

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

I.1 Obesitas

Kadar lemak berlebih dalam tubuh akan disimpan pada jaringan ekstrahepatik atau jaringan adiposa dalam bentuk trigliserida. Pada individu obesitas, kadar lemak yang berlebihan (Tabel 1) akan memicu penumpukan lemak pada jaringan adiposa, sehingga terbentuk jaringan adiposa yang memiliki volume lebih besar dibandingkan jaringan adiposa pada individu non-obesitas. Volume jaringan adiposa yang melebihi kemampuan penyokong jaringan ikat tubuh, ditambah dengan pengaruh gravitasi, akan menyebabkan peregangan permukaan kulit jaringan adiposa sehingga membentuk lipatan kulit yang tebal (Hazleman, 2004; Riley & Speed, 2004). Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan kadar lemak pada tubuh yang dilambangkan dengan peningkatan IMT ≥ 30 , yang dapat menimbulkan berbagai gangguan metabolisme dan memicu timbulnya berbagai gangguan kardiovaskuler (Ganong, 2008).

Pada tubuh individu dengan obesitas, terjadi peningkatan kadar lemak yang menyebabkan terganggunya fungsi endotel dan peningkatan produksi radikal bebas oksigen. Radikal ini menonaktifkan nitrat oksida, yaitu

faktor *endotheliat-relaxing* pembuluh darah yang utama, sehingga pembuluh darah tidak dapat berdilatasi dengan normal. Apabila keadaan ini berlangsung dalam waktu lama tanpa adanya perbaikan diet, lemak akan tertimbun dalam lapisan tunika intima pembuluh darah. Paparan radikal bebas pada sel endotel dinding arteri akan menyebabkan terjadinya oksidasi LDL yang mengangkut molekul lipid ke jaringan tubuh, menyebabkan timbulnya plak aterosklerotik. Tingginya kadar lemak dalam tubuh juga menyebabkan peningkatan metabolisme HDL yang merupakan faktor pencegah timbulnya penyumbatan oleh plak aterosklerotik. Mekanisme penyumbatan oleh lemak akibat tingginya kadar lemak pada obesitas kemudian ikut mencetuskan timbulnya berbagai gangguan kardiovaskuler antara lain; hipertensi, stroke, dan penyakit jantung. Selain itu, obesitas juga dapat menimbulkan kelainan metabolisme dan menjadi faktor risiko bagi penyakit seperti dislipidemia dan diabetes melitus (Price & Wilson, 2006).

Dalam awal praktik klinisnya, obesitas diukur dengan menggunakan perhitungan Indeks Massa Tubuh, yang pertama kali diterapkan oleh Adolphe Quetelet pada tahun 1871. Pengukuran ini hingga kini masih diterapkan dengan parameter yang diperbaharui (Tabel 1) untuk mengkategorikan keadaan tubuh sesuai dengan nilai IMT yang didapat, sehingga intervensi farmakologis serta non-farmakologis yang diperlukan dapat diberikan dengan tepat (*World Health Organization*, 2000).

Tabel 1. Nilai Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks Massa Tubuh	Klasifikasi
<18.5	Berat badan rendah
18.5-24.9	Berat badan normal
25.0-29.9	Berat badan berlebih (<i>overweight</i>)
30.0-34.9	Obesitas kelas I
35.0-39.9	Obesitas kelas II
≥40.0	Obesitas kelas III

Keterangan : IMT = berat badan (kg)/tinggi badan (m)²

Sumber : WHO, 2000.

Tebal lipatan kulit menggambarkan perkembangan jaringan lemak bawah kulit. Pengukuran tebal lipatan kulit dapat digunakan untuk memperkirakan jumlah lemak yang ada dibawah lapisan kulit sebagai parameter obesitas (Tabel 2). Pengukuran tebal kulit ini dapat dilakukan pada tujuh bagian yaitu pada bagian bisep, trisep, subskapsular, abdomen, suprailiaka, paha, dan betis. Metode yang digunakan untuk mengukur tebal lipatan lemak dan persentase lemak ini adalah metode anthropometri dengan teknik pengukuran lipat kulit menggunakan peralatan jangka lengkung sederhana ([International Society for the Advancement of Kinanthropometry](#), 2001).

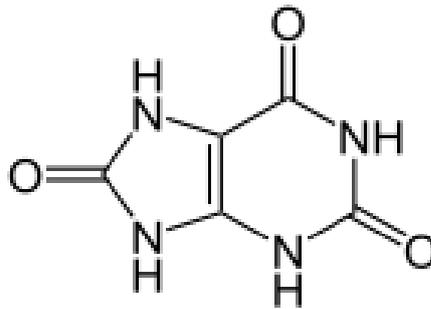
Tabel 2. Interpretasi Pemeriksaan Tebal Lipat Kulit

Tebal Lipat Kulit		Sangat Baik	Baik	Normal	Buruk (<i>Overweight</i>)	Sangat Buruk (<i>Obesitas</i>)
Normal	Laki-laki	60-80	81-90	91-110	111-150	>150
	Wanita	70-90	91-100	101-120	121-150	>150
Atletik	Laki-laki	40-60	61-80	81-100	101-130	>130
	Wanita	50-70	71-85	86-110	111-130	>130

Sumber : IKAI, 2001.

II.2 Asam Urat ($C_5H_4N_4O_3$)

Asam urat adalah senyawa derivat purina yang memiliki sifat sukar larut dalam air dan semisolid dengan rumus kimia $C_5H_4N_4O_3$ (Gambar 3). Asam urat memiliki rasio plasma antara 3.6 mg/dL ($\sim 214\mu\text{mol/L}$) hingga 8.3 mg/dL ($\sim 494\mu\text{mol/L}$). Pada manusia, asam urat adalah produk terakhir dari metabolisme nukleotida purin, akibat absennya enzim urikase yang mengkonversi asam urat menjadi allantoin (Murray *et al.*, 2009).



Gambar 1. Struktur Kimia Asam Urat (*Chemical Infobox*, 2015).

Berikut adalah data kimia senyawa asam urat dalam keadaan standar (25° C; 100 kPa);

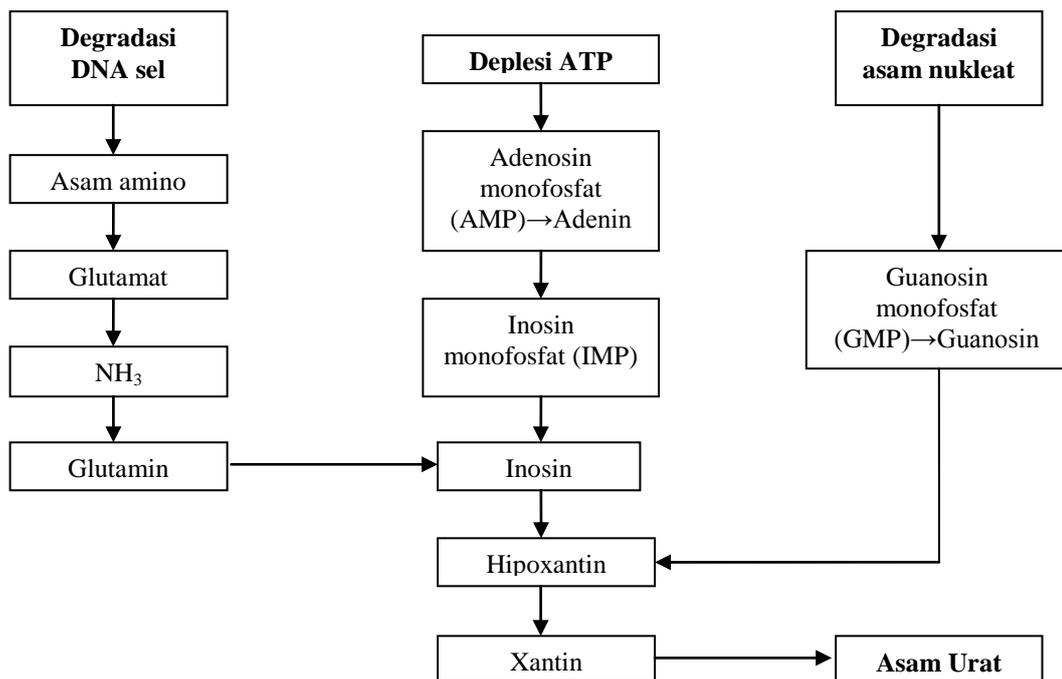
Tabel 3. Senyawa Asam Urat

Nama IUPAC*	7,9-dihidro-1H-purin-2,6,8(3H)-trion	
Nama Lain	2,6,8 Trioxypurine	
Sifat Kimia	Rumus Molekul	$C_5H_4N_4O_3$
	Massa Molar	168.11 g/mol
	Tampilan	Kristal putih
	Densitas	1.87
	Titik Lebur	300° C
	Kelarutan Dalam Air	0.0006 g/100 mL (20° C)
	Keasaman	5.6-8.4
Kadar Normal pada darah (Manusia)	Laki-laki	3.4-7.2 mg/dL
	Wanita	2.4-6.1 mg/dL

Sumber : *Chemical Infobox*, 2015.

Metabolisme purin dalam tubuh manusia berlangsung dalam tiga mekanisme (Gambar 4);

1. Degradasi DNA sel yang mengalami apoptosis.
2. Deplesi adenosin trifosfat (ATP).
3. Degradasi asam nukleat (Weaver *et al.*, 2010).



Gambar 2. Metabolisme Asam Urat (Weaver *et al.*, 2010).

Pada deplesi DNA akan terjadi mekanisme sintesis inosin dari adenosin dengan adenosin deaminase sebagai katalis reaksinya. Selanjutnya inosin akan dirubah menjadi hipoxantin yang kemudian akan dioksidasi lagi menjadi xantin. Sedangkan pada degradasi asam nukleat mekanisme pembentukan xantin berasal dari basa guanin. Xantin tersebut yang kemudian akan dioksidasi menjadi asam urat (Weaver *et al.*, 2010).

Peningkatan kadar asam urat dalam darah melebihi nilai normal disebut hiperurisemia. Hiperurisemia umumnya menunjukkan gejala khas yakni adanya nyeri akibat peradangan yang disebabkan timbunan kristal monosodium asam urat pada persendian. Hiperurisemia secara klinis didefinisikan sebagai gangguan artritis inflamatori akut yang ditandai oleh peningkatan kadar asam urat darah >6.8 mg/dl. Hiperurisemia atau gout

dibagi menjadi 2 macam yaitu gout primer dan gout sekunder. Gout primer disebabkan karena dampak langsung dari peningkatan produksi ataupun penurunan ekskresi asam urat dalam tubuh. Sedangkan gout sekunder merupakan gangguan produksi akibat konsumsi purin berlebihan dan gangguan penurunan ekskresi asam urat dalam tubuh yang disebabkan oleh faktor lain seperti gangguan metabolik maupun konsumsi obat-obatan tertentu (Price & Wilson, 2006).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Andry, Saryono & Upoyo (2009) menunjukkan bahwa prevalensi hiperurisemia pada usia <50 tahun dan >50 tahun adalah sebesar 30%. Dari lima puluh sembilan studi yang dikumpulkan untuk dilakukan analisis secara sistematis diperoleh hasil bahwa prevalensi hiperurisemia pada laki-laki adalah 21.6% sedangkan pada wanita adalah 8.6%. Usia resiko hiperurisemia sendiri umumnya adalah ≥ 30 tahun pada laki-laki, sedangkan untuk wanita ≥ 50 tahun (Liu, 2011).

Mekanisme terjadinya hiperurisemia dapat disebabkan oleh produksi asam urat yang meningkat, ekskresi asam urat yang berkurang ataupun terganggu, maupun keduanya (Gambar 5) (Sudoyo *et al.*, 2010). Peningkatan produksi asam urat dalam tubuh disebabkan oleh beberapa factor, antara lain ;

1. Genetik.

Gejala yang ditimbulkan tidak spesifik, bahkan kadang tidak ditemukan gejala (asimtomatis). Mekanisme hiperurisemia diduga akibat peningkatan kerja enzim fosforbisol sintetase (Misnadiarly, 2007).

2. Konsumsi Makanan Tinggi Purin.

Diet tinggi purin seperti jeroan, kacang tanah, bayam, buncis, kembang kol, kepiting memicu peningkatan sintesis asam urat, sehingga menjadi faktor pencetus terjadinya hiperurisemia. Penelitian yang dilakukan oleh Hayani & Widyaningsih (2011) menunjukkan bahwa diet tinggi purin dengan pemberian jus hati ayam 3 kali sehari selama 7 hari pada mencit menyebabkan peningkatan signifikan kadar asam urat pada darah mencit. Diet jenis daging dan makanan laut terbukti dapat meningkatkan kadar asam urat, sedangkan diet protein nabati tidak menunjukkan peningkatan kadar asam urat darah yang signifikan (Andry *et al.*, 2009).

3. Peningkatan Apoptosis Sel.

Penyakit yang melibatkan peningkatan kematian sel seperti penyakit autoimun dan penyakit degeneratif diketahui dapat meningkatkan kadar asam urat, karena terjadi percepatan kematian sel sehingga terjadi peningkatan degradasi sel lama, untuk membentuk sel baru yang menghasilkan produk asam urat (Murray *et al.*, 2009).

Selain akibat peningkatan produksi asam urat, hiperurisemia juga dapat disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat yang dapat disebabkan beberapa gangguan kesehatan, antara lain;

1. Obesitas

Pada individu obesitas terjadi penumpukan lemak berlebih dalam tubuh, dimana penumpukan kolesterol lipid pada pembuluh darah akan memicu timbulnya plak aterosklerotik yang menyebabkan penyumbatan sirkulasi pembuluh darah. Salah satu komponen yang alirannya tersumbat adalah asam urat. Asam urat yang pada keadaan normal dikeluarkan melalui ginjal akan mengalami penghambatan proses ekskresi, sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat (Agustini *et al.*, 2013).

2. Diabetes Melitus

Pada diabetes melitus dimana pada tubuh penderita terjadi resistensi insulin, glukosa tidak dapat masuk ke jaringan untuk dijadikan sumber energi yang diperlukan untuk metabolisme seluler. Sebagai kompensasinya tubuh akan memetabolisme cadangan trigliserida dari jaringan adiposa dan menghasilkan produk sampingan berupa keton yang bersifat asam. Zat ini kemudian berakumulasi pada pembuluh darah, menyebabkan keracunan keton (ketosis). Fenomena ini kemudian menyebabkan disfungsi endotel dan gangguan vaskuler yang dapat menyebabkan terhambatnya ekskresi asam urat. Selain itu pada keadaan resistensi insulin juga terjadi peningkatan konversi xantin

menjadi asam urat sehingga kadar asam urat dalam darah akan terus meningkat (Misnadiarly, 2007).

3. Usia dan Jenis Kelamin.

Hiperurisemia lebih sering dijumpai pada laki-laki dan pada individu dengan usia lanjut. Hal ini disebabkan karena pada laki-laki dan perempuan menopause terjadi penurunan atau tidak terbentuknya hormon estrogen dan progesteron. Hormon estrogen dapat membantu eksresi asam urat melalui urin, sehingga penurunan sintesis hormon tersebut dapat menyebabkan terjadinya hiperurisemia. Selain itu, hiperurisemia juga dapat timbul akibat penurunan enzim urikinase yang berfungsi untuk merubah asam urat menjadi bentuk alatonin yang untuk diekskresikan melalui urin (Price & Wilson, 2006).

4. Konsumsi Alkohol.

Alkohol memicu peningkatan produksi asam urat karena kandungan etanol dan purin yang terdapat dalam alkohol. Selain itu, produk sampingan dari metabolisme alkohol adalah asam laktat. Produk asam laktat ini juga akan menghambat pengeluaran asam urat melalui urin sehingga terjadi hiperurisemia (Price & Wilson, 2006).

5. Obat-obatan.

Penggunaan obat-obatan tertentu juga berperan dalam peningkatan kadar asam urat atau ekskresi asam urat. Golongan obat yang membantu proses ekskresi asam urat yaitu golongan urikosurik, contoh obat tersebut antara lain probenesid dan sulfinpirazon. Sebaliknya, obat-obatan anti hipertensi jenis tertentu seperti aspirin dan tiazid dapat menghambat proses ekskresi asam urat sehingga memperparah keadaan hiperurisemia. Obat-obatan antihipertensi umumnya menunjukkan efek samping penghambatan metabolisme lipid dalam tubuh. Yang kemudian dapat menghambat ekskresi asam urat melalui urin (Price & Wilson, 2006; Weaver *et al.*, 2010).

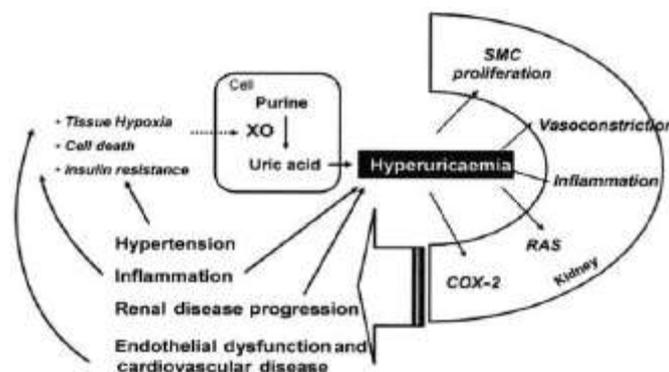
6. Hipertensi.

Gangguan tekanan darah tinggi (hipertensi) terjadi akibat vasokonstriksi pembuluh darah yang juga menurunkan aliran darah ke glomerulus ginjal. Hal ini memicu aktivasi sistem renin angiotensin yang menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium. Pada prinsipnya, air selalu mengikuti gerak dari ion natrium tersebut sehingga pada saat terjadi reabsorpsi natrium maka air juga akan ikut mengalami reabsorpsi. Hal ini menyebabkan penurunan aliran cairan ke ginjal, sehingga ekskresi asam urat terhambat. Selain melalui mekanisme tersebut, peningkatan kadar asam urat pada hipertensi juga dapat diakibatkan cedera vaskuler yang merupakan gambaran umum dari penyakit ini. Cedera vaskuler pada hipertensi dapat memicu terjadinya iskemia jaringan, sehingga sel-sel pada jaringan mengalami kematian

dan degradasi seluler. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis asam urat, sehingga kadar asam urat dalam tubuh akan meningkat (Manampiring & Bodhy, 2011).

7. Aktivitas.

Pada saat terjadinya aktivitas fisik, tubuh meningkatkan metabolisme substansi nutrisi dengan oksigen (aerob) atau tanpa oksigen (anaerob), sesuai dengan ketersediaan udara dan kemampuan tubuh untuk mengambil serta mendistribusikan nutrisi dan oksigen tersebut. Dalam keadaan oksigen yang sedikit, tubuh akan melangsungkan metabolisme anaerob untuk mempertahankan fungsi normal sel, yang menghasilkan produk sampingan berupa asam laktat. Penumpukan asam laktat dalam tubuh dapat menghambat ekskresi asam urat melalui urin (Ganong, 2008).



Gambar 3. Mekanisme Terjadinya Gangguan Kesehatan pada Hiperurisemia

(Avram & Krishnan, 2008).

Gout atau penyakit pirai asam urat yang merupakan gangguan kesehatan akibat hiperurisemia menunjukkan gejala klinis dalam empat tahapan, yakni;

1. Tahap Hiperurisemia Asimptomatik.

Pada tahap ini telah terjadi peningkatan kadar asam urat darah tetapi belum muncul tanda dan gejala lain seperti nyeri ataupun pembengkakan. Pada keadaan hiperurisemia asimptomatik kadar asam urat dapat meningkat hingga 9-10 mg/dl.

2. Tahap Serangan Gout Akut.

Pada tahap ini mulai muncul tanda gejala seperti adanya pembengkakan pada daerah sendi jari-jari tangan, pergelangan tangan, lutut dan siku. Penderita dapat merasakan nyeri yang hebat akibat kristalisasi asam urat yang disebabkan penimbunan natrium urat yang kadarnya meningkat dalam pembuluh darah. Pada tahap ini, mekanisme peningkatan eksresi asam urat sebagai kompensasi peningkatan kadar asam urat darah telah gagal atau terganggu. Timbunan kristal urat direspon oleh makrofag yang kemudian memfagosit kristal urat bersama komponen persendian. Respon ini kemudian memicu peradangan yang menimbulkan perbesaran ukuran area sendi, timbulnya kemerahan, dan nyeri yang hebat.

3. Tahap Interkritis.

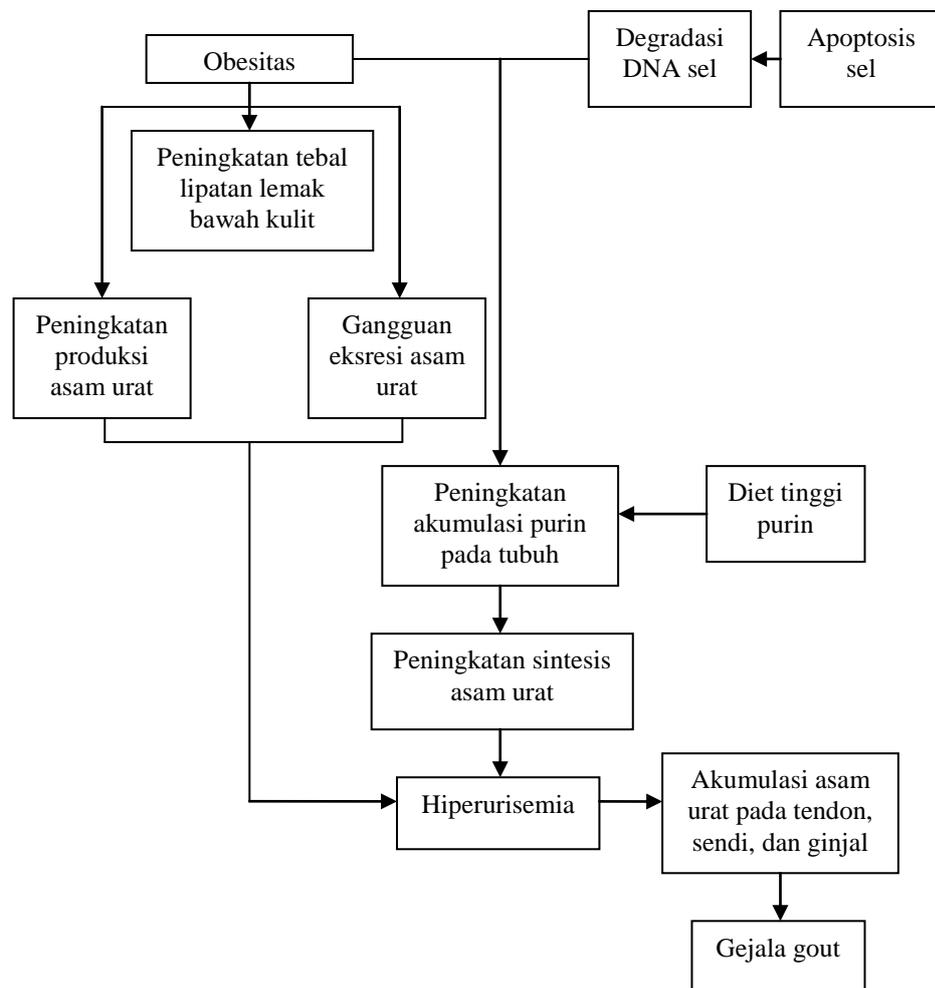
Pada tahapan ini gejala-gejala serangan akut sudah tidak timbul untuk kurun waktu yang relatif lama, kadang hingga bertahun-tahun.

4. Tahap Kronik.

\ Hiperurisemia yang tidak mengalami perbaikan akan berlanjut menjadi gout kronik. Timbunan asam urat dan pembentukan kristal urat semakin meningkat sehingga terjadi sedimentasi kristal urat membentuk kristal besar yang tersebar diseluruh area sendi (tofus). Pada tahap ini gejala akut kembali timbul dengan intensitas dan frekuensi nyeri yang meningkat (Price & Wilson, 2006).

II.3 Kerangka Teori

Kerangka teori dalam penelitian disusun dari berbagai hasil penelitian yang sudah ada sebelumnya. Adapun kerangka teori dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

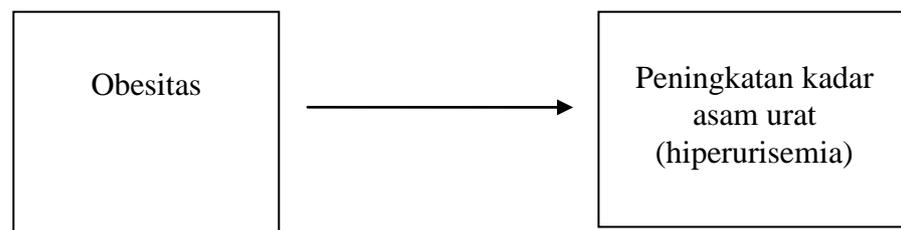


Gambar 4. Kerangka Teori
(Murray, 2009)

II.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian disusun sebagai kerangka kerja penelitian.

Adapun kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 5. Kerangka Konsep

II.5 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka teori dan kerangka konsep tersebut, maka peneliti menggunakan rumusan hipotesis (H1) dalam penelitian yaitu; terdapat hubungan antara obesitas dengan kadar asam urat pada usia dewasa di wilayah kerja Puskesmas Kampung Sawah.