BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Asam Urat

Penyakit asam urat atau sering disebut penyakit gout, yang secara umum dikenal di bidang kedokteran sebagai artritis gout atau singkatnya gout, adalah kondisi yang ditandai dengan serangan mendadak dan berulang pada sendi. Serangan ini ditandai dengan artritis yang sangat menyakitkan akibat penumpukan kristal monosodium urat, yang dikenal sebagai asam urat, yang biasanya menumpuk di sendi akibat kadar asam urat yang tinggi dalam darah, suatu kondisi yang dikenal sebagai hiperurisemia (Nuraeni et al., 2022)

Asam urat adalah kondisi yang cenderung terjadi akibat faktor genetik, lebih sering menyerang pria dewasa daripada wanita. Kejadian asam urat sekitar 3 hingga 4 per 1.000 individu, dengan kemungkinan lebih tinggi pada mereka yang berasal dari latar belakang sosial ekonomi yang lebih tinggi, seperti peminum alkohol, dan sering menyerang pria setelah masa pubertas dan wanita setelah menopause (Nuraeni et al., 2022)

Istilah yang biasa disebut pada asam urat sendiri berasal dari katta gutta yang artinya "tetesan ".Menurut kepercayaan masyarakat pada saat itu, konon asam urat muncul akibat tetesan – tetesan jahat yang muncul pada sendi. Penyakit asam urat dapat dijumpai disetiap negara tetapi yang lebih dominan bangsa – bangsa Asia Tenggara memiliki kecenderungan menderita penyakit tersebut. Oleh karena itu, menurut penelitian ahli dapat di buktikan bahwa terkait dengan pola makan dan jenis makanan yang tinggi protein (Nuraeni et al., 2022).

Pada kondisi normal, tubuh dapat mengeluarkan sekitar 700 miligram asam urat setiap hari melalui urine, sementara sisanya tersimpan dalam cairan tubuh. Penderita asam urat menghasilkan asam urat berlebih , sehingga jumlah yang tersimpan dalam tubuh bisa meningkat 3 sampai 15 kali lipat dari kadar normalnya (Nuraeni et al., 2022). Selain itu, pada proses pembuangannya melalui ginjal juga terganggu ataupun berkurang. Secara alami,asam urat juga menghasilkan metabolisme sel yang ditemukan dalam darah ,karena tubuh terus – menerus memecahkan sel dan membentuk sel yang baru karena makanan yang dikonsumsi mengandung zat yang dapat membuat terbentuknya asam urat. Dan kadar asam

urat menjadi tinggi jika ginjal tidak dapat membuang nya melalui urine (Nuraeni et al., 2022).

Hasil sintesis yang dihasilkan oleh tubuh menyebabkan produksi asam urat dalam jumlah yang signifikan akibat gangguan enzim bawaan atau penyakit tertentu (seperti kanker darah), di mana sel-sel berkembang dengan cepat dan dihancurkan, sehingga menyebabkan tingkat purin yang tinggi. Selain itu, efek dari penyakit tertentu juga mempengaruhi kemampuan ginjal untuk mengeliminasi asam urat (Nuraeni et al., 2022).

2.2 Metabolisme Asam Urat

Pada manusia, asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin. Asam urat adalah asam lemah yang terdistribusi dalam cairan ekstraseluler sebagai natrium urat. Konsentrasi asam urat dalam plasma bergantung pada asupan makanan atau minuman yang mengandung purin, sintesis asam urat, dan laju ekskresi urat. Level asam urat dalam plasma serum diatur oleh empat komponen sistem transportasi ginjal, yang meliputi proses filtrasi, reabsorpsi, sekresi, dan reabsorpsi pasca-sekresi. Sintesis asam urat dimulai dengan pembentukan basa purin dari kelompok ribosa, khususnya 5-fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP), yang berasal dari ribosa 5-fosfat yang disintesis dengan ATP (adenosin thriposphate) (Klinis & Debie Anggraini, 2022).

Reaksi awal melibatkan reaksi PRPP dengan glutamin untuk membentuk phosphoribosylamine, yang mengandung cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim PRPP glutamyl amidotransferase, yang dapat dihambat oleh produk nukleotida seperti guanine monophosphate (GMP). Ketiga enzim nukleotida ini juga bertindak sebagai penghambat sistem PRPP, menyebabkan penurunan produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP (Klinis & Debie Anggraini, 2022).Inosine monophosphate (IMP) adalah nukleotida purin pertama yang terbentuk dari kelompok glisin dan mengandung basa hipoksantin. IMP (Inosine monophosphate) berfungsi sebagai titik cabang dalam sintesis nukleotida adenina dan guanina.

Adenosin monofosfat (AMP) dihasilkan dari IMP melalui penambahan kelompok amino dari glutamin ke karbon kedua cincin purin, yang memerlukan ATP. Adenin monofosfat (AMP) kemudian mengalami deaminasi untuk

membentuk inosin, sementara IMP dan GMP mengalami defosforilasi untuk menghasilkan inosin dan guanosin. Basa hipoksantin dihasilkan dari IMP, yang mengalami defosforilasi dan dikonversi oleh xanthine oxidase menjadi xanthine, sementara guanin juga mengalami deaminasi untuk membentuk xanthine. Xanthine kemudian dikonversi oleh xanthine oxidase menjadi asam urat (Klinis & Debie Anggraini, 2022).

2.3 Klasifikasi Asam Urat

Menurut Kemenkes 2022 klasifikasi asam urat terbagi atas :

1. Asam urat / gout arthritis stadium akut

   Asam urat akut umumnya dikenal sebagai arthritis monoartikular, yang ditandai dengan keluhan sendi seperti nyeri, pembengkakan, panas, dan kemerahan. Gejala tambahan dapat meliputi demam dan kelelahan. Jika kondisi ini berlanjut, kemungkinan sendi lain seperti pergelangan kaki, tangan, lutut, dan siku juga dapat terpengaruh.

2. Asam urat / gout arthtitis stadium interkritikal

   Fase interkritis asam urat merupakan fase lanjut yang terjadi setelah fase akut. Pada fase ini, tidak terdapat tanda-tanda peradangan akut namun, kristal asam urat dapat ditemukan dalam aspirasi sendi, menunjukkan bahwa proses peradangan masih berlangsung.

3. Asam urat / gout arthritis stadium kronik

   Pada tahap kronis asam urat, terdapat berbagai benjolan asam urat yang kompleks. Benjolan ini seing pecah dan sulit sembuh. Secara umum, pengobatan untuk arthritis gout meliputi pendidikan gizi, istirahat yang cukup, dan perawatan intensif. Pengobatan yang tepat waktu juga sangat penting untuk mencegah kondisi asam urat kronis.

2.4 Patofisiologi

Kadar asam urat mengacu pada konsentrasi dalam serum yang dihasilkan dari keseimbangan antara produksi dan sekresi asam urat.Ketika terjadi ketidakseimbangan antara kedua proses ini, hal itu menyebabkan akan muncul kondisi hiperurisemia, yaitu peningkatan kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas kelarutannya. Hal tersebut menyebabkan terjadinya hipersaturasi asam urat, yang dapat memicu pembentukan-pembentukan endapan garam asam

urat, terutama pada monosodium urat, diberbagai jaringan tubuh (Klinis & Debie Anggraini, 2022).

Hiperurisemia dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu:

1. Hiperurisemia primer , yaitu hiperurisemia yang terjadi akibat faktor genetik dan menyebabkan gangguan pada asam urat yang disebabkan oleh penyakit lain, serta biasanya terkait dengan kelainan molekuler yang belum sepenuhnya dipahami, serta kemungkinan gangguan pada sekresi asam urat di tubulus ginjal (Klinis & Debie Anggraini, 2022).
2. Hiperurisemia sekunder, hiperurisemia sekunder akibat peningkatan sintesis de nevo disebabkan oleh gangguan yang disebabkan oleh defisiensi enzim. (Klinis & Debie Anggraini, 2022).

2.5 Faktor – faktor Peningkatan Asam Urat

Menurut (Nuraeni et al., 2022) mengenai faktor - xfaktor yang dapat mempengaruhi peningkatan asam urat yaitu :

1. Usia

   Pada pria lebih banyak menghasilkan asam urat dibandingkan dengan wanita walaupun kadar asam urat pada wanita mendekati pria setelah menopause. Hal tersebut disebabkan karena kadar asam urat pada pria cenderung meningkat dengan bertambahnya usia . Sedangkan pada wanita, baru meningkat pada rentang usia 60 – 80 tahun.

2. Jenis Kelamin

   Pada manusia kadar asam urat setiap orang berbeda . Dan untuk kadar asam urat normal pada pria berkisar 3, 5 – 7 mg/ dl, pada wanita 2,5 – 7,0 mg / dl. Menurut para ahli hiperurisemia sering dijumpai pada laki – laki sementara pada wanita lebih sering ditemukan setelah menopause. wanita jarang mengalami penyakit asam urat dikarenakan memiliki hormon estrogen yang berfungsi untuk membantu proses pembuangan pada asam urat melalui urine.

3. Riwayat Keturunan

   Riwayat keluarga yang mengalami asam urat meningkatkan kemungkinan bahwa berkembangnya penyakit ini pada keturunannya. Jadi

dapat disimpulkan bahwa riwayat keturunan dapat meningkatkan asam urat tersebut.

4. Konsumsi Purin

Mengonsumsi bahan makanan yang mengandung banyak purin yang tinggi menjadi penyebab salah satu kadar asam urat tinggi dalam urine sekitar 0,5 – 0, 75 gr/Ml . Contoh makanan yang purin tinggi yaitu ikan sarden, jerohan . Sedangkan makanan yang rendah purin yaitu sayur – sayuran hijau , gandum, buncis, dan lain – lain .

5. Gagal Ginjal

Jika pada seseorang menderita gagal ginjal, maka tubuh tidak akan atau gagal mengeluarkan timbunan asam urat melalui urine. Timbunan tersebutlah yang memicu terjadinya peningkatan kadar asam urat.

6. Obesitas

Obesitas juga dapat mempengaruhi peningkatan resiko asam urat yang tinggi dikarenakan ada lebih banyak memproduksi asam urat sebagai sisa metabolisme.

Menurut Kemenkes (2022) , obesitas dapat diukur dengan cara mengukur Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan rumus :

IMT = $\frac{Bb\ (\ kg\ )}{TB2\ (m)}$

Keterangan :

BB = Berat badan dalam kilogram

TB = Tinggi badan dalam meter

Nilai tersebut dikategorikan ;

Kurus : $<$ 18 ,4 kg/ m^2

Normal : 18,4 – 25,0 kg/ m^2

Gemuk : 25,0 – 27,0 kg/m^2

Obesitas : > 27, 0 kg/ m^2

7. Diabetes

Diabetes merupakan salah satu penyakit yang sangat umum atau banyak ditemui dan penyakit tersebut memiliki kaitannya terhadap asam urat . Dimana kondisi asam urat yang tinggi di dalam darah menyebabkan resiko hingga 20 %.

2.6 Gejala Klinis Asam Urat

Gejala utama yang dirasakan pada pada penyakit asam urat meliputi pembengkakan pada sendi , kemerahan , rasa panas dan nyeri saat digerakkan, serta munculnya benjolan pada sendi yang disebut tofus . Rasa nyeri hebat dan mendadak pada ibu jari kaki (sendi metarsofalangeal pertama) dan jari kaki (sendi tarsal). Dan terganggunya fungsi sendi tersebut biasanya terdapat di satu tempat ,sekitar 70 – 80 % pada pangkal ibu jari . Serangan pertama asam urat biasanya hanya terjadi pada satu sendi dan berlangsung beberapa hari sebelum hilangnya secara perlahan . Dimana sendi kembali berfungsi dengan normal tanpa gejala hingga serangan berikutnya (Nuraeni et al., 2022).

Namun jika tidak diobati maka serangan asam urat cenderung memburuk dan berlangsung dengan lama , lebih sering dan dapat menyerang beberapa sendi. Sendi yang terkena bisa mengalami kerusakan permanen. Umumnya, serangan terjadi pada satu sendi (monoartritis) tetapi sekitar 3 % -14 % kasus dapat melibatka beberapa sendi (poliartritis) (Nuraeni et al., 2022).

2.7 Diagnosa Asam Urat

Hiperurisemia dapat didiagnosa dengan 3 cara yaitu ;

1. Kadar asam urat dalam serum yang mengalami peningkatan
2. Penggunaan obat
3. Pemeriksaan dengan ditemukannya kristal asam urat dalam cairan synovial dan juga ditemukannya fusi urat dalam endapan -endapan dalam tubuh (Kurniawan & Kartinah, 2023).

2.8 Hubungan Kadar Asam Urat dengan Hormon Estrogen

Peningkatan kadar asam urat di dalam darah disebabkan salah satu dari dua faktor, akibat kelebihan produksi asam urat atau kurang adekuat pembuangan asam urat tersebut. Didapatkan lebih dari 99% penderita asam urat yang mempunyai asam urat diakibatkan oleh kurang adekuatnya pembuangan asam urat tersebut. Bagi para wanita, estrogen dapat membantu ginjal dalam membuang asam urat berlebih lewat urin, hal ini yang menyebabkan kadar asam urat dalam darah tetap rendah dan menurunkan resiko terjadinya gout (Klinis & Debie Anggraini, 2022).

Ada tiga transporter yang berperan dalam penurunan kadar asam urat yaitu URAT1 (Urate Transporter 1), OAT1 (Organic Anion Transporter 1), dan OAT3 (Organic Anion Trans-porter 3). URAT1 berperan dalam reabsorpsi asam urat yang berada dalam urin, dengan bantuan hormon estrogen, maka transporter 20 URAT1 akan lebih rendah sehingga tidak terjadi reabsorbsi asam urat dalam urin. Transpor urat di ginjal melewati 4 tahap, yaitu filtrasi glomerular, reabsorpsi, sekresi dan reabsorpsi post sekresi di tubulus proksimal (Klinis & Debie Anggraini, 2022).

Protein URAT1 dan URATvl berperan penting dalam dalam proses ekskresi asam urat pada manusia. URAT1 didapatkan pada membran apikal dari sel tubulus proksimal. URAT1 mereabsorpsi asam urat. URAT1 mentranspor asam urat dari lumen ke sel tubulus proksimal, bertukar dengan anion untuk mempertahankan keseimbangan elektrik.URAT1 adalah trasnporter asam urat pertama yang diidentifikasi di ginjal dan merupakan mediator utama serta menjadi target obat urikosurik 20). Kadar asam urat wanita dewasa lebih rendah dibanding pria pada usia yang sama. Kondisi menopause meningkatkan kadar asam urat sedangkan pemberian hormon estrogen dapat menurunkan. Kadar estrogen yang tinggi dihubungkan dengan peningkatan ekskresi asam urat melalui ginjal.(Klinis & Debie Anggraini, 2022).

2.9 Definisi Klimakterium

Klimakterium adalah suatu periode transisi (perubahan) yang dimulai dari akhir fase reproduksi hingga awal masa senium. Periode ini ditandai dengan berbagai macam keluhan .Klimakterium bukanlah suatu kondisi patologis melainkan suatu masa peralihan yang wajar yang berlangsung pada saat sebelum menopause dan sesudah menopause. Dari fase periode reproduksi sampai menuju

fase non – reproduksi fase ini memiliki dampak yang signifikan terhadap kesehatan, baik secara fisik maupun secara psikologi . Salah satu masalah yang sering muncul selama fase ini adalah dimana peningkatan resiko penyakit , seperti hipertensi ,diabetes mellitus , dan penyakit jantung (Putu Arik Herliawati S . Tr. Keb., 2024).

2.9.1 Fase Klimakterium

Klimakterium dibagi beberapa fase , yaitu :

1. Premenopause

   Fase Premanopause merupakan tahapan saat sebelum masa haid berhenti, dari beberapa penelitian wanita umumnya fase premenopause ini terjadi di usia 45 tahun hingga usia 48 tahun (Putu Arik Herliawati S . Tr. Keb., 2024).

2. Perimenopause

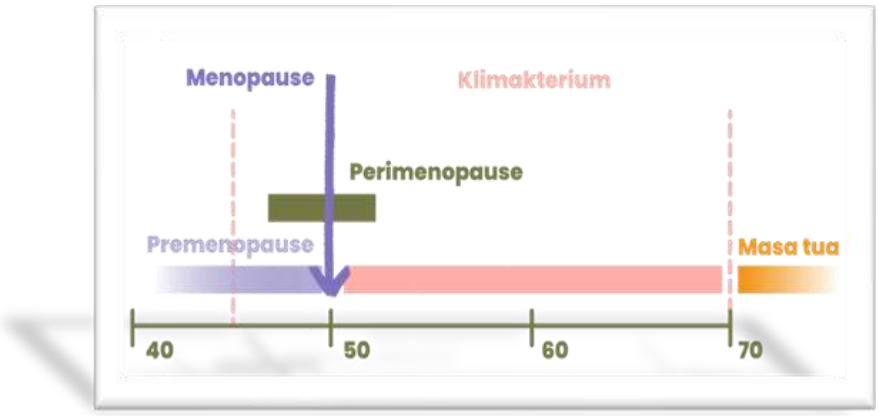
   Fase Perimenopause merupakan fase transisi antara sebelum dan sesudah menopause. Perimenopause juga dimulai dengan ketidakteraturan menstruasi dan gejala antara usia 45 sampai usia 55 tahun.Perimenopause juga dipaparkan para ahli endokrinologi dimana kondisi ketika kadar FSH diatas 25IU/L (menunjukkan suatu upaya untuk merangsang penurunan fungsi pada ovarium dengan gonadotropin) dan kadar estradiol (E2) (Putu Arik Herliawati S . Tr. Keb., 2024).

3. Menopause

   Fase Menopause adalah masa dimana seorang wanita telah berhenti haid selama 12 bulan diikuti dengan gejala menopause hingga nanti menuju masa senium. Umumnya wanita mengalami masa menopause di rentan usia 49 tahun hingga 51 tahun (Putu Arik Herliawati S . Tr. Keb., 2024).

4. Pasca Menopause

   Fase Pasca menopause merupakan fase ini paling tidak dilewati oleh Wanita selama 1 tahun kehidupannya dan juga fase dimana seorang Wanita tersebut tidak mengalami haid 1 tahun setelah menopause (Putu Arik Herliawati S . Tr. Keb., 2024).



Gambar 2.9.1 Usia Klimakterium

2.9.2 Definisi Menopause

Kata " menopause " berasal dari Bahasa Yunani, yaitu dari kata "men" yang berarti bulan dan "peuseies" yang berarti penghentian sementara.Secara linguistik, istilah tersebut yang lebih tepat merujuk pada masa berhentinya masa menstruasi. Menopause adalah fase yang terjadi dalam kehidupan wanita ketika siklus menstruasi berhenti ,yang menandai bahwa berakhirnya periode reproduksi .Dimana seorang Wanita dikatakan mengalami menopause jika sudah tidak mengalami menstruasi selama 12 bulan sejak menstruasi terakhir yang disebabkan oleh penurunan pada fungsi ovarium (Nadine Suryoprajogo, 2019)

Untuk memastikan diagnosis tersebut, akan dilakukan pemeriksaan kadar hormon Follicle Stimulating Hormone (FSH) dan hormon estrogen dilakukan. Seorang wanita akan dikatakan mengalami menopause apabila kadar FSH mengalami peningkatan sedangkan kadar estrogennya mengalami penurunan. Selain itu , pemeriksaan kadar Thyroid Stimulating Hormone (TSH) dan horomon tiroid juga sangat penting untuk memastikan bahwa tidak terjadi kekurangan hormon tiroid (hipotiroidisme) yang menyebabkan gejala yang hampir mirip dengan menopause (Nadine Suryoprajogo, 2019).

2.10 Jenis Menopause

2.10.1 Menopause Dini (premature)

Menopause alami adalah masa dimana berhentinya menstruasi yang biasanya dialami wanita usia rata – rata 50 tahun, akan tetapi terdapat wanita mengalami

menopause pada umur 20 sampai 40 tahun. Selama masa menopause dini, 50 % terjadi osteoporosis dan 75 % wanita akan mengalami vaqsomotorik(Hot flashes dan keringat dingin). Ada beberapa faktor yang dapat membuat wanita menopause dini yaitu penggunaan obat diet yang bekerja secara bruntal sehingga meningkatkan kadar hormon prolaktin yang menyebabkan menopause dini (Amelia et al., 2024).

2.10.2 Menopause Terlambat

Menopause terlambat adalah kondisi dimana seorang wanita belum mengalami menopause di usia 55 tahun keatas . Dan menurut buku yang berjudul Ilmu Kebidanan, menjelaskan bahwa menopause yang terjadi diusia 55 tahun keatas,dapat disebabkan oleh obesitas. Hormon estrogen dalam tubub diproduksi di dalam endometrium, diprodukdalam jumlah yang sedikit dan oleh karena itu dapat disimpulkan seorang wanita yang memiliki kelebihan berat badan akan memiliki kadar estrogen yang tinggi (Amelia et al., 2024).

2.11 Faktor yang mempengaruhi menopause

Terdapat empat faktor yang mempengaruhi gejala menopause, yaitu (Cintika Yorinda Sebtalesy & Irmawati Mathar, 2019).

2.11.1 Faktor fisik dan psikologis

Perubahan perubahan psikologis atau fisik ini berhubungan dengan kadar estrogen gejala yang menonjol yaitu berkurangnya gairah , berkurangnya konsentrasi dan timbulnya perubahan seperti emosi yang mudah tersinggung dan kecemasan yang berat .

2.11.2 Faktor sosial dan ekonomi

Keadaan sosial dan ekonomi sangat berpengaruh terhadap faktor faktor fisik kesehatan dan Pendidikan. Apabila faktor tersebut baik akan mengurangi beban fisiologis dan sebagainya.

2.11.3 Faktor budaya dan lingkungan

Pengaruh budaya dan lingkungan juga sudah dibuktikan bahwa sangat mempengaruhi wanita untuk dapat atau tidak menyesuaikan diri dengan fase klimakterium dini.

2.12 Hormon Estrogen

Pengukuran konsentrasi estrogen, meskipun sering disarankan oleh majalah wanita, bukanlah metode yang tepat untuk menentukan menopause. Hal ini karena kadar estrogen pada fase pramenopause bisa mirip dengan kadar yang ditemukan pada fase folikel awal wanita pramenopause. Pengukuran kadar estradiol serum dapat digunakan untuk memantau terapi pada wanita yang menjalani terapi implan estrogen. Estradiol merupakan estrogen utama pada manusia, dan selama masa pramenopause, menopause, serta pascamenopause, kadar estradiol mengalami penurunan yang signifikan.

Jika kadar estrogen lebih rendah dari normal, ini menandakan bahwa seseorang Kadar estradiol pada hari ke-3 umumnya berada dalam rentang 25- 75 pg/ml. Secara umum, jika kadar estradiol berada di bawah atau sekitar 30 pg/ml dan kadar FSH tinggi (dalam kisaran 24 atau lebih tinggi), ini menunjukkan bahwa kondisi tersebut berada dalam jangkauan pascamenopause, yaitu antara 30-40 atau lebih tinggi. Dengan demikian, hasil pemeriksaan tersebut dapat dianggap menunjukkan tahap tersebut.berada pada tahap pramenopause, yang merupakan awal dari menopause.

2.13 Hubungan Kadar Asam Urat dengan Menopause

Asam urat dapat disebabkan oleh gangguan metabolisme purin,. Gangguan metabolisme yang disebabkan oleh purin tersebut menyebabkan sodiumuratb yang bisa diartikan dengan adanya penumpukan di dalam dan diantara persendian. Asam urat itu sendiri ditandai dengan tingginya kadar asam urat tersebut dalam darah atau yang sering disebut dengan (hiperurisemia). Menopause adalah akhir dari proses biologis dari menstruasi pada wanita, dan dimana kadar estrogen menurun, dan wanita tersebut tidak mengalami menstruasi selama 12 bulan(Rajagukguk et al., 2022).Dengan seiring bertambahnya usia , Pada ovarium manusia menjadi tidak responsif terhadap gonadotropin , dan fungsinya menyebabkan siklus seksual menghilang. Hal tersebut bergantung pada penurunan folikel primordial adalah penyebab ovarium yang tidak responsive ini. Menopause juga biasanya muncul pada usia 45 hingga 55 tahun (Rajagukguk et al., 2022).

Salah satu hormon yang memerankan peran penting dalam metabolisme asam urat tubuh manusia adalah hormon estrogen. Selama dimana siklus

reproduksi, kadar estrogen yang dimiliki oleh perempuan dapat meningkat atau menurun sejalan dengan usia. Karena tingkat estradiol darah berubah dengan cepat selama masa trasnsisi menopause ,kadar asam urat wanita tetap berbeda dengan premenopause dan postmenopause (Pangestu et al., 2019).