadinya ketidakseimbangan antara asupan dan pembakaran kalori itu melibatkan beberapa faktor: (*Wikipedi Indonesia*, 2008)

- Faktor genetik. Obesitas cenderung diturunkan, sehingga diduga memiliki penyebab genetik. Tetapi anggota keluarga tidak hanya berbagi gen, tetapi juga makanan dan kebiasaan gaya hidup, yang bisa mendorong terjadinya obesitas. Seringkali sulit untuk memisahkan faktor gaya hidup dengan faktor genetik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rata-rata faktor genetik memberikan pengaruh sebesar 33% terhadap berat badan seseorang.
- Faktor lingkungan. Gen merupakan faktor yang penting dalam berbagai kasus obesitas, tetapi lingkungan seseorang juga memegang peranan yang cukup berarti. Lingkungan ini termasuk perilaku/pola

gaya hidup (misalnya apa yang dimakan dan berapa kali seseorang makan serta bagaimana aktivitasnya). Seseorang tentu saja tidak dapat mengubah pola genetiknya, tetapi dia dapat mengubah pola makan dan aktivitasnya.

- Faktor psikis. Apa yang ada di dalam pikiran seseorang bisa mempengaruhi kebiasaan makannya. Banyak orang yang memberikan reaksi terhadap emosinya dengan makan. Salah satu bentuk gangguan emosi adalah persepsi diri yang negatif. Gangguan ini merupakan masalah yang serius pada banyak wanita muda yang menderita obesitas, dan bisa menimbulkan kesadaran yang berlebihan tentang kegemukannya serta rasa tidak nyaman dalam pergaulan social.

Ada dua pola makan abnormal yang bisa menjadi penyebab obesitas yaitu makan dalam jumlah sangat banyak (binge) dan makan di malam hari (sindroma makan pada malam hari). Kedua pola makan ini biasanya dipicu oleh stres dan kekecewaan. Binge mirip dengan bulimia nervosa, dimana seseorang makan dalam jumlah sangat banyak, bedanya pada binge hal ini tidak diikuti dengan memuntahkan kembali apa yang telah dimakan. Sebagai akibatnya kalori yang dikonsumsi sangat banyak. Pada sindroma makan pada malam hari, adalah berkurangnya nafsu makan di pagi hari dan diikuti dengan makan yang berlebihan, agitasi dan insomnia pada malam hari.

- Faktor kesehatan. Beberapa penyakit bisa menyebabkan obesitas, diantaranya:

- Hipotiroidisme
- Sindroma Cushing
- Sindroma Prader-Willi
- Beberapa kelainan saraf yang bisa menyebabkan seseorang banyak makan.
- Obat-obatan.
Obat-obat tertentu (misalnya steroid dan beberapa anti-depresi) bisa menyebabkan penambahan berat badan.
- Faktor perkembangan. Penambahan ukuran atau jumlah sel-sel lemak (atau keduanya) menyebabkan bertambahnya jumlah lemak yang disimpan dalam tubuh. Penderita obesitas, terutama yang menjadi gemuk pada masa kanak-kanak, bisa memiliki sel lemak sampai 5 kali lebih banyak dibandingkan dengan orang yang berat badannya normal. Jumlah sel-sel lemak tidak dapat dikurangi, karena itu penurunan berat badan hanya dapat dilakukan dengan cara mengurangi jumlah lemak di dalam setiap sel.
- Aktivitas fisik. Kurangnya aktivitas fisik kemungkinan merupakan salah satu penyebab utama dari meningkatnya angka kejadian obesitas di tengah masyarakat yang makmur. Orang-orang yang tidak aktif memerlukan lebih sedikit kalori. Seseorang yang cenderung mengkonsumsi makanan kaya lemak dan tidak melakukan aktivitas fisik yang seimbang, akan mengalami obesitas.

5. Manifestasi Klinis

Penimbunan lemak yang berlebihan dibawah diafragma dan di dalam dinding dada bisa menekan paru-paru, sehingga timbul gangguan pernafasan dan sesak nafas, meskipun penderita hanya melakukan aktivitas yang ringan. Gangguan pernafasan bisa terjadi pada saat tidur dan menyebabkan terhentinya pernafasan untuk sementara waktu (tidur apneu), sehingga pada siang hari penderita sering merasa ngantuk (*Wikipedi Indonesia, 2008*).

Obesitas bisa menyebabkan berbagai masalah ortopedik, termasuk nyeri punggung bawah dan memperburuk osteoarthritis (terutama di daerah pinggul, lutut dan pergelangan kaki). Juga kadang sering ditemukan kelainan kulit. Seseorang yang menderita obesitas memiliki permukaan tubuh yang relatif lebih sempit dibandingkan dengan berat badannya, sehingga panas tubuh tidak dapat dibuang secara efisien dan mengeluarkan keringat yang lebih banyak. Sering ditemukan edema (pembengkakan akibat penimbunan sejumlah cairan) di daerah tungkai dan pergelangan kaki (*Wikipedi Indonesia, 2008*).

Obesitas pada anak-anak, terlihat sangat gemuk dan umumnya lebih tinggi daripada anak normal seumur. Sering terlihat dagu yang berganda (double chin). Buah dada seolah-olah berkembang. Perut membuncit dan dinding perut berlipat-lipat. Kedua tungkai umumnya berbentuk X dengan kedua pangkal paha dalam saling menempel menyebabkan laserasi dan ulserasi yang dapat menimbulkan bau yang

kurang sedap. Pada anak laki-laki, penisnya terlihat kecil karena sebagian organ tersembunyi dalam jaringan lemak pubis (Arif M, dkk., 2000).

6. Komplikasi

Obesitas bukan hanya tidak enak dipandang mata tetapi merupakan dilema kesehatan yang mengerikan. Obesitas secara langsung berbahaya bagi kesehatan seseorang. Obesitas meningkatkan resiko terjadinya sejumlah penyakit menahun seperti: (*Wikipedi Indonesia, 2008*)

- Diabetes tipe 2 (timbul pada masa dewasa)
- Tekanan darah tinggi (hipertensi)
- Stroke
- Serangan jantung (infark miokardium)
- Gagal jantung
- Kanker (jenis kanker tertentu, misalnya kanker prostat dan kanker usus besar)
- Batu kandung empedu dan batu kandung kemih
- Gout dan artritis gout
- Osteoarthritis
- Tidur apneu (kegagalan untuk bernafas secara normal ketika sedang tidur, menyebabkan berkurangnya kadar oksigen dalam darah)
- Sindroma Pickwickian (obesitas disertai wajah kemerahan, underventilasi dan ngantuk).

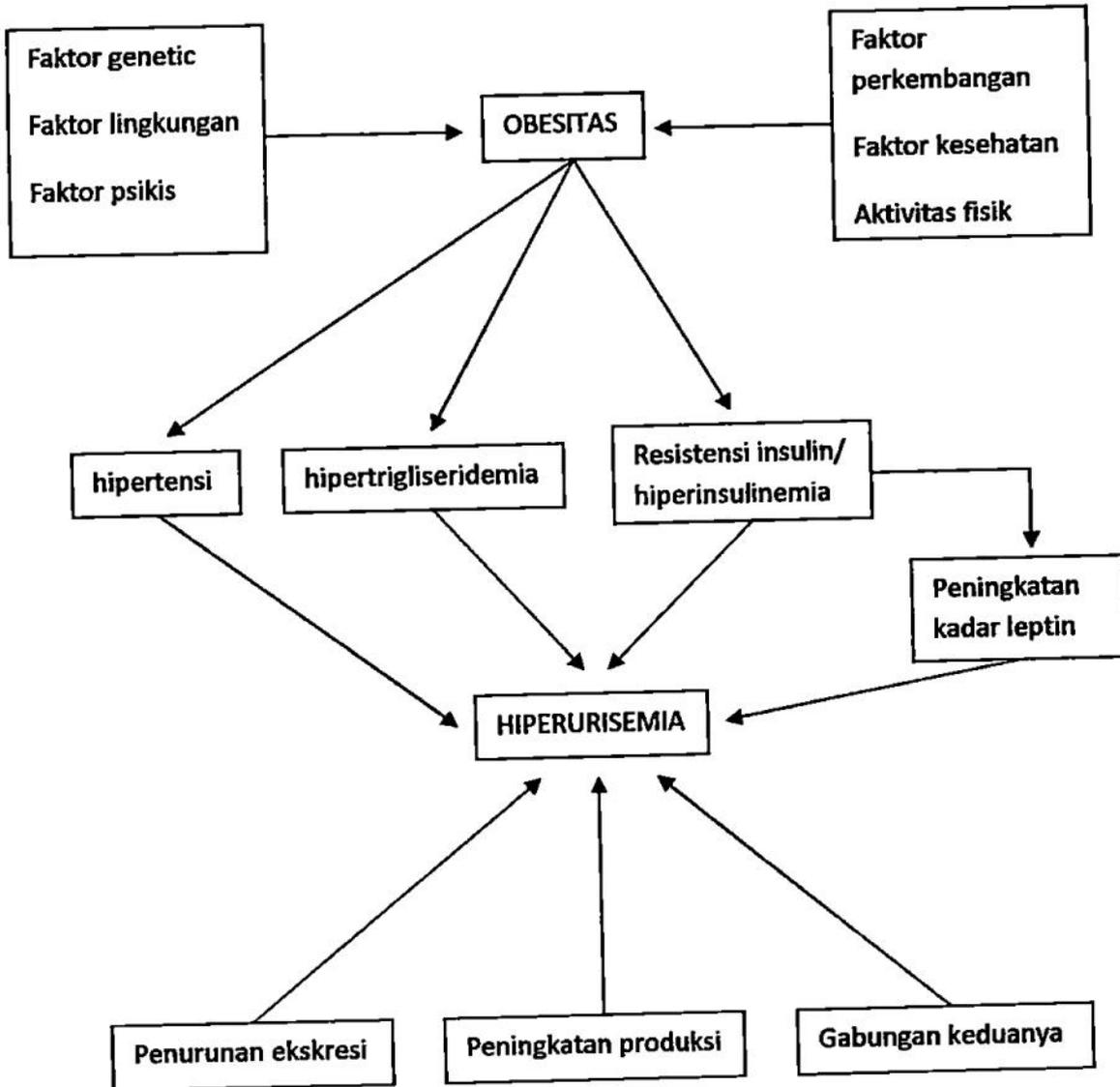
C. Korelasi antara Obesitas dengan Hiperurisemia

Obesitas sering berkaitan dengan sindroma metabolic atau sindroma resistensi insulin, dimana pada sindroma resistensi insulin terjadi gangguan oksidasi fosforilasi sehingga akan meningkatkan konsentrasi adenosine. Peningkatan adenosine akan mengakibatkan retensi natrium, urat dan air (Choi HK, dkk., 2005; Wortmann, 2006).

Diperkirakan, bahwa peningkatan adenosine jangka panjang akan mengakibatkan peningkatan produksi asam urat. jadi, obesitas memiliki beberapa efek pada metabolisme urat, yaitu penurunan bersihan asam urat melalui ginjal dan peningkatan produksi asam urat endogen (Choi HK, dkk., 2005).

Beberapa peneliti menemukan adanya kemungkinan peranan leptin pada kaitannya antara obesitas, resistensi insulin/ hiperinsulinemia dan hiperurisemia, yang diduga berpengaruh pada reabsorpsinya di ginjal (Choi HK, dkk., 2005; Wortmann, 2006; Hayden & Tyagi, 2004).

KERANGKA KONSEP



HIPOTESIS

1. Terdapat korelasi antara Indeks Masa Tubuh dengan kadar asam urat dalam darah.
2. Terdapat perbedaan yang signifikan kadar asam urat dalam darah antara kelompok obesitas dan kelompok non obesitas.
3. Terdapat perbedaan yang signifikan proporsi hiperurisemia antara kelompok obesitas dengan kelompok non obesitas.