

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam Urat dan Metabolismenya

Asam urat adalah produk akhir atau produk buangan yang dihasilkan dari metabolisme atau pemecahan purin. Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan, tetapi bila dalam jumlah berlebihan dalam darah akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan *gout*. Asam urat mempunyai peran sebagai antioksidan bila kadarnya tidak berlebihan dalam darah, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan (Francis, 2000).

Asam urat secara normal merupakan hasil akhir metabolisme purin, baik purin yang berasal dari bahan makanan maupun dari pemecahan asam nukleat. Senyawa ini sukar larut air, tapi dalam darah, asam urat terlarut dalam bentuk natrium urat, sementara dalam saluran kemih urat tetap dijumpai dalam bentuk asam urat. Bentuk garamnya terlarut pada kondisi pH >7 (lingkungan basa) (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Purin merupakan senyawa nukleotida. Senyawa ini memiliki peran luas pada berbagai proses biokimia tubuh. Bersama asam amino, nukleotida merupakan unit dasar proses biokimiawi penurunan sifat genetik. Nukleotida merupakan unit protein yang dibutuhkan untuk ekspresi informasi genetik. Jenis nukleotida yang paling dikenal karena perannya itu adalah purin dan pirimidin. Keduanya berperan dalam sintesa DNA dan RNA. Dalam makanan, purin terdapat dalam bentuk nukleoprotein. Di usus, asam nukleat dibebaskan dari nukleoprotein oleh enzim. Selanjutnya asam nukleat ini akan diubah menjadi mononukleotida. Mononukleotida dihidrolisis menjadi nukleosida yang langsung dapat diserap tubuh dan sebagian dipecah menjadi purin dan pirimidin (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Selanjutnya di dalam hati, purin diangkut dan teroksidasi menjadi asam urat. Enzim penting pada pembentukan asam urat adalah Xantin Oksidase yang aktif bekerja pada usus halus, hati dan ginjal. Dengan demikian pembentukan asam urat tergantung dari metabolisme purin dan fungsi enzim Xantin-Oksidase. Pada orang normal, jumlah asam urat berkisar 1000 mg dengan kecepatan metabolisme (*turn*

over) 600 mg/hari. Kandungan normal natrium urat di dalam serum <7 mg/dl. (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian laboratorium klinis, kadar asam urat normal wanita 2,4-5.7 mg/dL dan untuk pria lebih tinggi yaitu 3,4- 7.0 mg/dL. Pada anak kadar asam urat berkisar antara 3,0-4.0 mg/dL dan setelah pubertas pada pria mencapai 5.2 mg/dL. Di dalam tubuh, asam urat diabsorpsi melalui mukosa usus dan diekskresikan melalui urine. Pada manusia, sebagian besar purin dari makanan langsung diubah menjadi asam nukleat tanpa terlebih dahulu bergabung dengan asam nukleat tubuh. Dengan demikian bahan pembentuk purin tersedia dalam jumlah mencukupi dan purin bebas dari makanan tak berfungsi sebagai pembentuk asam urat. Sekitar dua per tiga asam urat yang diproduksi dibuang melalui ginjal dan sisanya melalui saluran cerna. Pada orang normal, 18-20% asam urat hilang dipecah oleh bakteri menjadi karbondioksida dan amonia di usus dan dikeluarkan melalui tinja (Kusumayanti *et al.*, 2014).



Gambar 1. Metabolisme Asam Urat (Silbernagl, 2009)

2.2 Jenis Hiperurisemia

Hiperurisemia atau dalam dunia medis disebut penyakit pirai atau penyakit *gout* (*arthritis gout*) adalah penyakit sendi yang disebabkan oleh tingginya asam urat di dalam darah. Kadar asam urat yang tinggi di dalam darah melebihi batas

normal menyebabkan penumpukan asam urat di dalam persendian dan organ tubuh lainnya. Penumpukan asam urat inilah yang membuat sendi sakit, nyeri, dan meradang (Sutanto, 2013).



Gambar 2. Hiperurisemia : a. Hiperurisemia pada tangan; b. Hiperurisemia pada kaki; c. Hiperurisemia pada jempol (Gaafar *et al.*, 2017)

Gejala yang dirasakan dan tanda yang sering muncul pada penderita *Gout* diantaranya adalah:

1. Rasa nyeri hebat dan mendadak pada ibu jari kaki (sendi metatarsofalangeal pertama) dan jari kaki (sendi tarsal)
2. Terganggunya fungsi sendi yang biasanya di satu tempat, sekitar 70-80 % pada pangkal ibu jari
3. Terjadi hiperurisemia
4. Terjadi hiperurikemia dan penimbunan kristal urat yang khas yaitu kristal monosodium urat dalam cairan dan jaringan sendi, ginjal, tulang rawan dan lain-lain

5. Terdapat tofus yang telah dibuktikan secara kimiawi
6. Telah terjadi >1 kali serangan di persendian (arthritis) yang bersifat akut
7. Adanya serangan pada satu sendi, terutama sendi ibu jari kaki. Serangan juga biasa terjadi di tempat lain seperti pergelangan kaki, punggung kaki, lutut, siku, pergelangan tangan atau jarijari tangan
8. Sendi tampak kemerahan
9. Peradangan disertai demam (suhu tubuh >38 °C), dan pembengkakan tidak simetris pada satu sendi dan terasa panas
10. Tak ditemukan adanya bakteri pada saat serangan dan inflamasi
11. Nyeri hebat di pinggang bila terjadi batu ginjal akibat penumpukan asam urat di ginjal
12. Gejala yang lain : ruam kulit, sakit tenggorokan, lidah berwarna merah atau gusi berdarah (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Gout tergolong sebagai penyakit yang terjadi akibat gangguan metabolisme purin. Gangguan tersebut menyebabkan tingginya kadar asam urat darah yang selanjutnya mudah mengkristal akibat metabolisme purin tak sempurna. Kurang lebih 20-30% *gout* terjadi akibat kelainan sintesa purin dan sekitar 75% terjadi akibat kelebihan produksi asam urat tetapi pengeluarannya tak sempurna. Pembentukan kristal monosodium urat (MSU) memegang peranan penting pada proses awal serangan *gout*. Kristalisasi asam urat sering terjadi pada persendian, jaringan tulang rawan, tendon dan selaputnya serta ginjal. Pada tahap yang lebih parah, timbunan kristal urat akan membentuk Tofus. Tofus merupakan benjolan kecil berwarna pucat yang biasanya muncul pada daun telinga samping, mangkok sendi lutut, bagian punggung lengan atau tendon belakang pergelangan kaki tinja (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Timbunan kristal ini akan meradang bila dipicu beberapa faktor antara lain stress, benturan, dan suhu dingin. Kristalisasi di jaringan terjadi apabila kadar asam urat mencapai 9 – 10 mg/dL. Oleh karenanya menjaga kadar asam urat tetap normal perlu diperhatikan untuk mencegah komplikasi. *Gout* terjadi akibat peningkatan asam urat menahun. Jika asam urat meningkat terus akan terjadi *gout* kronis yang ditandai nyeri berkepanjangan. Timbunan asam urat di ginjal akan menyebabkan

batu asam urat ditandai nyeri hebat di daerah pinggang dan bila berlanjut dapat mengganggu fungsi ginjal tersebut tinja (Kusumayanti *et al.*, 2014).

Tubuh sebenarnya memiliki mekanisme penyeimbang yaitu dengan memproduksi enzim urikase untuk mengoksidasi asam urat menjadi alotinin yang mudah dibuang. Selain itu, tubuh akan bereaksi mengatur tingkat keasaman atau pH darah agar tetap berada pada tingkat basa agar asam urat terlarut dalam plasma sebagai natrium urat. Bila pH menurun, misalnya akibat dehidrasi, maka asam urat akan susah larut dan mengendap sebagai kristal tajam. Tubuh menggunakan kalsium, magnesium, kalium dan mineral lain dalam persendian tubuh untuk mengembalikan keasaman darah ke tingkat basa (Kusumayanti *et al.*, 2014).

2.3 Pemeriksaan Asam Urat

2.3.1 Jenis-Jenis Metode Pemeriksaan Asam Urat

Menurut Djodibroto (2001), dalam pemeriksaan asam urat ini ada 2 metode pemeriksaan yang menggunakan alat sebagai berikut:

1. POCT (*Point of care testing*)

Point Of Care Testing merupakan alat untuk pemeriksaan laboratorium sederhana yang menggunakan metode *amperometric detection*, POCT dirancang hanya untuk pemeriksaan sampel darah kapiler, bukan untuk sampel serum atau plasma. Asam urat POCT menggunakan katalisator spesifik untuk pengukuran asam urat dalam tubuh (*whole blood*).

Prinsip pemeriksaan kadar asam urat pada POCT yaitu strip test diletakkan pada alat, ketika darah diletakkan pada zona reaksi tes strip, katalisator asam urat akan mengoksidasi asam urat dalam darah. Intensitas dari allantoin yang terbentuk dalam alat POCT, setara dengan konsentrasi asam urat dalam darah. Nilai normal kadar asam urat yaitu, Laki-laki: 3,6-8,7 mg/dL dan perempuan: 2,3-4,1 mg/dL (Djodibroto, 2001).



Gambar 3. Alat POCT Asam Urat

(<http://repository.unimus.ac.id/2716/5/2.%20BAB%20II%20%28hal%20518%29>)

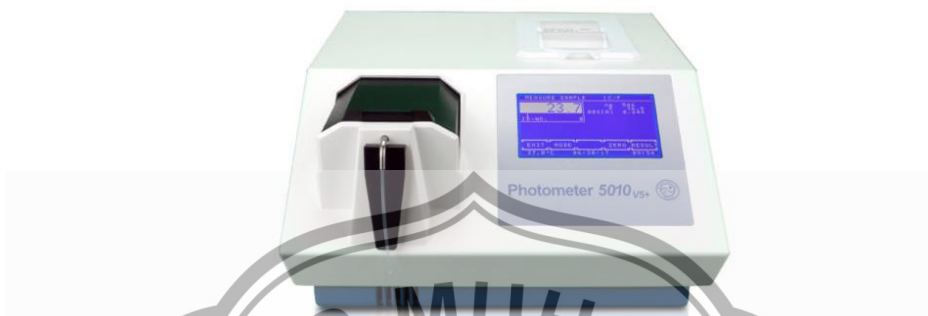
Metode *Enzymatic Colorymatic (uricase)* dapat juga diterapkan pada pemakaian reagen kering (*dry reagent*), contoh pada sistem multilayer film, menggunakan *uricase* dan peroksidase yang dipisahkan dari warna leukosit oleh membran semipermeabel sehingga terbentuk kompleks warna. Sistem yang lain, memakai bahan nitroselulose dengan melibatkan *uricase*, peroksidase dan MBTH (*3-methyl-2-benzothiazolinone hydrazone*), sebagai akseptor oksigen. Sistem berikutnya memakai bahan plasma dan *uricase*, peroksidase, dan penol yang ditambahkan untuk mengukur asam urat. Sistem-sistem tersebut menjadi dasar untuk pemeriksaan asam urat dengan POCT, sehingga menghasilkan akurasi dan presisi yang baik. (Nasrul, 2012).

Adapun kekurangan dan kelebihan pemeriksaan asam urat yaitu, kelebihan pemeriksaan asam urat dengan POCT ialah hasil tes dapat diketahui segera. Volume darah yang dibutuhkan sedikit dan pemeriksaan dapat dilakukan di tempat tidur pasien. Sedangkan kekurangan pemeriksaan asam urat dengan POCT ialah hasil tes masih dipertanyakan akurasi. Adanya faktor gangguan pemeriksaannya yaitu: Volume eritrosit, vitamin C dan bilirubin (Djojodibroto, 2001).

2. Enzimatik (Uricase-PAP)

Pemeriksaan asam urat ini menggunakan metode enzimatik, dengan *uricase*. H_2O_2 akan bereaksi dengan katalis *peroksidase*, *3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid* (DCHBS) dan *4-aminophenazone* (PAP) yang

membentuk *quinoneimin* warna merah-violet/merah muda sebagai indikator. Metode *Uricase* lebih spesifik dibanding PTA. *Uricase* akan mengoksidasi asam urat, sehingga terbentuk allantoin, hidrogen peroksida dan karbondioksida.



Gambar 4. Alat Fotometer 5010 v5+
(<https://riele.de/products/photometer5010/>)

Salah satu metode pemeriksaan asam urat yang sering digunakan di laboratorium yaitu metode *Enzymatic Colorymatic (Uricase)*. Prinsip kerja dari metode ini yaitu *Uricase* memecah asam urat menjadi *allantoin* dan *hidrogen peroksida*. Selanjutnya dengan adanya enzim *peroksidase*, *peroksida*, *Toos* dan *4-aminophenazone* membentuk *quinoneimine* berwarna merah. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi asam urat.

Reaksi terjadi berdasarkan model kinetik dan keseimbangan, dengan panjang gelombang tertentu. Sebagai penghasil kromogen, dapat dipakai peroksidase dan oksigen. Hidrogen peroksida dengan bantuan horse radish peroksidase dan akseptor oksigen akan membentuk kompleks warna yang dapat diukur dengan spektrofotometer. Sebaiknya dipakai bahan yang tepat untuk mendapatkan cukup absorbansi dan mengurangi interferen. Pengaruh luar yang dapat yang dapat mengganggu proses reaksi yaitu asam askorbat dan bilirubin.

Sebagai contoh, beberapa metode oksidasi askorbat untuk menghapus asam askorbat. Penggunaan aminophenazone dengan phenol atau penambahan *ferricyanide* dapat meminimalkan pengaruh akibat adanya bilirubin.

Metode *Enzymatic Colorymatic (Uricase)* mempunyai kelebihan karena bermutu tinggi dan biaya rendah, serta tidak memerlukan protein. Sebagai

alternatif, substrat dapat dipakai *guanine*, *xanthine*, dan beberapa struktur yang mirip.

2.4 Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan

1. Makanan

Faktor resiko yang mempengaruhi peningkatan asam urat dapat disebabkan karena terlalu banyak mengkonsumsi makanan yang mengandung tinggi purin jenis makan yang tinggi purin misalnya jeroan, kacang – kacang, udang, cumi dan kerang (Sustrani, 2005).

Asupan senyawa purin tinggi yang berasal dari bahan pangan yang tinggi kandungan purinnya dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah antara 0,5 – 0,75 g/mL purin yang dikonsumsi. Konsumsi lemak atau minyak tinggi seperti makanan yang digoreng, santan, margarin atau mentega dan buah-buahan yang mengandung lemak tinggi seperti durian dan alpukat juga berpengaruh terhadap pengeluaran asam urat (Krisnatuti, 2007).



Daftar Makanan Tinggi Purine			
Makanan	Asam Urat (mg/100g)	Makanan	Asam Urat (mg/100g)
Teobromin (kafein coklat)	2300	Udang	234
Limpa domba/kambing	773	Biji melinjo	222
Hati sapi	554	Daging kuda	200
Ikan sarden	480	Kedelai & kacang-kacangan	190
Jamur kuping	448	Dada ayam dg kulit	175
Limpa sapi	444	Daging ayam	169
Daun melinjo	366	Daging angsa	165
Paru-paru sapi	339	Lidah sapi	160
Kangkung, bayam	290	Ikan Kakap	160
Ginjal sapi	269	Tempe	141
Jantung sapi	256	Daging bebek	138
Hati ayam	243	Kerang	136
Jantung domba/kambing	241	Udang Lobster	118
Ikan teri	239	Tahu dokternasir.web.id	108

Gambar 5. Makanan yang mengandung tinggi purin

(<https://dosen.perbanas.id/wp-content/uploads/2017/12/Asam-Urat-2017.pdf>)

2. Aktivitas fisik

Penurunan asam urat juga terjadi ketika berolahraga. Olahraga yang teratur dapat memperbaiki kondisi kekuatan dan kelenturan sendi serta memperkecil resiko terjadi kerusakan sendi akibat radang sendi dan batasi asupan makan tinggi purin yang dapat menyebabkan pembengkakan sendi dan menghindari konsumsi minuman beralkohol karena alkohol mengandung tinggi purin dan dapat menghambat pengeluaran asam urat dalam tubuh. Pemberian obat penurun kadar asam urat, seperti allopurinol yang menghambat aktifitas enzim xanthin oksidase sehingga pembentukan asam urat akan berkurang (Sulistiani, 2010).

Salah satu penyebab yang mempengaruhi kadar asam urat adalah olah raga atau aktivitas fisik. Olah raga atau gerakan fisik akan menyebabkan peningkatan kadar asam laktat. Asam laktat terbentuk dari proses glikolisis yang terjadi di otot. Jika otot berkontraksi didalam media anaerob, yaitu media yang tidak memiliki oksigen maka glikogen yang menjadi produk akhir glikolisis akan menghilang dan muncul laktat sebagai produksi akhir utama (Mayers, 2013).

3. Kegemukan (Obesitas)

Seseorang dinyatakan obesitas jika indeks massa tubuh (IMT) lebih dari 30. Obesitas merupakan salah satu faktor gaya hidup yang berkontribusi terhadap kenaikan asam urat selain diet tinggi purin dan konsumsi alkohol (Lyuet, 2013).

4. Kesalahan teknis dilaboratorium

Kesalahan yang sering terjadi di laboratorium salah satunya adalah penanganan sampel, terutama yang mempengaruhi kadar asam urat adalah sampel hemolisis dimana serum hemolysis adalah serum yang berwarna kemerahan yang disebabkan karena lepasnya hemoglobin dari eritrosit yang rusak (Ghaedi *et al.*, 2016). Penurunan hasil pemeriksaan kadar asam urat disebabkan adanya hemoglobin dalam serum sehingga menyebabkan perubahan warna yang disebut gangguan kromorfik (Howanitz *et al.*, 2015).

2.5 Pengaruh Penundaan Pemeriksaan Serum Terhadap Kadar Asam Urat

Penyimpanan terhadap sampel perlu dilakukan apabila pemeriksaan ditunda. Penundaan pemeriksaan kadar asam urat yang tidak sesuai prosedur akan mengganggu komposisi, struktur, dan enzim – enzim yang terkandung di dalam serum (Sulistiani, 2010).

Menurut Khasanah (2015), sampel serum yang tidak segera diperiksa setelah pengambilan darah dapat mengakibatkan terdeteksi perubahan konsentrasi protein dan mengubah proporsi protein menjadi lebih rendah selama penyimpanan, hal ini akan mengakibatkan penurunan kadar purin di dalam serum, rendahnya kadar purin dalam serum berdampak pada penurunan kadar asam urat dalam serum.

Ketika dilakukan penundaan pemeriksaan serum terhadap pemeriksaan asam urat pada suhu 2-8 °C selama lebih dari 5 hari terjadi peningkatan konsentrasi asam urat tersebut (Alcaraz *et al.*, 2014). Begitu juga menurut Tambse *et al.* (2015) pemeriksaan glukosa, asam urat dan kreatinin menunjukkan peningkatan konsentrasi dari waktu ke waktu dalam sampel yang disimpan selama 18-20 hari pada suhu 4-8 °C.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pawlik-Sobecka *et al.* (2020), bahwa konsentrasi kadar asam urat sensitif terhadap suhu. Dan untuk menjaga stabilitasnya dianjurkan untuk menyimpan serum pada suhu 4 °C. Hal yang sama juga dikatakn oleh Pahwa *et al.* (2015), bahwa kadar asam urat stabil sampai 15 hari pada suhu 4 °C yang disebabkan oleh penurunan kelarutan asam urat dalam lingkungan yang semakin asam secara terus-menerus.