

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tekanan darah**

##### **2.1.1 Definisi tekanan darah**

Tekanan darah adalah gaya tekan darah pada dinding arteri ketika darah dipompa oleh jantung ke seluruh tubuh. Prinsip tekanan darah serupa dengan tekanan air di dalam selang. Semakin kuat aliran air maka semakin besar tekanan pada dinding selang. Tekanan darah diperlukan agar darah yang berada di dalam jantung dapat terdorong ke seluruh tubuh untuk menyediakan nutrisi dan oksigen bagi jaringan.<sup>1,2</sup>

Tekanan darah dapat berubah sesuai aksi dari jantung. Tekanan darah mencapai tingkat tertinggi ketika jantung berkontraksi sehingga disebut tekanan darah sistolik (TDS), dan mencapai tingkat terendah ketika jantung berelaksasi sehingga disebut tekanan darah diastolik (TDD). Tekanan darah seseorang dinyatakan sebagai tekanan darah sistolik/diastolik dengan satuan milimeter air raksa (mmHg).<sup>1,13</sup>

##### **2.1.2 Klasifikasi tekanan darah**

Beberapa organisasi seperti *Joint National Committe (JNC)*, *European Society of Hypertension (ESH)*, *World Health Organization (WHO)*, Perhimpunan Hipertensi Indonesia, *Chinese Hypertension Society (CHS)*, membuat berbagai macam klasifikasi tekanan darah. Akan tetapi yang paling umum digunakan adalah klasifikasi JNC VII. Menurut JNC VII klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi kelompok normal, pre-hipertensi, hipertensi derajat 1 dan derajat 2 yang tertera pada tabel berikut.<sup>1,14</sup>

**Tabel 2.1** Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC 7 (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*)<sup>1</sup>

Kategori Tekanan Darah menurut JNC 7	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	dan/ atau	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	Dan	< 80
Pre-Hipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi:			
Tahap 1	140-159	Atau	90-99
Tahap 2	160	Atau	100

Data terbaru menunjukkan bahwa nilai tekanan darah yang sebelumnya dipertimbangkan normal ternyata menyebabkan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskuler. Data ini mendorong pembuatan klasifikasi baru yang disebut pre-hipertensi.<sup>2,14</sup>

### 2.1.3 Tekanan darah tinggi (hipertensi)

Tekanan darah akan meningkat jika terjadi penyempitan atau penyumbatan pada pembuluh darah. Peningkatan tekanan darah yang menetap dalam jangka waktu tertentu disebut dengan tekanan darah tinggi atau hipertensi. Hipertensi didefinisikan sebagai keadaan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg.<sup>1,2,4</sup>

Hipertensi merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler yang paling banyak ditemui di masyarakat dengan angka kejadian 10-15% pada orang dewasa.<sup>13</sup> Penyakit ini sering kali disebut sebagai pembunuh diam-diam (*Silent Killer*), karena sifatnya yang mematikan tanpa disertai dengan gejala yang khas. Sebagian besar hipertensi (95%) tidak diketahui penyebabnya yang disebut sebagai hipertensi esensial. Meskipun demikian hipertensi dipicu oleh interaksi dari berbagai faktor risiko.<sup>1,2,13</sup>

## 2.1.4 Etiologi dan faktor risiko hipertensi

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibedakan menjadi dua jenis, yaitu:

### A. Hipertensi Primer atau Esensial

Hipertensi esensial atau primer merupakan hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya secara jelas dan merupakan jenis hipertensi yang paling sering muncul yaitu dengan prevalensi 95% seluruh kasus hipertensi.<sup>1</sup> Hipertensi esensial merupakan penyakit kompleks yang timbul akibat interaksi beberapa faktor risiko. Beberapa faktor risiko tersebut antara lain:

- a. Faktor yang berhubungan dengan pola hidup seperti obesitas, merokok, asupan garam berlebih, kurangnya aktivitas fisik, alkoholisme, paparan stress berlebih, dan kadar gula darah serta lipid serum yang tinggi.<sup>1,12,15</sup>
- b. Faktor yang tidak dapat diubah, meliputi usia, jenis kelamin, dan faktor genetik.<sup>1,15</sup>
- c. Sistem saraf simpatis : tonus simpatis dan variasi diurnal.
- d. Ketidakseimbangan antara modulator vasokonstriksi dan vasodilatasi.
- e. Pengaruh sistem autokrin setempat yang berperan dalam sistem renin, angiotensin, dan aldosteron.<sup>1,12,14,16</sup>

### B. Hipertensi Sekunder

Merupakan hipertensi yang disebabkan oleh penyakit tertentu. Hipertensi jenis ini mencakup 5% dari seluruh kasus hipertensi. Beberapa penyebab hipertensi sekunder antara lain berupa penyakit ginjal seperti glomerulonefritis akut, nefritis kronis, kelainan renovaskuler, dan Sindrom Gordon; penyakit endokrin seperti feokromositoma, dan hipertiroid; serta kelainan neurologis seperti tumor otak.<sup>1,12,14</sup>

### 2.1.5 Mekanisme hipertensi

Mekanisme patofisiologi yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah antara lain :

#### 1) Curah jantung dan tahanan perifer

Keseimbangan curah jantung dan resistensi perifer berpengaruh terhadap tekanan darah. Pada sebagian besar kasus hipertensi esensial curah jantung biasanya normal tetapi resistensi perifernya meningkat. Tekanan darah ditentukan oleh konsentrasi sel otot polos yang terdapat pada pembuluh darah arteriol. Peningkatan konsentrasi sel otot polos akan meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler. Peningkatan konsentrasi otot polos ini semakin lama akan mengakibatkan penebalan pembuluh darah arteriol yang diperantarai oleh angiotensin yang menjadi awal meningkatnya tahanan perifer yang ireversibel.<sup>1,16</sup>

#### 2) Sistem Renin-Angiotensin

Ginjal mengontrol tekanan darah melalui pengaturan volume cairan ekstraseluler dan sekresi renin. Sistem Renin-Angiotensin merupakan sistem endokrin yang penting dalam pengontrolan tekanan darah. Renin disekresi oleh aparatus juxtaglomerulus ginjal sebagai respon terhadap berkurangnya perfusi glomerulus, penurunan asupan garam, ataupun respon dari sistem saraf simpatik.<sup>14-16</sup>

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui aksi sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) akibat *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE berperan penting dalam fisiologi pengaturan tekanan darah. Peristiwa ini dimulai dari adanya angiotensinogen yang diproduksi oleh hati dan disekresikan ke dalam sirkulasi darah. Angiotensinogen kemudian diubah menjadi angiotensin I oleh hormon renin. Oleh ACE yang terdapat di paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama.<sup>14,16</sup>

Aksi pertama adalah melalui peningkatan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi oleh hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal dengan cara mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan adanya peningkatan ADH, urin yang diekskresikan ke luar tubuh menjadi sedikit (antidiuresis), sehingga osmolalitas urin menjadi tinggi dan pekat. Akibat tingginya osmolalitas, volume cairan ekstraseluler akan meningkat dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Peningkatan volume intravaskuler ini kemudian dapat meningkatkan tekanan darah.<sup>13,16</sup>

Aksi kedua adalah stimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang berperan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mereabsorpsi Na dan Cl (garam) dari tubulus ginjal sehingga ekskresinya berkurang. Peningkatan konsentrasi NaCl dalam tubuh akan menyebabkan bertambahnya volume cairan ekstraseluler yang kemudian akan meningkatkan tekanan darah.<sup>13,16</sup>

### 3) Sistem Saraf Otonom

Sirkulasi sistem saraf simpatik dapat menyebabkan vasokonstriksi dan dilatasi pembuluh darah arteriol. Sistem saraf otonom ini memiliki peran penting dalam mempertahankan tekanan darah. Hipertensi dapat terjadi karena interaksi antara sistem saraf otonom dan sistem renin-angiotensin bersama – sama dengan faktor lain termasuk natrium, volume sirkulasi, dan beberapa hormon.<sup>13,14,16</sup>

### 4) Disfungsi Endotel

Sel endotel pembuluh darah mempunyai peran yang penting dalam pengontrolan pembuluh darah jantung dengan memproduksi sejumlah vasoaktif lokal antara lain molekul oksida nitrit (NO) dan peptida endotelium. Disfungsi endotelium banyak terjadi pada kasus hipertensi esensial. Secara klinis pengobatan dengan antihipertensi menunjukkan perbaikan gangguan produksi dari oksida nitrit.<sup>16</sup>

#### 5) Substansi vasoaktif

Banyak sistem vasoaktif yang mempertahankan tekanan darah dalam keadaan normal dengan cara mempengaruhi transpor natrium. Bradikinin merupakan vasodilator yang potensial, begitu juga endothelin. Endothelin meningkatkan sensitifitas garam serta mengaktifkan sistem renin-angiotensin lokal yang mempengaruhi tekanan darah. *Arterial natriuretic peptide* (ANP) merupakan hormon yang diproduksi di atrium jantung dalam merespon peningkatan volume darah. Hal tersebut dapat meningkatkan ekskresi garam dan air dari ginjal yang akhirnya meningkatkan retensi cairan dan hipertensi.<sup>16</sup>

#### 6) Hiperkoagulasi

Pasien hipertensi biasanya memperlihatkan ketidaknormalan dari dinding pembuluh darah (disfungsi endotelium atau kerusakan sel endotelium), ketidaknormalan faktor homeostasis, platelet, dan fibrinolisis. Hipertensi diduga menyebabkan protombotik dan hiperkoagulasi yang semakin lama semakin merusak organ target. Beberapa keadaan ini dapat dicegah dengan pemberian obat antihipertensi.<sup>16</sup>

#### 7) Disfungsi diastolik

Hipertropi ventrikel kiri menyebabkan ventrikel tidak dapat berelaksasi ketika terjadi tekanan diastolik. Hal ini untuk memenuhi peningkatan kebutuhan input ventrikel, terutama pada saat olahraga terjadi peningkatan tekanan atrium kiri melebihi normal, dan penurunan tekanan ventrikel.<sup>13,16</sup>

Patogenesis dari hipertensi adalah multifaktorial dan sangat kompleks. Patogenesis tersebut dapat dipicu oleh beberapa faktor meliputi faktor genetik, asupan garam dalam diet, tingkat stress dapat berinteraksi untuk memunculkan gejala hipertensi. Faktor-faktor tersebut merubah fungsi tekanan darah terhadap perfusi jaringan yang adekuat melalui mediator hormon, aktivitas vaskuler, volume sirkulasi darah, kaliber vaskuler, viskositas darah, curah jantung, elastisitas pembuluh darah dan stimulasi neural.<sup>14,16</sup>

Perjalanan penyakit hipertensi berkembang dari hipertensi laten yang hanya muncul pada saat tertentu menjadi hipertensi yang persisten. Setelah periode asimtomatik yang lama, hipertensi persisten berkembang menjadi hipertensi dengan komplikasi, dimana kerusakan organ target di aorta dan arteri kecil, jantung, ginjal, retina dan susunan saraf pusat.<sup>14,16</sup>

### **2.1.6 Gejala hipertensi**

Secara umum gejala yang dikeluhkan oleh penderita hipertensi yaitu sakit kepala, rasa pegal dan tidak nyaman pada tengkuk, perasaan berputar serasa ingin jatuh, berdebar atau detak jantung terasa cepat, dan telinga berdengung.<sup>14</sup>

Gejala lain akibat komplikasi hipertensi seperti gangguan penglihatan, gangguan saraf, gejala gagal jantung, dan gejala lain akibat gangguan fungsi ginjal sering di jumpai. Gagal jantung dan gangguan penglihatan banyak dijumpai pada hipertensi berat, yang umumnya disertai pula dengan gangguan pada ginjal. Gangguan cerebral akibat hipertensi dapat berupa kejang atau kelumpuhan, gangguan kesadaran, bahkan sampai koma akibat perdarahan organ dalam.<sup>1,14</sup>

### **2.1.7 Diagnosis hipertensi**

Langkah awal penatalaksanaan hipertensi meliputi diagnosis dini secara akurat terhadap tekanan darah. Akurasi pengukuran tekanan darah dipengaruhi oleh alat ukur, cara pengukuran, dan ketepatan waktu pengukuran. Pengukuran tekanan darah dianjurkan dilakukan pada posisi duduk setelah beristirahat 5 menit dan 30 menit bebas rokok dan kafein. Pengukuran tekanan darah posisi berdiri atau berbaring dapat dilakukan pada keadaan tertentu.<sup>14</sup>

Sebaiknya alat ukur yang digunakan adalah sfigmomanometer air raksa dengan ukuran *cuff* yang sesuai. Balon di pompa hingga 20-30 mmHg diatas tekanan sistolik palpasi, yaitu tekanan darah saat pulsasi nadi tidak teraba lagi, kemudian dibuka secara perlahan-lahan. Hal ini dimaksudkan untuk menghindari *auscultatory gap* yaitu hilangnya bunyi setelah bunyi pertama terdengar yang disebabkan oleh kekakuan arteri.<sup>14</sup>

Pengukuran ulang hampir selalu diperlukan untuk menilai apakah peninggian tekanan darah menetap sehingga memerlukan intervensi segera atau kembali ke normal sehingga hanya memerlukan kontrol yang periodik. Selain itu diperlukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium untuk menilai faktor risiko kardiovaskuler lain seperti hiperglikemia, hiperlipidemia, atau hiperurisemia yang dapat dimodifikasi serta menemukan kerusakan organ target akibat tingginya tekanan darah seperti hipertrofi ventrikel kiri atau retinopati hipertensi pada funduskopi. Sebelum melakukan pemeriksaan fisik diperlukan anamnesis yang baik untuk menilai riwayat hipertensi dalam keluarga, riwayat penggunaan obat antihipertensi atau obat lain, gejala yang berhubungan dengan gangguan organ target, kebiasaan dan gaya hidup serta faktor psikososial.<sup>14</sup>

#### **2.1.8 Komplikasi hipertensi**

Hipertensi dapat menyebabkan aterosklerosis yang melemahkan struktur pembuluh darah otak sehingga meningkatkan kemungkinan terbentuknya aneurisma. Hipertensi kronik menyebabkan pembuluh darah otak mengalami hipertropi dan menebal, sehingga aliran darah berkurang dan meningkatkan risiko stroke. Stroke dapat timbul akibat perdarahan tekanan tinggi di otak, atau akibat emboli yang terlepas dari pembuluh darah yang terpajan tekanan tinggi.<sup>1,2,14</sup>

Kebutuhan oksigen miokardium mungkin tidak dapat terpenuhi dengan adanya hipertensi dan dapat terjadi iskemia. Apabila arteri koroner yang mengalami aterosklerosis tidak dapat menyuplai cukup oksigen ke miokardium maka akan menyebabkan infark miokardium yang dapat memicu hipertropi ventrikel. Hipertropi ventrikel dapat menimbulkan perubahan aktivitas hantaran listrik melintasi ventrikel sehingga terjadi disritmia, hipoksia jantung, dan peningkatan risiko pembentukan trombus.<sup>1,2,14</sup>

Gagal jantung mengakibatkan cairan terkumpul di paru dan kaki yang disebut dengan edema. Cairan didalam paru – paru menyebabkan sesak napas, timbunan cairan ditungkai menyebabkan kaki menjadi bengkak.



Tekanan darah yang tinggi pada kapiler-kepiler dan glomerulus pada ginjal dapat menyebabkan kerusakan struktur tersebut secara progresif. Dengan rusaknya glomerulus, aliran darah akan terhambat, suplai darah ke nefron ginjal akan terganggu dan dapat berlanjut menjadi kerusakan jaringan. Rusaknya membran glomerulus menyebabkan keluarnya protein melalui urin sehingga tekanan osmotik koloid plasma berkurang, memperparah kondisi edema yang sering dijumpai pada hipertensi kronik.<sup>1,4,14</sup>

Ensefalopati dapat terjadi terutama pada hipertensi yang berat. Tekanan darah yang amat tinggi menyebabkan peningkatan tekanan kapiler dan mendorong cairan ke dalam ruang interstisial diseluruh susunan saraf pusat. sel-sel saraf disekitarnya kolaps dan terjadi koma serta kematian.<sup>1,14</sup>

## **2.2 Asam urat**

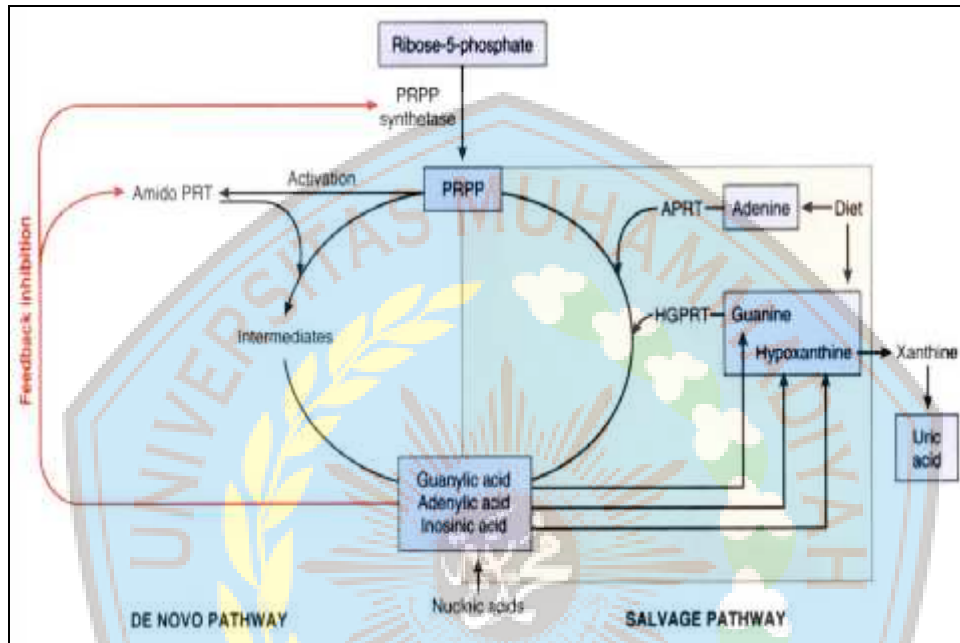
### **2.2.1 Definisi asam urat**

Asam urat merupakan produk akhir yang dihasilkan melalui proses metabolisme purin. Asam urat mempunyai sifat asam lemah dengan pKa 5,75. Asam urat berada di cairan plasma ekstraselular dalam bentuk monosodium urat pada pH 7.4. Asam urat berperan sebagai antioksidan bila kadarnya normal dalam darah, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan, membentuk kristal urat dan menyebabkan penyakit gout. Melalui pengamatan mikroskopik, kristal urat berbentuk jarum - jarum renik yang ujungnya tajam dan berwarna putih.<sup>17-19</sup>

Kadar asam urat dapat diketahui melalui pemeriksaan laboratorium darah dan urin. Nilai rujukan kadar asam urat darah normal pada laki-laki 3.6 - 8.2 mg/dl sedangkan pada perempuan 2.3 - 6.1 mg/dl. Kadar urat di darah tergantung usia dan jenis kelamin. Kadar asam urat akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal. Selain itu kadar asam urat juga dipengaruhi oleh asupan makanan, terutama makanan yang tinggi kadar purinnya.<sup>17,19,20</sup>

## 2.2.2 Sintesis asam urat

Asam urat adalah produk akhir metabolisme purin. Secara normal, metabolisme purin menjadi asam urat melibatkan dua jalur yang ditunjukkan oleh gambar berikut ini :



**Gambar 2.1** Metabolisme asam urat; melalui dua jalur, yaitu jalur de novo dan jalur salvage.<sup>21</sup>

### 1. Jalur de novo

Jalur de novo melibatkan sintesis purin dan kemudian asam urat melalui prekursor nonpurin. Substrat awal ribosa-5-fosfat diubah menjadi nukleotida purin (asam adenilat, asam guanilat, asam inosinat). Kemudian dikendalikan melalui serangkaian mekanisme yang kompleks, dan reaksi dipercepat oleh enzim katalisator yaitu: 5-fosforibosilpirofosfat (PRPP) sintetase dan amidofosforibosil transferase (amido-PRT). Terdapat mekanisme inhibisi umpan balik oleh nukleotida purin yang terbentuk, yang berfungsi untuk mencegah produksi asam urat yang berlebihan.<sup>21,22</sup>

## 2. Jalur salvage

Jalur salvage atau penghematan adalah jalur pembentukan nukleotida purin melalui basa purin bebasnya, pemecahan asam nukleat, atau asupan makanan. Jalur ini tidak melalui zat-zat perantara seperti pada jalur de novo. Basa purin bebas (adenin, guanin, hipoxantin) berkondensasi dengan PRPP untuk membentuk prekursor nukleotida purin dari asam urat. Reaksi ini dikatalisis oleh dua enzim: hipoxantin guanin fosforibosiltransferase (HGPRT) dan adenine fosforibosiltransferase (APRT).<sup>21,22</sup>

Asam urat yang terbentuk sebagai hasil metabolisme purin akan difiltrasi secara bebas oleh glomerulus dan kemudian diresorpsi pada tubulus proksimal ginjal. Sebagian kecil asam urat yang diresorpsi kemudian diekskresikan di nefron distal dan dikeluarkan dari tubuh melalui urin.<sup>21</sup>

### 2.2.3 Peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia)

Peningkatan kadar asam urat dalam tubuh disebut sebagai hiperurisemia. Adapun hiperurisemia digolongkan sebagai berikut:

#### A. Hiperurisemia Primer (Idiopatik)

Hiperurisemia primer adalah peningkatan kadar asam urat yang sebabnya tidak diketahui secara jelas. Hiperurisemia primer memiliki prevalensi 99% dari seluruh kasus hiperurisemia. Hiperurisemia primer diakibatkan oleh penurunan ekskresi asam urat (80-90%) dan karena produksi asam urat yang berlebih (10-20%). Hiperurisemia karena kelainan enzim spesifik seperti *phosphoribosylpyrophosphatase* (PRPP) synthetase dan *hypoxantine phosphoribosyltransferase* (HPRT) hanya menempati 1% dari penyebab hiperurisemia primer.<sup>17,21,22</sup>

Terdapat beberapa mekanisme yang menyebabkan hiperurisemia primer:

- a. Faktor genetik ketidakmampuan tubuh mengekskresi asam urat.<sup>17</sup>

b. Kekurangan enzim yang menyebabkan penurunan *inosine monospate* (IMP) atau *purine nucleotide* sehingga tidak dapat menghambat proses biosintesis de novo.<sup>17,21</sup>

c. Penurunan jalur salvage yang menyebabkan peningkatan jumlah PRPP yang tidak dipergunakan. Peningkatan jumlah PRPP menyebabkan peningkatan biosintesis de novo.

d. kekurangan enzim HPRT menyebabkan *hipoxantine* tidak bisa diubah kembali menjadi IMP, sehingga terjadi peningkatan oksidasi *hipoxantine* menjadi asam urat.<sup>17,21,22</sup>

#### B. Hiperurisemia sekunder

Kelainan pada hiperurisemia sekunder dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu :

a. Kelainan yang menyebabkan peningkatan biosintesis de novo

kekurangan menyeluruh enzim HPRT pada Sindrom Lesh-Nyhan, kekurangan enzim *glukosa-6 phosphate* pada *glycogen storage disease* dan kelainan karena kekurangan enzim *fructose-1 phosphate aldolase* melalui glikolisis anaerob.<sup>17,21</sup>

b. Kelainan yang menyebabkan produksi asam urat berlebihan

Terjadi peningkatan degradasi ATP akibat kadar abnormal eritrosit dalam darah karena destruksi sel darah merah, anemia pernisiiosa, polisitemia, leukemia, gangguan genetik metabolisme purin, gangguan metabolisme asam urat bawaan (peningkatan sintesis asam urat endogen), riwayat alkoholisme yang meningkatkan laktikasidemia, hipertrigliseridemia.<sup>17,21,22</sup>

c. Kelainan yang menyebabkan sekresi menurun.

Kelainan diakibatkan gangguan pada fungsi ginjal, asidosis laktat, asidosis ketotik. Beberapa macam obat seperti diuretika golongan tiazid, asetosal

dosis rendah, pirazinamid dan fenilbutazon menurunkan ekskresi asam urat pada tubulus ginjal sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat.<sup>17,21</sup>

#### **2.2.4 Gejala hiperurisemia**

Hiperurisemia dapat bersifat asimtomatik yaitu tidak menimbulkan gejala klinis, dan bersifat simtomatik yang ditandai dengan gejala klinis yang bermanifestasi sebagai artritis gout akibat deposisi kristal urat di jaringan tubuh. Gejala klinis umumnya berupa artritis yang bersifat monoartikuler dengan keluhan utama berupa nyeri, bengkak, terasa hangat, merah dengan gejala sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah. Lokasi yang paling sering pada metatarsofalangeal-1 (MTP-1) yang disebut podagra. Apabila proses penyakit berlanjut, dapat mengenai sendi lainnya yaitu pergelangan tangan/kaki, lutut, dan siku.<sup>17-19</sup> Gejala klinis lain yang mungkin timbul antara lain demam subfebris, ruam kulit, nyeri tenggorok, diare, dan vomitus.<sup>17,22</sup>

Jika asam urat tetap tinggi dalam jangka waktu yang lama akan menimbulkan deposit asam urat pada jaringan yang disebut tofi. Tofi bersifat poliartikuler, paling sering terdapat pada aurikula, MTP-1, olekranon, tendon achilles dan distal digiti. Tofi dapat menimbulkan deformitas jaringan yang progresif. Pada hiperurisemia menahun, tofi yang terdeposit pada ginjal dapat menyebabkan batu asam urat pada saluran kemih dan gagal ginjal.<sup>17-19</sup>

#### **2.2.5 Diagnosis hiperurisemia**

Hiperursemia selalu tidak selalu dapat didiagnosis melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, terutama jika tidak bermanifestasi sebagai artritis gout. Hal demikian mempunyai risiko besar akan kerusakan ginjal karena bisa saja kristal sudah mengendap pada jaringan sepanjang saluran kemih. Seseorang dikatakan menderita asam urat dengan dilakukannya pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan kadar asam urat dalam darah diatas 7 mg/dl untuk pria dan 5.7 mg/dl untuk wanita. Selain pemeriksaan asam urat darah pemeriksaan penunjang lainnya yang dapat dikerjakan yaitu pemeriksaan asam urat urin dan kreatinin darah.<sup>17,18,22</sup>

### 2.3 Hubungan kadar asam urat dengan tekanan darah

Kemungkinan adanya hubungan antara tingginya kadar asam urat darah dengan tingginya tekanan darah telah diteliti lebih dari satu abad. Pada tahun 1870 Frederick Mahomed mempostulatkan bahwa hipertensi dihasilkan akibat ‘senyawa racun’ yang beredar di tubuh sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah dan kemudian merusak pembuluh darah jantung dan ginjal. Salah satu racun tersebut adalah asam urat yang berperan sebagai mediator inflamasi vaskuler, ditunjukkan dari subjek penelitiannya yang berupa pasien gout yang mengalami hipertensi.<sup>8,23</sup>

Pada tahun 1897, Nathan Davis, dalam pidatonya di *American Medical Association*, menyatakan bahwa gout merupakan salah satu faktor risiko besar dari hipertensi yang bermanifestasi sebagai penyakit arteriolar, cedera intersisial ginjal, dan hipertrofi miokard. Kemudian pada tahun 1913, Desgrez melaporkan sebuah bukti melalui model hewan coba kelinci tentang hubungan antara asam urat dan tekanan darah, mendapatkan hasil bahwa infusi asam urat ke dalam sirkulasi darah meningkatkan tekanan darah pada kelinci.<sup>7,8,23</sup>

Penelitian-penelitian mengenai hubungan asam urat dan tekanan darah semakin populer pada akhir abad ke-19 sampai awal abad ke-20, ditandai dengan penemuan-penemuan baru lainnya tentang hubungan asam urat dengan penyakit kardiovaskuler. Namun, pada pertengahan abad ke-20 penelitian mengenai pengaruh asam urat terhadap tekanan darah semakin berkurang akibat perannya digantikan oleh faktor lain seperti obesitas, diabetes, dan penyakit ginjal kronik.<sup>8,23</sup>

Berkurangnya minat penelitian ini adalah akibat kurangnya pemahaman atas mekanisme fisiologisnya dan kenyataan bahwa asam urat bukan merupakan satu-satunya faktor yang berpengaruh terhadap tekanan darah. Hal ini kemudian berakibat pada berkurangnya bukti epidemiologi mengenai kadar asam urat baik pada orang normal maupun pada penderita penyakit kardiovaskuler.<sup>8</sup>

Bukti epidemiologi kembali bermunculan setelah dilakukannya penelitian oleh Johnson tahun 2001 menggunakan hewan coba tikus dengan menginduksi keadaan hiperurisemia, menghasilkan keadaan hipertensi 2 minggu kemudian. Pemberian obat penurun kadar asam urat seperti alopurinol pada hewan coba tersebut ternyata dapat menurunkan tekanan darah.<sup>8,23</sup>

Kemudian pada awal abad 21, beberapa penelitian mengenai hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi mulai banyak dilakukan kembali, baik pada hewan coba maupun manusia.<sup>8</sup> Dari penelitian-penelitian tersebut diketahui beberapa bukti yang menunjukkan bahwa hiperurisemia memang berhubungan dengan hipertensi yaitu :

1. Kadar asam urat yang terus mengalami peningkatan merupakan prediktor perkembangan hipertensi, terutama pada usia muda.
2. Peningkatan kadar asam urat ditemukan pada 25-60% pasien hipertensi esensial yang tidak diterapi dan pada 90% pasien dewasa dengan hipertensi onset baru.
3. Peningkatan kadar asam urat pada pasien gagal ginjal berhubungan terhadap semakin menebalnya lapisan intima dan media pada arteri karotis.
4. Peningkatan kadar asam urat pada tikus menyebabkan perubahan morfologi vaskuler dengan karakteristik klinis, hemodinamik, dan histologi yang berujung pada keadaan hipertensi.
5. Penurunan kadar asam urat dengan preparat penurun asam urat (alopurinol dan benzydaron) terbukti menurunkan tekanan darah pasien dewasa dengan hipertensi onset baru.<sup>7,8,23-25</sup>

Pada tahun 2013, Youssef melakukan studi eksperimental pada tikus untuk mengetahui hubungan hiperurisemia dan hipertensi. Pada studi tersebut, tikus diberi penghambat uricase, yaitu *oxonic acid*, kemudian diberi preparat asam urat. Ketika uricase dihambat, asam urat tidak dapat diubah menjadi *allantoin* yang bersifat lebih larut dan dapat diekskresi melalui urin. Setelah 1-4 minggu terjadi peningkatan tekanan pada darah tikus.<sup>5</sup>

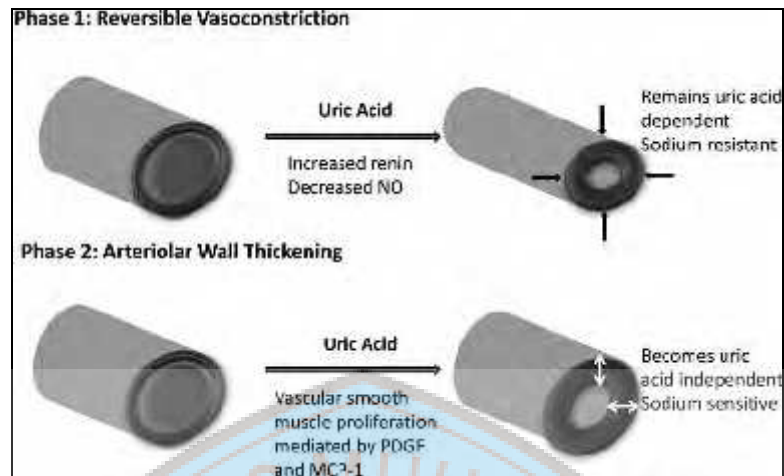
Peningkatan asam urat serum merangsang produksi *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) oleh sel otot polos pembuluh darah, interleukin-1, interleukin-6, dan *tumor necrosis factor-* (TNF- ) oleh sel mononuklear manusia, dan *c-reactive protein* (CRP) oleh pembuluh darah. Senyawa kimia tersebut memicu proses peradangan sistemik. Menurut beberapa penelitian sebelumnya, peningkatan CRP juga akan menghambat enzim nitrit oksidase sintase (eNOS) sehingga menurunkan produksi NO yang mengakibatkan disfungsi endotel.<sup>5,6,8,23,24</sup>

Pada penderita hiperurisemia, jumlah sel netrofil meningkat sedangkan sel limfosit menurun secara nyata pada tikus yang mengalami hiperurisemia. Neutrofil membebaskan sitokin yang kuat setelah berinteraksi dengan kristal monosodium urat. Sitokin ini ikut merangsang neutrofil yang lain yang belum aktif sehingga terjadi inflamasi jaringan dan berperan dalam induksi flux Ca<sup>2+</sup> yang meningkatkan agregasi platelet.

Neutrofilia pada yang diinduksi oleh hiperurisemia menyebabkan penumpukan sitokin dalam jaringan sehingga menyebabkan inflamasi. Adanya dominansi neutrofil dalam tubuh menyebabkan penurunan aktivitas limfosit, padahal limfosit memiliki aktivitas sintase PGI<sub>2</sub> yang mampu menghambat agregasi platelet. Limfositopenia juga terjadi karena peningkatan radikal bebas pada keadaan hiperurisemia, dimana asam urat serum yang berlebihan bertindak sebagai pro-oksidan.<sup>5,9</sup>

Kristal urat merangsang metabolisme asam arakidonat di dalam trombosit yang berakibat pada agregasi platelet. Neutrofilia dan limfositopenia yang terjadi saling berkontribusi terhadap hiperagregasi platelet. Agregasi platelet merupakan salah satu penyebab dari perubahan morfologi vaskuler.<sup>5</sup>





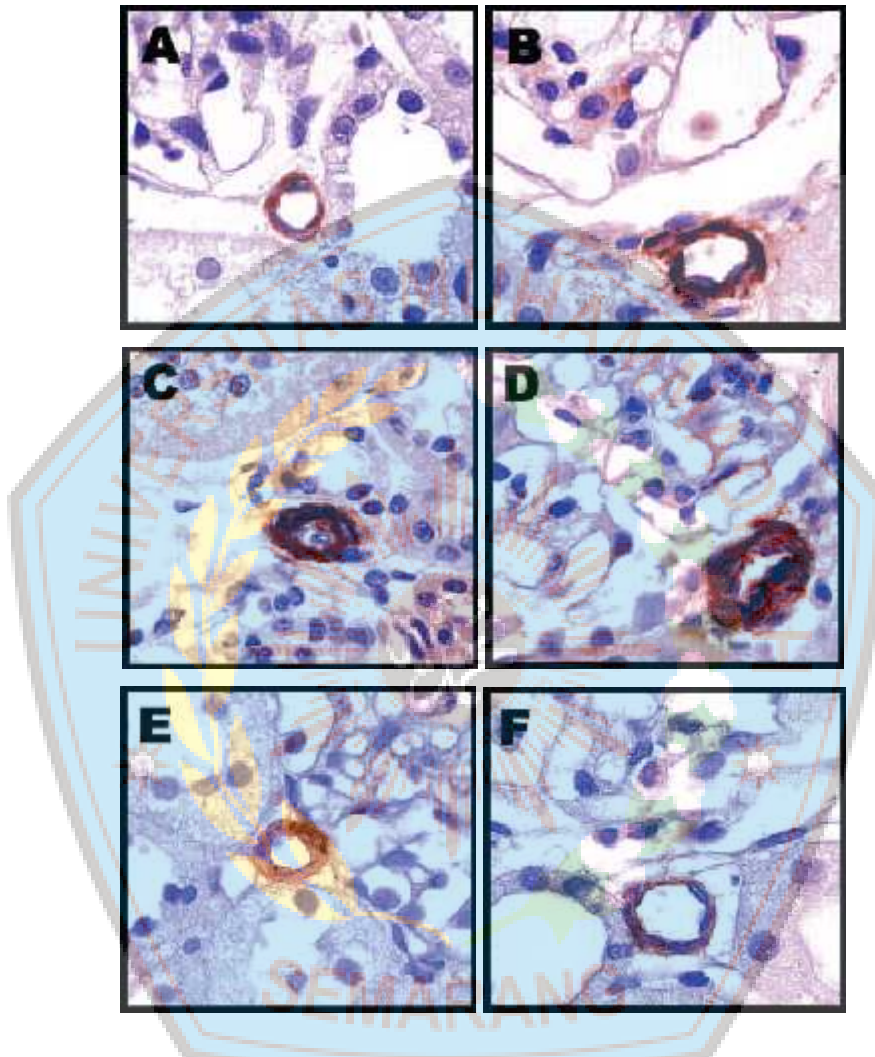
**Gambar 2.2** Dua tahap perubahan morfologi vaskuler akibat hiperurisemia.<sup>8</sup>

Gambar tersebut menunjukkan bahwa hiperurisemia menyebabkan hipertensi secara bertahap pada hewan coba tikus. Tahap pertama adalah asam urat mengakibatkan aktivasi langsung dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) dan mengurangi produksi nitrit oksida, yang menyebabkan vasokonstriksi. Pada tahap ini, penurunan kadar asam urat serum mengakibatkan relaksasi pembuluh darah dan memperbaiki tekanan darah.<sup>8,26,27</sup>

Tahap kedua, yang merupakan tahap lanjutan, adalah *urate-mediated atherosclerosis*. Asam urat terserap ke dalam sel otot polos pembuluh darah menyebabkan aktivasi produksi *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *monosit chemottractant protein-1*. Hal ini menyebabkan proliferasi abnormal sel otot polos vaskuler, penebalan dinding pembuluh darah, pergeseran kurva natriuresis dan pada akhirnya berujung pada perubahan morfologi vaskuler. Proses ini tidak dapat diperbaiki dengan diet rendah garam dan rendah asam urat yang kemudian dikenal sebagai *sodium-sensitive hypertension*.<sup>8,24,26,27</sup>

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa peningkatan asam urat menyebabkan vaskulopati pada arteri interlobularis dan arteriol afferen ginjal yang diakibatkan oleh peningkatan COX-2 dan hormon renin.<sup>9,24</sup> Kadar NO yang rendah semakin memperparah disfungsi endotel yang terjadi. Perubahan vaskuler ginjal kemudian dihubungkan dengan peningkatan tekanan darah akibat

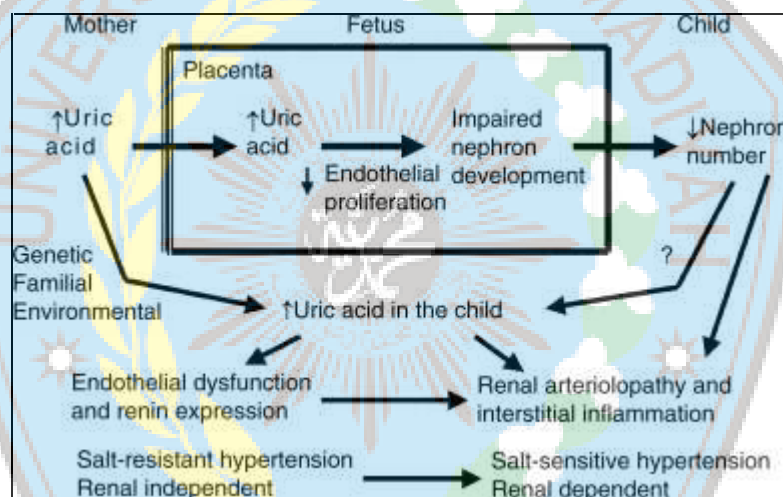
ketidakpekaan sistem kardiovaskuler terhadap inhibisi sistem RAA. Pengaruh asam urat terhadap vaskuler ginjal ini dapat dibuktikan melalui gambar preparat histologis hasil penelitian sebagai berikut.<sup>9</sup>



**Gambar 2.3** Preparat histologis efek hiperurisemia terhadap vaskuler ginjal; A: preparat histologis vaskuler ginjal tikus grup kontrol, C: preparat histologis vaskuler ginjal tikus yang diberi *oxonic acid*, E : preparat histologis vaskuler ginjal tikus yang diberi *oxonic acid* dan alopurinol, B: preparat histologis vaskuler ginjal tikus yang dibuat menyerupai kondisi gagal ginjal (*Remnant Kidney*), D: preparat histologis vaskuler *Remnant Kidney* yang diberi *oxonic acid*, F: preparat histologis vaskuler *Remnant Kidney* yang diberu *oxonic acid* dan alopurinol.<sup>9</sup>

Gambar tersebut menunjukkan bahwa keadaan hiperurisemia yang diinduksi oleh preparat *oxonic acid* yang menghambat penguraian asam urat pada tikus, menyebabkan penebalan vaskuler ginjal. Perubahan vaskuler yang terjadi semakin tampak pada kondisi gagal ginjal. Alopurinol terbukti mengurangi efek penebalan vaskuler ginjal melalui penurunan kadar asam urat darah.<sup>9</sup>

Meskipun hiperurisemia sering ada pada pasien yang mengalami hipertensi, hubungan antara keduanya serta mekanisme patogenesisnya masih belum jelas. Terdapat hipotesis mengenai mekanisme dimana hiperurisemia menyebabkan penurunan jumlah nefron ginjal dan hipertensi pada anak yang mekanismenya dapat dilihat melalui gambar dibawah ini.<sup>28</sup>

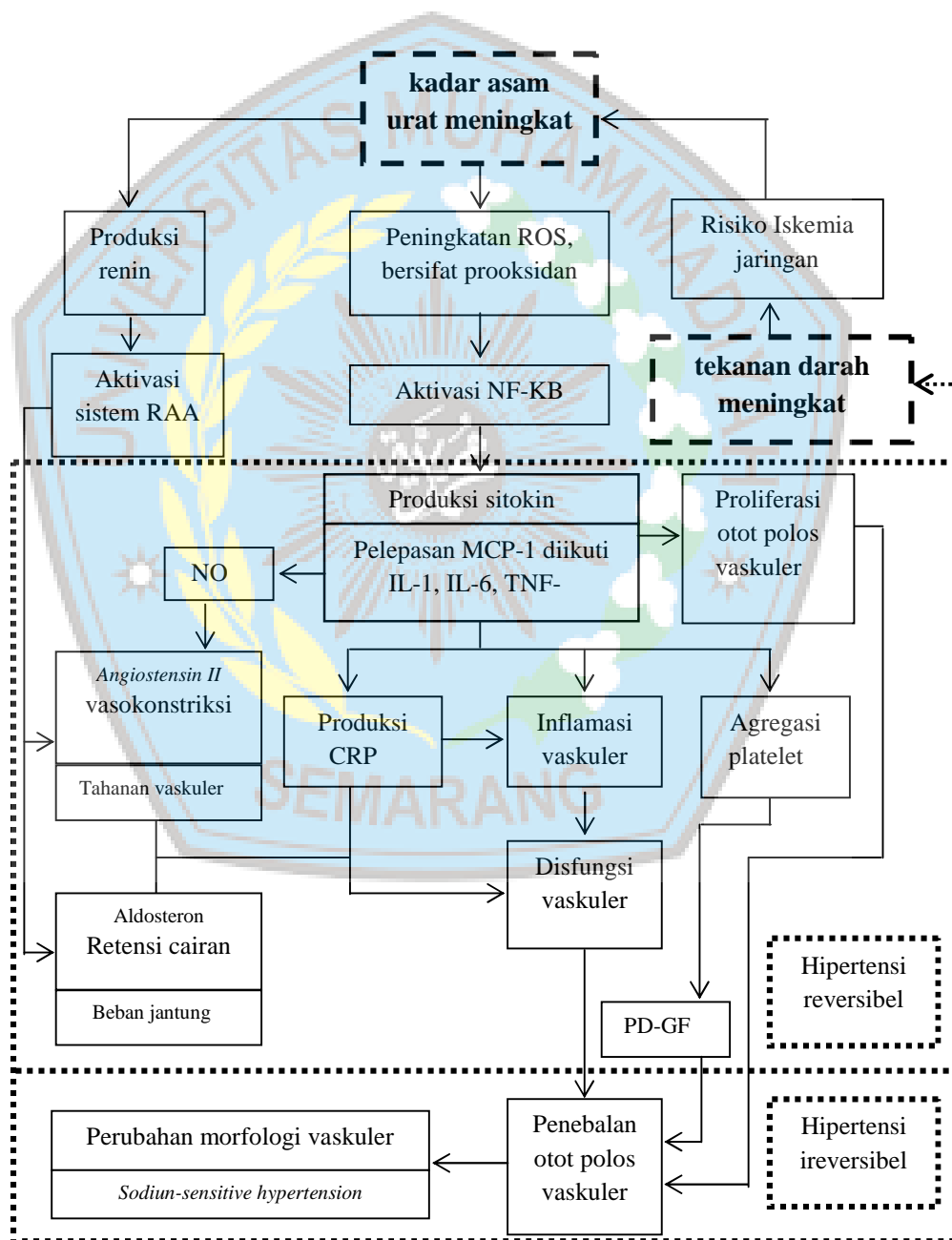


**Gambar 2.4** Hipotesis yang menyatakan bahwa hiperurisemia menyebabkan penurunan jumlah nefron dan kejadian hipertensi.<sup>28</sup>

Asam urat maternal yang tinggi akan menyebabkan asam urat melewati plasenta menuju ke janin yang memiliki dampak terhadap perkembangan nefron. Peningkatan kadar asam urat janin terutama pada trimester ketiga menghambat proliferasi endotel vaskuler ginjal yang penting bagi proliferasi nefron, sehingga pada saat lahir jumlah nefron bayi akan berkurang. Semakin rendah jumlah nefron dapat menyebabkan hiperurisemia pada masa remaja sebagai akibat peningkatan reabsorpsi asam urat di ginjal.<sup>28</sup>

Hiperurisemia pada akhirnya dapat menyebabkan disfungsi endotel dan hiperreninemia persisten, yang menginduksi terjadinya *sodium-sensitive hypertension*. Kombinasi hiperurisemia dengan konsekuensi hemodinamik akibat jumlah nefron yang rendah menyebabkan cedera ginjal (arteriolopati dan peradangan interstitial), memperparah kondisi hipertensi yang terjadi.<sup>8,9,27,28</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



Keterangan

⋯⋯⋯ : diteliti

□ : tidak diteliti

⋯⋯⋯ : proses patofisiologi hipertensi akibat peningkatan asam urat

→ : menyebabkan

## 2.5 Kerangka Konsep



## 2.6 Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara kadar asam urat dengan tekanan darah pada pasien poliklinik penyakit dalam di RSUD Tugurejo Semarang.