

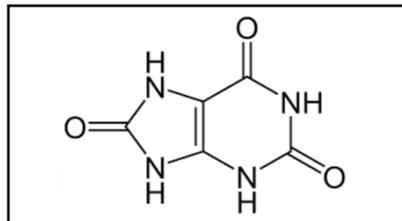
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Asam Urat

##### 1. Pengertian asam urat

Asam urat merupakan senyawa organik heterosiklik  $C_5H_4N_4O_3$  (7,9-dihidro-1H-purin-2,6,8(3H)-trion) dengan berat molekul 168 Da dihasilkan dari pemecahan metabolik nukleotida purin (adenin dan guanin) (El Ridi & Tallima, 2017).



Gambar II. 1 Rumus Senyawa Asam Urat (El Ridi & Tallima, 2017).

Asam urat dihasilkan secara alami didalam tubuh (endogen), terutama di hati dan jaringan lainnya seperti otot, ginjal, dan endotelium vaskular. Sebagian besar asam urat eksogen berasal dari makanan yang mengandung protein hewani, kemudian mengalami degradasi asam nukleat adenin dan guanin menjadi asam urat (El Ridi & Tallima, 2017).

Asam urat adalah hasil dari metabolisme normal tubuh yang seharusnya tidak melebihi kadar normal. Setiap orang memiliki asam urat dalam tubuhnya karena produksinya terkait dengan metabolisme normal. Namun, tingginya kadar asam urat dapat dipicu oleh faktor makanan dan senyawa lain yang mengandung purin. Kadar normal asam urat dalam darah manusia adalah 1,5 hingga 6,0 mg/dl pada wanita dan 2,5

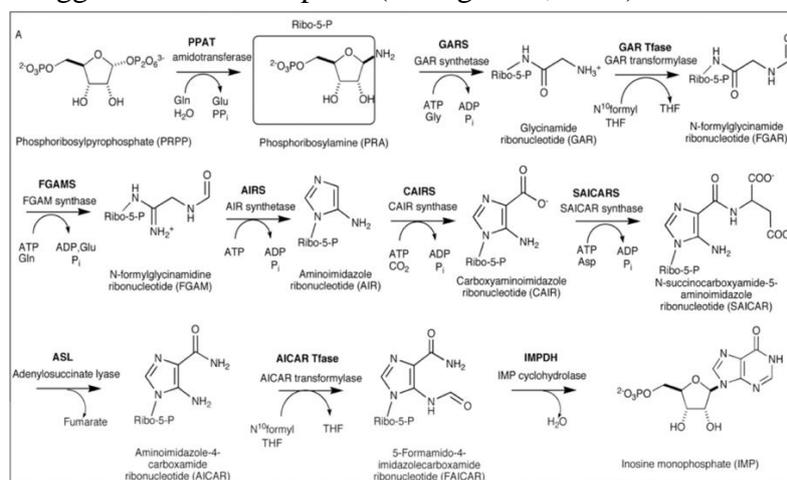
hingga 7,0 mg/dl pada pria. Jika kadar asam urat melebihi 6,8 mg/dl, kristal asam urat dapat terbentuk sebagai monosodium urat (MSU) (Amiruddin *et al.*, 2019)

## 2. Fungsi asam urat

Sebagian besar asam urat dalam serum mengalami filtrasi bebas di glomerulus ginjal, dan sekitar 90% asam urat yang difiltrasi akan diserap kembali, kondisi ini menunjukkan bahwa asam urat memiliki peran fisiologis yang penting. Lebih dari setengah kapasitas antioksidan dalam plasma darah manusia berasal dari asam urat. Peningkatan kadar asam urat mudah terdeteksi dalam sitosol sel manusia dan mamalia, terutama di hati, sel endotel vaskular, dan di sekresi hidung manusia (El Ridi & Tallima, 2017).

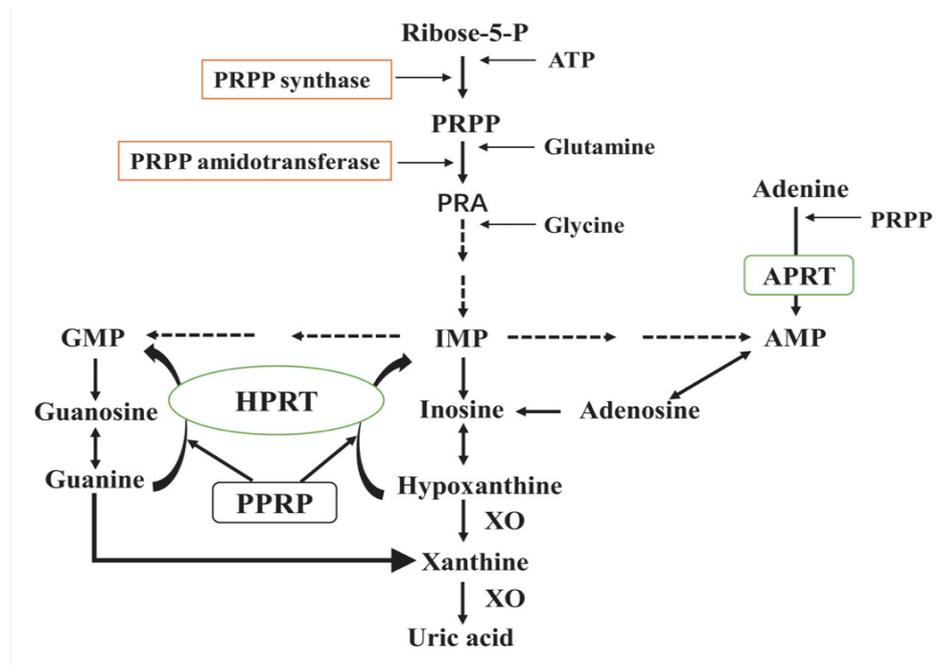
## 3. Metabolisme asam urat

Asam urat disintesis melalui dua jalur yaitu sintesis *de novo* yang menghasilkan purin dan jalur penyelamatan (*salvage pathway*) yang menggunakan kembali purin (Huang *et al.*, 2020).



Gambar II. 2 Metabolisme Asam Urat (Huang *et al.*, 2020)

Biosintesis purin secara de novo adalah jalur yang membentuk inosine monophosphate (IMP) dari 5-phosphoribosyl- $\alpha$ -1-pyrophosphate (PRPP) dan glutamin dengan bantuan beberapa kofaktor dan empat hingga enam molekul ATP. Phosphoribosylpyrophosphatase (PRPP) yang dihasilkan dari jalur glikolisis dan pentosa fosfat berfungsi sebagai substrat untuk sintesa purin de novo. Jalur de novo terdiri dari 10 reaksi yang memiliki enam enzim yang diidentifikasi berperan langsung, karena mampu mengkatalisasi lebih dari satu reaksi. Misalnya, trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3 (trifGART) mengkatalisasi tiga langkah, yaitu konversi 5-phosphoribosylamine (PRA) menjadi glycinamide ribonucleotide (GAR), dari GAR menjadi N-formylglycinamide ribonucleotide (FGAR), dan N-formylglycinamide ribonucleotide (FGAM) menjadi aminoimidazole ribonucleotide (AIR). Dua enzim lainnya, protein multifungsi ADE2 (PAICS) dan protein biosintesis purin bifungsional PURH (ATIC), mengkatalisasi dua langkah. Sisa tiga enzim, yaitu PRPP amidotransferase (PPAT), FGAM synthetase (FGAMS), dan adenylosuccinate lyase (ADSL) diidentifikasi sebagai enzim monofungsional yang hanya mengkatalis satu reaksi selama sintesis purin de novo. Setelah reaksi 10 langkah hasil akhir dari jalur de novo yaitu IMP (Huang *et al.*, 2020).



Gambar II. 3 Jalur penyelamatan (salvage pathway) metabolisme purin (xinghong wu *et al.*, 2023)

Jalur penyelamatan (salvage pathway) menyediakan sumber nukleotida purin dengan mendaur ulang basa yang terdegradasi. Dalam proses ini, AMP dapat dihasilkan dari adenin, reaksi ini dikatalisis oleh adenin fosforibosiltransferase (APRT). Nukleotida protein lainnya seperti inosine monophosphate (IMP), dan guanosis monophosphate (GMP) masing-masing dapat diproduksi dari hipoksantin dan guanin, proses ini dikatalisis oleh hipoksantin-guanin fosforibosiltransferase (HPRT) (Huang *et al.*, 2020).

Inosine monophosphat (IMP) adalah nukleotida purin awal yang terbentuk dari glisin dan mengandung hipoksantin sebagai basa purin. IMP berfungsi sebagai titik percabangan dalam sintesis nukleotida adenin dan guanin. AMP terbentuk dari IMP melalui penambahan gugus amino aspartat ke cincin purin pada karbon enam, dan reaksi ini memerlukan GTP. GMP terbentuk dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari glutamin ke

karbon dua dalam cincin purin, dan reaksi ini membutuhkan ATP. AMP dapat mengalami deaminasi menjadi inosin, sementara IMP dan GMP dapat mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanosin. Hipoksantin terbentuk dari IMP melalui defosforilasi, sedangkan xantin terbentuk melalui deaminasi guanin. Xantin kemudian diubah menjadi asam urat melalui aksi xanthine oxidase (Amalina, 2015).

#### **4. Faktor yang mempengaruhi asam urat**

Faktor risiko yang memengaruhi kadar asam urat dibagi menjadi dua faktor, yaitu faktor yang tidak dapat dikendalikan dan faktor yang dapat dikendalikan (Syarifah, 2018).

##### **1. Faktor yang tidak dapat dikendalikan**

###### **a. Jenis kelamin**

Berdasarkan jenis kelamin, faktor pria dan wanita berbeda karena kondisi fisiologis tubuh. Pada wanita yang sehat dalam masa premenopause, konsentrasi asam urat cenderung lebih rendah dibandingkan dengan pria. Namun, pada wanita yang mengalami fase postmenopause, konsentrasi asam urat akan meningkat dibandingkan dengan fase menopause. Hal ini disebabkan oleh penurunan kadar estrogen pada wanita postmenopause, yang berperan dalam peningkatan ekskresi asam urat melalui urin (Karwur & Pujiastuti, 2017; Mulyasari & Dienny, 2015).

b. Usia

Hiperurisemia dapat terjadi pada semua kelompok usia, namun peningkatan ini cenderung lebih sering terjadi pada pria yang berusia diatas 30 tahun dan wanita yang berusia diatas 50 tahun, pada usia tersebut, wanita telah mengalami masa menopause yang ditandai dengan penurunan produksi hormon esterogen. Pada lansia terjadi proses degeneratif yang menyebabkan penurunan jumlah sel dan terjadi gangguan fungsi ginjal, yang dapat menghambat ekskresi asam urat dan akhirnya menyebabkan hiperurisemia (Arsa, 2021).

c. Genetik

Asam urat yang timbul karena faktor genetik disebut asam urat primer. Kondisi ini muncul karena kekurangan enzim hipoksantinguanin fosforibosil transferase, yang mengakibatkan peningkatan sintesis purin. Peningkatan sintesis purin terjadi karena basa purin bebas tidak lagi diubah menjadi nukleotida. Jenis asam urat ini diturunkan melalui gen resesif terkait-X dan dikenal sebagai sindrom Lesch-Nyhan. Hal ini menyebabkan peningkatan senyawa seperti laktat atau trigliserida dalam tubuh yang bersaing dengan asam urat dalam proses pengeluarannya oleh ginjal (Jaliana *et al.*, 2018)

## 2. Faktor yang dapat dikendalikan

### a. Asupan tinggi purin

Asam urat merupakan hasil dari pemecahan purin. Purin dapat ditemukan dalam makanan dalam bentuk asam nukleat yang terdapat dalam nukleoprotein. Ketika mengonsumsi makanan yang mengandung purin, enzim pencernaan di usus akan melepaskan asam nukleat dari nukleoprotein tersebut. Selanjutnya, asam nukleat tersebut akan dipecah lebih lanjut menjadi purin dan pirimidin. Purin akan mengalami oksidasi dan berubah menjadi asam urat. Oleh karena itu, mengonsumsi makanan yang mengandung tinggi purin dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam tubuh (Artini & Yanti, 2019).

Tabel II. 1 Kandungan Purin dalam Makanan

Kandungan purin	Makanan
Tinggi purin (150 -1000mg/100g)	Daging angsa, daging dara, jeroan, otak, telur ikan, minuman beralkohol, ragi, ikan sarden dan makanan yang diawetkan.
Sedang purin (50 – 100 mg/100 g)	Ikan bawal, teri, tongkol, tenggiri, daging sapi, daging ayam, kerrang, asparagus, jamur, bayam, kacang-kacangan, kembang kol, bayam, buncis, kapri, tahu, tempe.
Rendah purin (0-100 mg/100 g)	Sereal, sayuran dan buah segar kecuali yang berada di golongan tinggi dan sedang.

Sumber : (Barangmanise et al., 2018.)

### b. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang berkontribusi pada peningkatan kadar asam urat. Mayoritas

individu yang memiliki asam urat tinggi merupakan individu yang mengalami kegemukan. Suatu penelitian menunjukkan bahwa orang yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit asam urat. Meskipun tidak selalu terjadi, banyak penelitian yang mengaitkan kelebihan berat badan dengan konsumsi protein yang berlebihan. Data dari penelitian menunjukkan bahwa penyakit asam urat lebih sering ditemukan pada individu yang memiliki kelebihan berat badan dan kadar kolesterol darah yang tinggi dibandingkan dengan orang yang tidak mengalami kondisi tersebut. Obesitas dapat memicu peningkatan kadar asam urat melalui pola makan yang tidak seimbang. Konsumsi protein, lemak, dan karbohidrat yang tidak seimbang dapat menyebabkan penumpukan asam urat atau protein purin yang melebihi kadar normal (Noviyanti, 2015)

c. Konsumsi alkohol berlebih

Salah satu sumber purin adalah alkohol. Dalam alkohol, terdapat etanol yang dapat meningkatkan produksi nukleotida dan asam urat dengan mengubah ATP menjadi adenosine monofosfat yang merupakan prekursor asam urat. Konsumsi alkohol juga dapat mengganggu ekskresi asam urat melalui mekanisme inhibisi kompetitif, dimana alkohol menghambat ekskresi asam urat melalui tubulus proksimal dengan menghambat transportasi oleh asam laktat (Bawiling & Kumayas, 2017).

d. Obat-obatan

Penurunan ekskresi asam urat

Meningkatnya kadar asam urat dalam tubuh bisa diakibatkan oleh penurunan ekskresi asam urat di ginjal. banyak obat yang bisa menurunkan ekskresi asam urat (Moriwaki, 2014).

a) Diuretik

Penggunaan diuretik dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi asam urat dalam serum dengan cara mengurangi volume plasma yang bersirkulasi. Diuretik mengurangi ekskresi asam urat dengan meningkatkan reabsorpsi asam urat dan mengurangi pengeluaran asam urat melalui proses ekskresi (Moriwaki, 2014).

b) Pirazinamid

Pirazinamid adalah obat yang diberikan kepada individu yang menderita tuberculosis paru. Pirazinamid bekerja sebagai agen-tubulus dengan mengurangi sekresi asam urat di ginjal. Hal ini dicapai melalui aktivasi transport pertukaran asam urat dengan asam pirazinekarboksilat, yang merupakan metabolit pirazinamid, melalui tranaporte asam urat URAT1 (Moriwaki, 2014).

c) Cyclosporine

Siklosporin A digunakan sebagai imunosupresan untuk pengelolaan transplantasi organ dan berbagai penyakit

autoimun. Siklosporin A meningkatkan kadar asam urat serum akibat kerusakan ginjal dan/atau penurunan ekskresi asam urat (Moriwaki, 2014).

#### Peningkatan produksi asam urat

Asam urat diproduksi oleh dekomposisi dan katabolisme nuklotida purin dan konsumsi eksternal. Ini diproduksi secara endogen oleh degradasi ATP atau peningkatan tingkat pergantian kematian sel. Pengurangan ATP dan peningkatan kadar AMP dan IMP yang dihasilkan dapat memicu aktivasi degradasi nukleotida purin. Obat-obat tertentu seperti fruktosa, xylitol, dan teofilin bisa mengakibatkan peningkatan kadar asam urat dalam darah dengan mempercepat degradasi nukleotida purin, sementara agen sitotoksik tertentu meningkatkan produksi asam urat dengan meningkatkan laju pergantian kematian sel (Moriwaki, 2014).

##### a) Fruktosa

Fruktosa banyak digunakan secara intravena sebagai nutrisi karbohidrat. Infus fruktosa diindikasikan pada pasien yang membutuhkan penggantian cairan dan pemberian kalori. Fruktosa dimetabolisme menjadi fruktosa-1-fosfat oleh fruktokinase dan peningkatan aktivitas deaminase AMP yang ditekan oleh fosfat, akibatnya degradasi adenin nukleotida dipercepat, sehingga meningkatkan sintesis asam urat. Fruktosa juga dapat

menghambat ekskresi asam urat dengan bersaing dengan asam urat untuk akses ke protein transport GLUT 9 (Moriwaki, 2014).

b) Xylitol

Injeksi xylitol diindikasikan sebagai pengganti gula pada penderita diabetes. Mekanisme dari xylitol yaitu xylitol dioksidasi menjadi D-xylulose oleh NAD-xylitol dehydrogenase, yang menyebabkan rasio NADH/NAD meningkat. Langkah selanjutnya adalah fosforilasi D-xilulosa menjadi D-xilulosa-5-fosfat oleh D-xilulosakinase, menyebabkan konsumsi ATP dan fosfat anorganik. Akibatnya, degradasi adenin nukleotida dipercepat dan menghasilkan penumpukan kadar asam urat (Moriwaki, 2014).

c) Teofilin

Teofilin digunakan untuk penyakit pernapasan seperti asam bronkial dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) untuk mencegah dan mengobati gejala termasuk mengi, sesak napas, dan sesak dada. teofilin meningkatkan konsentrasi plasma basa purin (asam urat, hipoksantin, dan xantin) tanpa menurunkan ekskresi basa purin dalam urin (Moriwaki, 2014).

## 5. Cara mengukur asam urat

a. Chemistry analyzer

Dalam melakukan pengukuran kadar asam urat, terdapat beberapa metode pemeriksaan yang dapat digunakan yaitu salah

satunya menggunakan metode spektrofotometer dengan menggunakan alat chemistry analyzer. Metode ini bekerja dengan cara menyerap cahaya pada panjang gelombang tertentu oleh sampel yang diperiksa. Metode ini dijadikan sebagai gold standard dalam pengukuran kadar asam urat. Dalam pemeriksaan ini, sampel yang digunakan adalah serum. Chemistry analyzer adalah alat laboratorium yang canggih, dirancang untuk memberikan hasil yang akurat dengan waktu singkat, serta dapat mengolah banyak sampel sekaligus. Meskipun metode ini sangat akurat dan dapat diandalkan, namun perawatannya kompleks dan penggunaannya memerlukan keahlian khusus serta waktu yang lebih lama (Yulianti, 2021).

b. Point of Care Testing (POCT)

Metode pemeriksaan kadar asam urat menggunakan strip dengan menggunakan point of Care Testing (POCT) merupakan metode yang lebih praktis. Metode ini sangat mudah digunakan, memberikan hasil dengan cepat, dan tidak memerlukan keahlian khusus. Baik darah vena maupun darah kapiler dapat digunakan sebagai sampel untuk pemeriksaan ini. Keunggulan metode ini adalah hanya memerlukan sedikit sampel, sekitar satu atau dua tetes darah, alatnya mudah dibawa, tidak perlu dilakukan di laboratorium, dan tidak memerlukan reagen khusus dalam pengujian. Namun, metode ini memiliki kelemahan yaitu adanya risiko kesalahan (error) yang sering terjadi, serta tidak mampu

mengukur sampel dalam jumlah besar secara bersamaan (Yulianti, 2021).

## 6. Patofisiologi asam urat

Asam urat merupakan hasil akhir dari jalur metabolisme purin, yang merupakan komponen penting dalam nukleotida. Secara singkat, inosine monophosphate (IMP) dihasilkan melalui proses sintesis purin *de novo* dan juga melalui jalur penyelamatan purin. Hipoksantin yang berasal dari IMP diubah menjadi xantin, dan kemudian melalui katalisis xantin oksidase (XO), xantin diubah menjadi asam urat. Sintesis *de novo* nukleotida menghasilkan IMP dari ribosa-5-fosfat, yang kemudian dikatalisis menjadi 5-fosforibosi-1-pirofosfat (PRPP). Dalam jalur penyelamatan, hipoksantin-guanin fosforibosil transferase (HGPRT) memiliki peran penting dalam pembentukan IMP, sehingga menghambat pembentukan asam urat (Khusiyama *et al.*, 2016).

Peningkatan kadar asam urat dapat disebabkan oleh peningkatan produksi asam urat, gangguan ekskresi asam urat, dan kombinasi dari keduanya.

### a. Peningkatan produksi asam urat

Peningkatan produksi asam urat terjadi akibat peningkatan laju biosintesis purin yang terlibat dalam pembentukan DNA dan RNA. Hal ini dikarenakan oleh gangguan produksi enzim, seperti defisiensi enzim hipoksantin guanin fosforibosil transferase (HGPRT) atau kelebihan enzim phosphoribosylpyrophosphatase (PRPP), yang mengganggu

metabolism purin. Produksi asam urat dibantu oleh enzim xanthine oxidase yang pada saat yang sama juga menghasilkan radikal bebas. Defisiensi enzim HGPRT dapat menyebabkan penumpukan PRPP dan mengurangi penggunaan enzim PRPP untuk menghambat jalur purin, sehingga semua hipoksantin digunakan untuk produksi asam urat. Akibatnya, pembentukan nukleotida guanilat (GMP) dan adenilat deaminase (AMP) berkurang, sehingga memicu penghambatan umpan balik dan meningkatkan produksi asam urat. Keadaan ini terlihat pada individu dengan penyakit keturunan. Peningkatan produksi asam urat juga bisa disebabkan oleh asupan makanan tinggi protein, purin, atau asam nukleat yang berlebihan (Kusumayanti, 2014).

b. Gangguan ekskresi

Peningkatan asam urat dapat terjadi ketika terdapat gangguan pada proses ekskresi. Gangguan tersebut disebabkan oleh penurunan filtrasi. Penurunan ekskresi pada tubulus ginjal dapat terjadi akibat adanya akumulasi asam organik lain yang bersaing dengan asam urat untuk diekskresikan. Keadaan ini terjadi pada kondisi asidosis, keracunan, dan pada penderita obesitas (Kusumayanti, 2014).

c. Mekanisme kombinasi keduanya

Peningkatan konsumsi alkohol secara berlebihan dapat meningkatkan produksi asam urat dan menurunkan ekskresi asam urat. Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat mempercepat pemecahan ATP (Adenosin Tripospat) di hati, yang dapat meningkatkan produksi

asam urat. Konsumsi alkohol juga dapat memicu produksi asam laktat yang dapat menjadi penghambat ekskresi dari asam urat (Kusumayanti, 2014).

## **7. Penatalaksanaan asam urat**

### **a. Non farmakologi**

Pengobatan hiperurisemia dapat dilakukan secara non farmakologi dengan cara menghindari minuman alkohol dan kaya fruktosa, menghindari asupan kaya purin, dan menurunkan berat badan (Vargas-Santos & Neogi, 2017).

- a) Menghindari asupan makanan tinggi purin
- b) Menghindari minuman alkohol dan kaya fruktosa
- c) Menurunkan berat badan

### **b. Farmakologi**

Beberapa macam obat yang dapat diberikan kepada penderita hiperurisemia yaitu:

#### **a) Allopurinol**

Allopurinol adalah obat yang bekerja dengan cara menghambat pembentukan asam urat dari prekursornya. Xantin dan hipoxantin merupakan prekursor pembentukan asam urat. Di dalam tubuh, allopurinol mengalami metabolisme menjadi oksipurinol (alozantin) yang bekerja sebagai inhibitor kerja enzim xantin oksidase. Selama proses katabolisme purin, alozantin mengurangi produksi asam urat tanpa mempengaruhi biosintesa

purin (Marlinda & Dafriani, 2019). Efek samping yang perlu diwaspadai dari penggunaan allopurinol yaitu leukopenia (penurunan jumlah sel darah putih), toksisitas pada saluran cerna, kemerahan pada kulit, dan peningkatan serangan artritis (Alatas, 2021).

b) Febuxostat

Febuxostat adalah xantin oksidase inhibitor dengan efek menurunkan kadar asam urat lebih kuat daripada allopurinol. Kelebihan febuxostat adalah tidak perlu mengalami konversi menjadi oxypurinol, yang merupakan proses yang dapat menghasilkan oksigen reaktif. Dengan demikian, febuxostat dapat memberikan efek antioksidan secara langsung tanpa melalui proses konversi yang dapat menghasilkan oksigen reaktif (Alatas, 2021).

## **8. Penyakit yang berhubungan dengan asam urat**

Hubungan asam urat dengan penyakit kardiovaskuler

a) Hipertensi

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan kadar asam urat dan hipertensi. Asam urat dapat menghambat pelepasan oksida nitrat dari sel endotel, mengaktifkan sistem renin-angiotensin, dan meningkatkan stress oksidatif, yang merusak sel endotel dan menyebabkan vasokonstriksi (Lee *et al.*, 2020).

b) Penyakit Jantung Koroner

Asam urat dapat menyebabkan Penyakit Jantung Koroner melalui beberapa mekanisme, termasuk pengurangan oksida nitrat dalam sel endotel, hambatan proliferasi endotel, dan menginduksi kelengketan trombosit, aktivasi jalur proliferasi dan inflamasi pada otot polos pembuluh darah. Asam urat juga dapat mengakibatkan disfungsi endotel dengan meningkatkan stres oksidatif melalui xantin oksidase, sehingga mempengaruhi mempengaruhi Jantung Koroner (Lee *et al.*, 2020).

c) Fibrilasi atrium

Mekanisme yang mendasari hubungan antara asam urat dan risiko fibrilasi atrium belum sepenuhnya dijelaskan. Namun, telah dijelaskan bahwa asam urat menyebabkan remodeling atrium dengan menginduksi peradangan, stres oksidatif, aktivasi RASS dan disfungsi endotel, sehingga meningkatkan risiko fibrilasi atrium. Asam urat menyebabkan remodeling listrik, yang mempersingkat periode refraktori atrium dan membentuk sirkuit reentry di atrium. Selanjutnya, asam urat menyebabkan remodeling struktural dan memperlambat kecepatan konduksi, sehingga memungkinkan masuk kembali. Peningkatan kadar asam urat meningkatkan aktivitas nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase dan xantin oksidase, yang pada gilirannya meningkatkan ROS. Mekanisme seperti itu dapat secara bersamaan berkontribusi

pada konsekuensi patologis dari fibrilasi atrium seperti trombosis, inflamasi, dan remodeling jaringan (Lee *et al.*, 2020).

d) kelainan darah

Penguraian nukleotida purin selama perputaran sel berkontribusi pada pembuatan asam urat secara alami. Perputaran berkelanjutan sel hematopoietik menjadi tempat utama untuk penyelamatan dan metabolisme purin. Dengan pengeluaran asam urat yang normal oleh ginjal, tingkat asam urat dalam serum seharusnya terhubung dengan perputaran sel dalam sistem hematopoietik. Karena itu, perputaran sel yang meningkat secara patologis pada pasien dengan penyakit hematologi akan meningkatkan pasokan purin ke hati di mana xantin oksidase hati memetabolisme purin tersebut menjadi asam urat, yang menyebabkan peningkatan tingkat asam urat dalam serum. Peningkatan asam urat pada pasien dengan leukemia mieloid akut (AML) memprediksi hasil / prognosis yang buruk (Joo *et al.*, 2016).

e) kanker

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hiperurisemia sering terjadi pada pasien dengan kanker paru, kanker saluran kemih, dan kanker saluran pencernaan termasuk kanker kolorektal. Hiperurisemia memengaruhi proses inflamasi dan pembentukan penyakit gout, serta akumulasi batu urat. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa hiperurisemia terkait dengan tingkat kematian

pasien kanker. Kadar asam urat berhubungan dengan kemajuan atau perkembangan sel kanker. Pada pasien dengan kanker pada tahap lanjut, sindrom lisis sel dapat terjadi yang menyebabkan peningkatan kadar asam urat dan mengakibatkan kerusakan ginjal, gout, atau penyakit jantung (Subandrate *et al.*, 2018). kanker lambung dapat mengakibatkan penurunan penyerapan protein, yang kemudian meningkatkan metabolisme purin dalam tubuh manusia karena asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme protein endogen dalam darah yang berbentuk nucleoprotein (Subandrate *et al.*, 2019).

## 9. Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan peningkatan kadar serum asam urat dalam tubuh yaitu kadar asam urat > 6,0 mg/dl pada wanita > 7,0 mg/dl pada pria, >5,5 mg/dl pada anak-anak dan remaja (Stewart *et al.*, 2019). Hiperurisemia yang lama bisa menyebabkan kerusakan pada jaringan lunak, ginjal dan sendi. Hiperurisemia dapat terjadi akibat dari produksi asam urat meningkat atau ekskresi menurun atau bisa merupakan kombinasi dari keduanya. Hiperurisemia bisa tidak menunjukkan gejala klinis/asimtomatis (Nasrul, 2012).

Hiperurisemia bisa disebabkan oleh banyak faktor, termasuk faktor lingkungan, genetik, dan antropometrik-metabolik. Konsumsi makanan yang tinggi purin, fruktosa, dan minuman beralkohol merupakan faktor konsumsi yang menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah. Dalam

faktor genetik, terdapat gen-gen yang terlibat dalam jalur biosintesis, gen-gen yang berperan dalam sekresi asam urat di ginjal dan saluran gastrointestinal, serta gen-gen yang mempengaruhi reabsorpsi asam urat di ginjal yang menentukan keadaan hiperurisemik. Selain itu, faktor antropometrik seperti usia, jenis kelamin, dan adipositas juga dapat mempengaruhi kadar asam urat ( Fiktor *et al.*, 2018).

## **B. Indeks Massa Tubuh**

### **1. Pengertian Indeks Massa Tubuh**

Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah ukuran yang digunakan untuk memperkirakan proporsionalitas tinggi dan berat badan seseorang. Indeks massa tubuh (IMT) dapat digunakan untuk mengendalikan berat badan agar tercapai berat badan normal yang sesuai dengan tinggi badan. IMT adalah perhitungan statistik yang digunakan sebagai alat penilaian. Ketika diterapkan pada individu, hanya satu dari beberapa ukuran yang digunakan untuk menentukan risiko penyakit terkait berat badan (kurang berat badan, kelebihan berat badan, atau obesitas) (Alhamda, 2015)

### **2. Klasifikasi Indeks Massa Tubuh**

Indeks Massa Tubuh khusus orang Indonesia diklasifikasikan berdasarkan pengalaman klinis dan penelitian yang dilakukan di beberapa negara berkembang (Kemenkes RI, 2014).

**Tabel II. 2 klasifikasi IMT**

Keterangan	IMT (Kg/m <sup>2</sup> )
Sangat kurus	< 17,0
Kurus	17 – < 18,5
Normal	18,5– 25,0
Overweight	> 25 – 27,0
Obesitas	> 27,0

Sumber : Kemenkes RI, 2014

### 3. Pengukuran Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh (IMT) merupakan sebuah metode sederhana yang digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT didefinisikan sebagai rasio antara berat badan seseorang dalam kilogram dan kuadrat tinggi badannya dalam meter (kg/m<sup>2</sup>) (WHO, 2021).

$$IMT = \frac{\text{Berat badan (Kg)}}{(\text{Tinggi badan (m)})^2}$$

Gambar II. 4 Pengukuran Indeks Massa Tubuh (WHO, 2021)

### 4. Kelebihan dan kekurangan Indeks Massa Tubuh

#### a. Kelebihan

Indeks Massa Tubuh memiliki beberapa keunggulan, antara lain metode pengukuran IMT menggunakan alat yang ekonomis dan mudah didapatkan, sehingga tidak memerlukan biaya yang besar. Pengukuran IMT juga sangat sederhana, tidak membutuhkan keterampilan khusus, hanya memerlukan ketelitian, aman serta tidak bersifat invasif (Yusril, 2021).

b. Kekurangan

Indeks Massa Tubuh memiliki beberapa keterbatasan dalam penggunaannya. IMT tidak dapat digunakan untuk mengukur bayi yang berusia kurang dari dua tahun, wanita hamil, dan juga atlet atau olahragawan. Hal ini disebabkan oleh ketidakmampuan IMT dalam membedakan antara massa lemak, massa otot, dan cairan tubuh. IMT hanya memberikan informasi mengenai obesitas secara umum, tidak dapat membedakan antara obesitas sentral atau abdominal. (Yusril, 2021).

**5. Faktor – faktor yang berhubungan dengan Indeks Massa Tubuh**

Ada beberapa faktor yang bisa mempengaruhi Indeks Massa Tubuh yaitu:

a. Usia

Seiring bertambahnya usia, kebutuhan akan karbohidrat dan lemak umumnya menurun karena penurunan metabolisme basal. Proses metabolisme yang menurun pada usia lanjut dapat meningkatkan risiko kegemukan karena aktifitas fisik yang menurun, yang menyebabkan kalori yang berlebih akan diubah menjadi lemak sehingga menyebabkan kegemukan. Proses penuaan juga mengubah proporsi lemak dan otot dalam tubuh, dengan kelemahan yang bertambah seiring bertambahnya usia, yang dapat menyebabkan kegemukan. Puncak peningkatan berat badan biasanya terjadi pada usia 55- 65 tahun dan pria pada usia 34-54 tahun (Rahayu *et al.*, 2020).

b. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi status gizi seseorang. Penambahan berat badan dapat terjadi Ketika asupan energi yang berlebihan dan tidak diimbangi dengan pengeluaran energi yang cukup melalui aktifitas fisik. Perubahan pola makan sering terjadi sebagai akibat dari perubahan gaya hidup yang cenderung menuju pola makan yang tinggi lemak, kolestrol, dan kalori yang tinggi, namun tidak diimbangi dengan aktivitas fisik yang memadai. Hal ini dapat menyebabkan masalah gizi dan peningkatan berat badan yang tidak sehat. (Nugroho *et al.*, 2016).

c. Pola makan

Makanan siap saji mengandung tinggi lemak dan gula, yang berperan dalam meningkatkan kasus obesitas. Salah satu penyebab lainnya adalah peningkatan porsi makan, yang juga dapat menyebabkan obesitas. Pola makan yang tidak sehat dapat mengakibatkan berbagai masalah Kesehatan, baik jangka pendek maupun jangka panjang. Dampak jangka pendek meliputi penurunan tingkat kebugaran jasmani dan kesulitan dalam konsentrasi, sedangkan untuk dampak jangka panjang seperti anemia, dan obesitas (Sugiritama *et al.*, 2015).

d. Jenis kelamin

Indeks Massa Tubuh dengan kategori kelebihan berat badan lebih banyak ditemukan pada pria. Namun, angka kejadian obesitas lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria. Distribusi lemak dalam

tubuh juga berbeda antara lemak wanita dan pria, di mana pria lebih sering menderita obesitas viseral dibanding wanita (Asil *et al.*, 2014).

## **C. Hormon Leptin**

### **1. Definisi leptin**

Leptin mengandung 167 asam amino dan pertama kali ditemukan pada tahun 1994. Leptin berasal dari bahasa Yunani (leptons) yang berarti kurus. Hormon leptin berasal dari jaringan adiposa, yang menunjukkan bahwa jaringan adiposa adalah kelenjar endokrin. Leptin berperan sebagai pengatur energi di otak yang digunakan untuk menginduksi faktor anoreksia dan menekan faktor nafsu makan, mengurangi asupan, dan meningkatkan pengeluaran energi. Namun, kadar leptin yang rendah dapat meningkatkan penyerapan makanan dan menekan pengeluaran energi, sebaliknya, peningkatan kadar leptin dapat menekan nafsu makan dan meningkatkan konsumsi energi (Al-Hussaniy *et al.*, 2021).

Leptin diproduksi oleh jaringan lemak dalam tubuh, umumnya meningkat seiring dengan jumlah lemak total dalam tubuh. Perempuan cenderung memiliki lebih banyak lemak dibandingkan laki-laki, sehingga tingkat leptin dalam darah pada perempuan juga cenderung lebih tinggi. Perbedaan dalam kadar leptin antara perempuan dan laki-laki paling mencolok terjadi selama masa pubertas, karena leptin memiliki peran penting dalam proses pematangan seksual. Sintesis leptin lebih besar pada jaringan adiposa subkutan dibandingkan pada jaringan adiposa viseral, dan konsentrasi leptin dalam sirkulasi yang lebih tinggi pada wanita

kemungkinan besar disebabkan oleh proporsi lemak subkutan yang lebih tinggi. Kadar estrogen dalam tubuh juga berhubungan langsung dengan konsentrasi leptin. Hal ini menunjukkan pentingnya estrogen dalam regulasi leptin, karena kadar leptin dapat meningkat selama pubertas dan menurun selama menopause seiring dengan perubahan kadar estrogen dalam tubuh (Gavin & Bessesen, 2020)

## **2. Fungsi Leptin**

Fungsi utama leptin yaitu mengirimkan sinyal mengenai jumlah energi yang tersimpan dalam tubuh ke sistem saraf pusat, yang kemudian memungkinkan otak untuk melakukan penyesuaian yang diperlukan guna menjaga keseimbangan asupan dan pengeluaran energi. Leptin juga memiliki peran dalam mengatur metabolisme untuk menjaga keseimbangan energi dan berat badan. Secara umum, leptin berperan dalam mengurangi rasa lapar dan meningkatkan metabolisme energi. Individu dengan jaringan adiposa yang besar memiliki tingkat leptin yang lebih tinggi daripada mereka dengan jaringan adiposa yang lebih sedikit. Pada orang obesitas sering terjadi resistensi leptin. Hal ini disebabkan gangguan transportasi leptin ke otak, yang mengakibatkan hipotalamus pada individu obesitas mengalami kekurangan leptin (Cahyaningrum, 2015).

Leptin bekerja utamanya di nukleus arkuata hipotalamus. Nukleus arkuata hipotalamus memiliki peran penting dalam mengatur keseimbangan energi dan berat badan tubuh. Nukleus arkuata memiliki dua jenis neuron yang memiliki fungsi yang berlawanan yaitu melepaskan agouti-related

protein/neuropeptide Y-containing (AgRP/NPY), yang merangsang nafsu makan, sementara yang lain menghasilkan melanocortin dari pro-opiomelanocortin (POMC), yang menekan nafsu makan. Di hipotalamus, leptin bekerja dimediasi oleh sinyal downstream berupa JAK2/STAT3, dengan berikatan dengan reseptornya, leptin menurunkan mRNA dari NPY dan meningkatkan POMC (Rahmi & Nasution, 2023).

Keadaan nutrisi yang optimal sangat penting untuk semua aspek reproduksi, dan ditandai oleh hormon leptin yang dihasilkan oleh lemak tubuh. Di otak, leptin memengaruhi neuron premammillary ventral yang memberi sinyal pada neuron Kisspeptin (Kiss1) untuk merangsang neuron yang melepaskan hormon gonadotropin (GnRH). Aktivitas neuron Kiss1 tertekan ketika neuron peptida agouti terstimulasi oleh penurunan leptin, karena normalnya leptin menekan neuron orexigenic ini. Di kelenjar pituitari, leptin merangsang produksi reseptor GnRH (GnRHRs) dan hormon perangsang folikel pada pertengahan siklus, dengan mengaktifkan jalur yang menekan aksi protein pengatur translasi asam ribonukleat. Pada wanita, peningkatan estrogen merangsang peningkatan kadar leptin serum, mencapai puncaknya pada pertengahan siklus, seiring dengan lonjakan hormon luteinisasi di malam hari. Pada pria, peningkatan leptin pada masa prapubertas mendorong perkembangan testis. Namun, penurunan kadar leptin pada anak laki-laki prapubertas mencerminkan penghambatan sekresi leptin akibat peningkatan androgen. Pada pria dewasa, kadar leptin biasanya

10% hingga 50% lebih rendah dibandingkan dengan wanita, dan leptin yang tinggi dapat menghambat fungsi testis (Childs, et al., 2021)

#### **D. Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Asam Urat**

Peningkatan IMT menyebabkan peningkatan kadar leptin dalam tubuh. Leptin adalah hormon protein yang terutama diproduksi oleh jaringan adiposa. Leptin juga dapat ditemukan di berbagai jaringan termasuk plasenta, kelenjar susu, ovarium, otot rangka, kelenjar hipofisis, dan jaringan limfoid. Leptin terlibat dalam pengaturan berat badan dengan memodulasi nafsu makan, pengeluaran energi, rasa kenyang, dan juga terlibat dalam pengaturan peradangan. Kadar leptin yang tinggi umumnya terjadi pada individu yang memiliki IMT berlebih, semakin tinggi IMT atau lingkaran pinggang semakin tinggi kadar kadar leptin. Peningkatan kadar leptin pada individu dengan IMT berlebih dapat mengakibatkan resistensi leptin. Apabila resistensi leptin terjadi di ginjal, hal ini dapat mengganggu proses diuresis berupa resistensi urin. Resistensi urin ini kemudian dapat mengganggu pengeluaran asam urat melalui urin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah meningkat (Panjaitan et al., 2017; Park & Ahima, 2014).