BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gout

2.1.1 Definisi

Gout merupakan suatu keadaan asam urat yang dikarenakan adanya pengendapan monosodium urat (MSU) kristal di daerah sendi. Setelah adanya pengendapan tersebut, maka akan terjadinya kadar asam urat yang meningkat diatas kadar normal. Terjadinya gout juga dipengaruhi dari pola makan yang tidak sehat serta gaya hidup yang buruk (Bardin & Richette, 2014). Gout sangat berkaitan dengan hiperurisemia. Karena hiperurisemia merupakan gambaran situasi asimtomatik dimana adanya abnormalitas pada kenaikan kadar serum asam urat. Kadar asam urat dikatakan abnormalitas jika ≥7,0 mg/dL karena adanya kenaikan kadar akan berpengaruh terhadap risiko terjadinya gout. Jika gout kambuh berulang maka dapat diberikan obat yang berkhasiat sebagai penurun kadar asam urat (Defronzo *et al*., 1980)

2.1.2 Epedemiologi

Kementrian Kesehatan RI pada tahun 2013, mengatakan bahwa tahun 2020 masyarakat Indonesia yang berusia lansia akan menjangkau 28 juta jiwa atau diperkirakan dari total masyarakat Indonesia yaitu 11% (Syarifah, 2018). Di Indonesia penyakit gout akan menyerang penduduk yang berumur dibawah 34 tahun yaitu sekitar 32% dan sekitar 68% pada umur diatas 34 tahun. Pada tahun 2013, WHO mengatakan bahwa di Indonesia yang menderita gout atau asam urat sebanyak 81% penduduk. Akan tetapi yang pergi memeriksakan ke dokter hanya 24% penduduk. Sedangkan sisanya hanya menggunakan obat antinyeri yang terjual bebas di Apotik (Jaliana *et al*., 2018). Peristiwa pravalensi gout mencapai 1,6 sampai 13,6 per seribu jiwa. Faktor yang mempengaruhi hal tersebut yaitu bertambah usia terutama hal ini terjadi kebanyakan pada laki-laki (Defronzo *et al*., 1980)

2.1.3 Patofisiologi

Menurut (Dipiro *et al*., 2016), pada manusia konsentrasi asam urat yang dimiliki jauh lebih banyak dibandingkan makhluk hidup lain. Manusia tidak bisa mengekspresikan enzim urikase, dengan menjadikan asam urat sebaga allantoin menjadi semakin larut. Hal ini yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar asam urat pada manusia. Kadar asam urat dibawah normal yang tertumpuk pada laki-laki yaitu 1.200 mg dan pada perempuan 600 mg. Penumpukan terjadi karena sedikitnya pelepasan asam urat atau produksi yang berlebih, hal ini yang menjadi penyebab dari Hiperurisemia. Menurut (Dipiro *et al*., 2016), keadaan terkait Hiperurisemia dapat dilihat pada **Tabel 2.1.**

Tabel 2.1 Keadaan Terkait Hiperurisemia (Dipiro *et al.*, 2016)

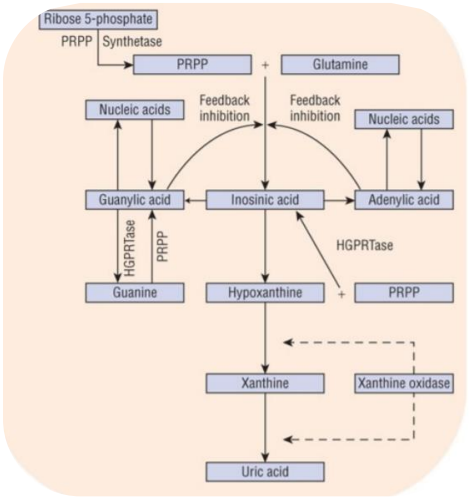
Asam urat primer	Obesitas
Ketoasidosis diabetikum	Sarkoidosis
Asidosis laktat	Disfungsi ginjal
Gangguan limfoproliferatif	Sindrom down
Kelaparan	Keracunan timbal
Anemia hemolitik kronis	Kelebihan hormon
Pre-eklampsia	Alkoholisme akut
Anemia pernisiosa	Kekurangan hormon
Penyakit penyimpanan glikogen tipe 1	Akromegali
Psoriasis	Kekurangan hormon tiroid
Kekurangan hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	Kelebihan phosphoribosylpyrophosphate synthetase
Kelebihan sel darah merah	Beriliosis
Gangguan mieloproliferatif	Gagal jantung kongestif
Transplantasi ginjal	

Asam urat merupakan hasil terakhir dari degradasi purin. Purin bersumber dari beberapa yaitu purin makanan, yang diubah dari jaringan asam nukleat menjadi purin nukleotida dan sintesis de novo dari basa purin. Ada beberapa sistem enzim yang mengendalikan metabolisme purin. Namun, ada yang mengalami abnormalitas dari sistem enzim dimana hal ini merupakan penyebab dari hasil asam urat yang meningkat. Manusia pada umumnya akan memproduksi asam urat setiap hari sekitar 600 mg sampai dengan 800 mg. Meningkatnya penguraian dari jaringan asam nukleat juga merupakan

penyebab berlebihnya asam urat yang dihasilkan. Abnormalitas dari sistem enzim yang menjadi penyebab hasil asam urat meningkat ada 2 yaitu:

- Penyebab pertama yaitu *phosphoribosil pyrophosphate* (PRPP) yang memiliki perat penting yaitu menentukan produksi dari asam urat dan sintesis purin. Penyebab meningkatnya konsentrasi PRPP karen adanya aktivitas berlebih dari PRPP sintase.
- Penyebab kedua yaitu hipoksantin guanin posporibosil transferase (HGPRT) dimana memiliki peran penting dalam perubahan guanin sebagai asam guanilat serta hipoksantin sebagai asam inosinat. Pada proses perubahan tersebut harus memerlukan PRPP. Meningkatnya konsentrasi dari guanin dan hipoksantin sebagai asam urat merupakan penyebab terjadinya kekurangan enzim HGPRT. Pada manusia sehat, kekurangan enzim bisa menjadi ciri-ciri dari hiperurisemia.

Asam urat yang setiap hari dihasilkan akan dikeluarkan melewati urin sebanyak dua pertiganya, sedangkan untuk sisanya akan dikeluarkan melewati saluran pencernaan. Degradasi dari pengeluaran urin akan mengakibatkan adanya kenaikan natrium urat dan timbulnya hiperurisemia. Kristal urat yang mengendap mengakibatkan timbulnya aktivasi komplemen, inflamasi, vasodilatadi, meningkatnya permeabilitas vaskular dan keaktifan hemotaktik bagi leukosit polimorfonuklear. Leukosit dari proses fagositosis kristal urat akan memproduksi lisis sel secara cepat dan enzim proteolitik akan divestasi ke internal sitoplamsa (Dipiro *et al*., 2016) (Wells *et al*., 2010)



Gambar 2.1 Metabolisme Purin (Dipiro *et al.*, 2016)

2.1.4 Gambaran Klinis

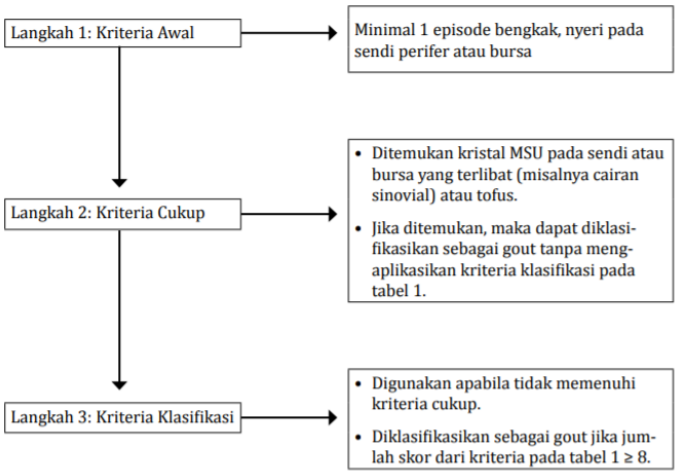
Gejala gout akut terjadi pada malam hari, penderita akan terbangun dari tidurnya karena merasakan kesakitan. Gejalanya yaitu nyeri yang sangat menyiksa, bengkak serta peradangannya akan sangat cepat berkembang. Serangan pertama gout akut biasanya terjadi pada sendi metatarsophalangeal (jempol kaki). Setelah menyerang sendi metatarsophalangeal, selanjutnya akan menyerang punggung kaki, pergelangan kaki, tumit, lutut, pergelangan tangan, jari tangan, dan siku. Sendi yang terserang akan merasakan demam, bengkak dan terkadang akan timbul kemerahan pada kulit (eritematosa) jika tidak segera diobati maka akan sembuh sekitar 3-14 hari. Ada berbagai manifestasi klinis dari gout, dapat dilihat dari **Tabel 2.2** (Dipiro *et al*., 2016).

Tabel 2.2 Manifestasi Klinis Dari Gout (Dipiro *et al*., 2016)

Gout akut klasik (podagra)	Pertama menyerang sendi metatarsophalangeal, sendi dari ekstremitas bawah juga terserang. Sendi yang terserang akan bengkak, kemerahan pada kulit dan nyeri.
Gout interval	Di jaringan lunak terdapat endapan kristal monosodium urat dan terjadi rentang waktu antar serangan.
Gout tophaceous	Dapat terjadi komplikasi yaitu kerusakan jaringan lunak, deformitas, kerusakan sendi, dan sindrom kompresi saraf. Serta peradangan sendi menyerang ekstremitas atas atau bawah.
Gout topikal	Terjadi kebingungan antara artritis reumatoid atau nefrolitiasis osteoartritis.
Gout nefropati	Terjadinya gagal ginjal akut atau kronik.

2.1.5 Diagnosis

Menurut (Wells *et al*., 2010), diagnosis gout dapat dilihat dari munculnya tanda dan gejala yang khas. Jika harus menggunakan aspirasi sendi, maka memerlukan cairan sinovial yang diambil berasal dari sendi yang terserang dan pada leukosit cairan sinovial untuk mengidentifikasi kristal intraseluler MSU monohidrat. American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatisn (EULAR) pada tahun 2015 mengemukakan ada beberapa kriteria dari diagnosis gout akut, seperti pada **Tabel 2.3**. Dalam penggunaan kriteria tersebut, ada beberapa langkah yang harus diikuti seperti pada **Gambar 2.2** (Sumariyono & Alwi, 2018).



Gambar 2.2 Langkah-Langkah Penggunaan Kriteria Diagnosis Gout Berdasarkan ACR/EULAR (Sumariyono & Alwi, 2018)

Tabel 2.3 Kriteria Diagnosis Gout Berdasarkan ACR/EULAR (Sumariyono & Alwi, 2018)

Kriteria	Kategori	Skor
Klinis		
Pola keterlibatan sendi/bursa selama proses gejala	Pergelangan kaki atau telapak kaki (monoartikular atau oligoartikular tanpa melibatkan sendi MTP-1)	1
	Sendi MTP-1 dapat melibatkan monoartikular atau oligoartikular dalam proses simptomatik	2
Karakteristik proses simptomatik		
Eritema Tidak dapat menahan nyeri karena sentuhan atau penekanan pada sendi yang terserang Kesusahan berjalan atau sendi yang terserang tidak dapat berfungsi	1 karakteristik	1
	2 karakteristik	2
	3 karakteristik	3

Fase gejala tipikal ada ≥ 2 tanda yaitu dengan nyeri atau tanpa nyeri		
Nyeri < 24 jam	1 proses tipikal	1
Resolusi gejala ≤ 14 hari		
	Proses tipikal rekuren	2
Resolusi komplik di antara fase gejala		
Bukti klinis terdapatnya tofus		
Nodul subkutan seperti kapur yang berada di bawah kulit yang transparan dilapisi jaringan vaskuler	Terdapat tofus	4
Laboratorium		
Metode urikase digunakan untuk mengukur nilai asam urat serum. Pengukuran dilakukan ketika pasien tidak menerima terapi atau sudah > 4 minggu mulai muncul gejala	< 4 mg/dL (< 0,24 mmol/L)	-4
	6-8 mg/dL (<0,36-0,47 mmol/L	
	8-<10 mg/dL (0,48-<0,60 mmol/L)	2
	≥ 10 mg/dL (≥ 0,60 mmol/L)	
Analisis cairan sinovial pada sendi yang terserang	MSU negatif	3
		4
		-2
Visualisasi		
Bukti visualisasi dari deposisi urat pada sendi atau bursa gejala yang ditemukan dengan double-contour sign positif di ultrasound atau Dect menampilkan terdapatnya deposisi uraat	Terdapat bukti deposisi urat	4
Bukti visualisasi kerusakan sendi karena gout yaitu dengan radiografis konvensial pada tangan atau kaku sendi yang menampilkan minimal 1 erosi		
	Terdapat bukti kerusakan sendi	4

2.1.6 Terapi Gout

Tujuan dari pengobatan gout yaitu untuk mencegah serangan artritis gout yang berulang, menghentikan serangan gout akut, serta untuk mencegah terjadinya komplikasi yang berhubungan dengan timbulnya di jaringan

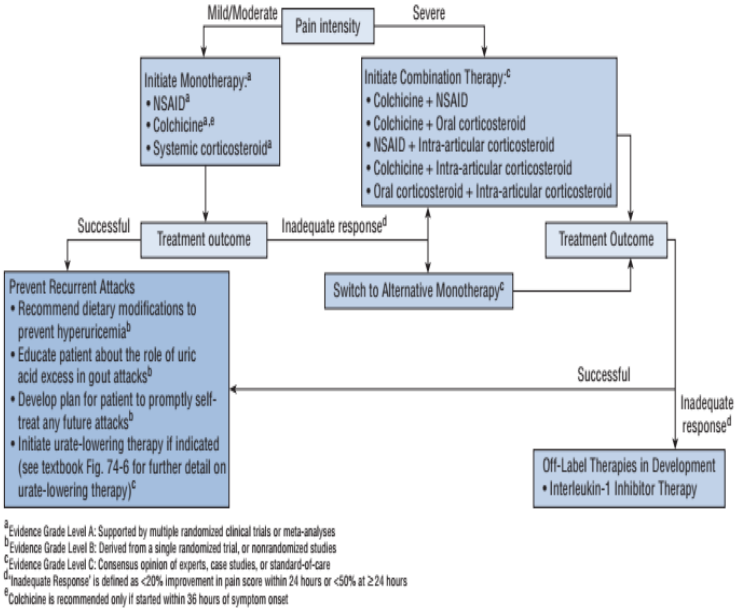
berupa endapan kronis kristal urat (Dipiro *et al*., 2016). Terapi gout dapat dilakukan secara nonfarmakologi dan secara farmakologi.

2.1.6.1 Terapi Nonfarmakologi

Untuk mencegah terjadinya kekakuan dan nyeri sendi pada gout dapat dilakukan secara nonfarmakologi yaitu dengan berolahraga secara teratur, mengubah pola hidup yang sehat, makan-makanan yang penuh akan nutrisi, dan menghindari makanan atau minuman yang dapat memicu kambuhnya serangan gout. Terapi tambahan lainnya yaitu pasien disarankan untuk mengkompres dengan es batu dibagian sendi yang terserang. Karena pengompresan es batu merupakan terapi yang paling efektif untuk mengurangi rasa nyeri pada sendi. Untuk mengkonsumsi suplemen diet seperti biji dan akar seledri sangat tidak dianjurkan. Terapi secara nonfarmakologi dimaksudkan agar pasien tidak bergantung pada terapi farmakologi (Dipiro *et al*., 2016).

2.1.6.2 Terapi Farmakologi

Terapi gout banyak yang berhasil dengan menggunakan obat golongan *Nonsteroidal Anti-inflamatory Drugs* (NSAIDs), Kortikosteroid, ataupun Kolkisin. Ketiga golongan obat tersebut merupakan pilihan lini pertama dalam pengobatan gout akut menurut pedoman American College of Rheumatology (ACR). Dalam waktu 24 jam setelah serangan gout pertama menyerang sendi, maka harus segera diberikan terapi. Untuk pemilihan obat dapat berdasarkan dari rasa nyeri yang dirasakan dan dari sendi yang terserang (Dipiro *et al*., 2016). Untuk kondisi gout akut yang nyerinya sangat menyiksa, sehingga tidak dapat menahannya, maka dapat dilakukan dengan terapi kombinasi. Terapi kombinasi yang disarankan yaitu NSAID dan Kolkisin, Kolkisin dan Kortikosteroid oral, atau steroid intraartikular dengan obat lainnya. Khusus untuk pasien yang memiliki riwayat gangguan fungsi ginjal akut atau yang sedang menerima terapi Siklosporin ataupun Klaritomisin tidak dapat diberikan terapi kombinasi obat NSAIDs dan Kolkisin (Sumariyono & Alwi, 2018).



Gambar 2.3 Algoritma Terapi Gout

(Dipiro *et al*., 2016)

2.1.7 Terapi Gout Dengan *Nonsteroidal Antiinflamatory Drugs* (NSAIDs)

Terapi dengan obat golongan NSAIDs merupakan pilihan lini pertama atau merupakan pengobatan yang umum untuk pasien gout akut. NSAIDs digunakan untuk menghambat peradangan serta memiliki sifat analgetik (Rubin *et al*., 2004). Keefektifan dari NSAIDs terbukti sangat ampuh untuk mengobati gout akut dan untuk efek sampingnya masih dapat ditolerir jika digunakan dalam waktu jangka pendek. Secara keseluruhan obat golongan NSAIDs memiliki efek samping yang sama. Ada tiga obat yang disetujui oleh *US Food and Drug Administration* (*FDA*) yaitu Indomethacin, Naproxen, dan Sulindac. Indomethacin merupakan obat yang paling banyak digemari dan paling efektif untuk mengobati serangan gout akut. Untuk dosis obat NSAIDs secara umum dapat dilihat pada **Tabel 2.4** (Dipiro *et al*., 2016).

Tabel 2.4 Dosis Obat NSAIDs Untuk Terapi Gout Akut (Dipiro *et al*., 2016)

Obat	Dosis Awal	Rentang Dosis
Etodolac	300 mg 2x sehari	300-500 mg 2x sehari
Fenoprofen	400 mg 3x sehari	400-600 mg 3-4x sehari
Ibuprofen	400 mg 3x sehari	400-800 mg 3-4x sehari
Indomethacin	50 mg 3x sehari	50 mg 3x sehari sampai nyeri bisa ditoleransi, dengan cepat dosis dikurangi sampai nyeri berhenti total
Ketoprofen	75 mg 3x sheari atau 50 mg 4x sehari	50-75 mg 3-4x sehari
Naproxen	750 mg diikuti 250 mg setiap 8 jam sampai serangan mereda	-
Piroxicam	20 mg 1x sehari atau 10 mg 2x sehari	-
Sulindac	150 mg 2x sehari	150-200 mg 2x sehari selama 7-10 hari
Celecoxib	800 mg diikuti 400 mg pada hari pertama, lalu 400 mg 2x sehari selama 1 minggu	-

2.1.8 Mekanisme Kerja Obat Golongan NSAIDs

Obat golongan NSAIDs memiliki efek analgetik, antiinflamasi serta antipiretika. Hal ini karena NSAIDs bekerja dengan cara menghambat sintesis enzim prostaglandin. Enzim prostaglandin yang terhambat tersebut berlangsung di level molekuler atau yang sering disebut dengan enzim siklooksigenase (COX). Enzim siklooksigenase memiliki 2-isoform prostaglandin atau yang disebut COX-1 dan COX-2. Isoform COX-2 memiliki sifat untuk meningkat pada keadaan inflamasi. Sedangkan untuk isoform COX-1 secara garis besar berfungsi untuk memelihara mukosa lambung serta trombosit dalam kondisi normal (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

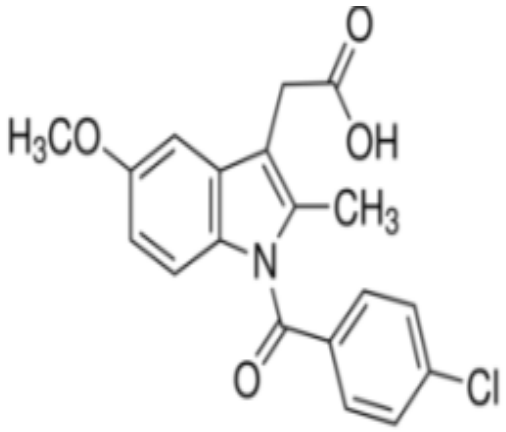
2.1.8.1 Efek Samping Obat Golongan NSAIDs

Secara umum NSAIDs memiliki efek samping terhadap sistem pencernaan, ginjal, sistem kardiovaskular, serta sistem saraf. Untuk pemberian golongan NSAIDs terhadap pasien yang memiliki riwayat gagal jantung kongestif, penyakit tukak lambung, hipertensi, gagal ginjal, penyakit arteri koroner atau pasien yang mendapatkan terapi antikoagulan maupun antiplatelet

harus diberikan perhatian khusus. Hal yang sering dirasakan oleh pengguna NSAIDs yaitu mual, pusing, muntah, sakit kepala, sakit perut, bertambahnya berat badan, diare dan terkadang timbulnya pendarahan pada tinja (Dipiro *et al*., 2016).

2.2 Indomethacin

Struktur :



Gambar 2.4 Struktur Indomethacin
(Republik, 2020)

Rumus molekul	:	$C_{19}H_{16}ClNO_4$
Nama kimia	:	Asam 1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3- asetat [53-86-1]
Nama sinonim	:	Indomethacin 53-86-1 indometacin Indocin Indometacine
Berat molekul	:	357,79
pKa	:	4,5
Pemerian	:	Serbuk hablur, polimorf kuning pucat hingga kuning kecoklatan; tidak berbau atau hampir tidak berbau. Peka terhadap cahaya; meleleh pada suhu lebih kurang 162°.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

(Republik, 2020) (PubChem, 2020)

Indomethacin merupakan turunan dari indol-asam asetat. Indomethacin telah dikenal dari 1963 sebagai terapi gout, artritis reumatoid, atau sejenisnya. Indomethacin mempunyai efek antiinflamasi, analgetik serta antipiretika yang sama dengan Aspirin. Hal ini terbukti dari hasil in vitro Indomethacin. Dimana hasil tersebut membuktikan bahwa Indomethacin dapat menghambat enzim siklooksiginase dan juga dapat menghambat motilitas leukosit polimorfonuklear yang setara dengan Kolkisin (Departemen, 2007).

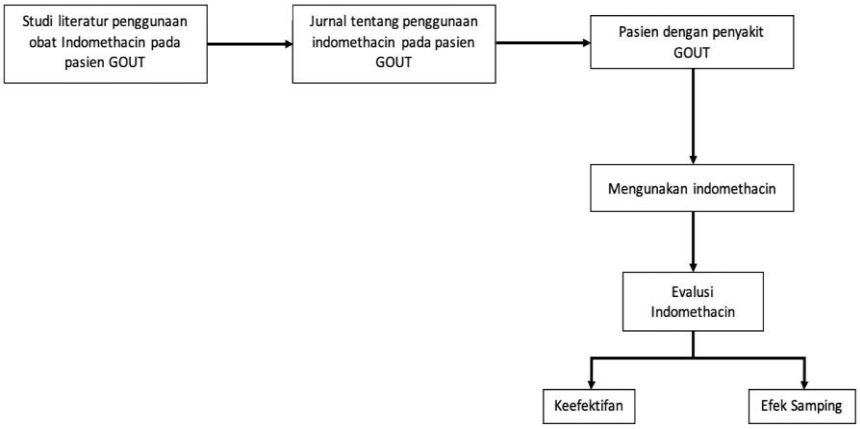
Indomethacin merupakan NSAIDs yang selalu dianggap paling efektif dalam mengobati gout akut serta untuk dosis maksimum Indomethacin yaitu 50 mg 3x sehari (Rubin *et al*., 2004). Indomethacin tergolong NSAIDs non-selektif karena dapat menghambat enzim COX-1 dan COX-2. Untuk COX-1 berperan secara luas serta konstitutif, sedangkan untuk COX-2 merupakan enzim yang menginduksi dalam proses inflamasi (Schumacher *et al*., 2002). Indomethacin absorpsinya terjadi cukup baik sesudah diberikan secara oral dan untuk protein plasma yang terikat yaitu 92-99%. Metabolisme dari Indomethacin berlangsung di organ hati. Untuk ekskresinya terjadi di empedu dan keluar melalui urin. Waktu paruh plasma untuk Indomethasin yaitu sekitar 2-4 jam (Departemen, 2007). Menurut (Sukandar *et al*., 2008) didapatkan data farmakokinetik yang dapat dilihat pada **Tabel 2.5.**

Tabel 2.5 Data Farmakokinetik Indomethacin (Sukandar *et al*., 2008)

Ketersediaan hayati (%)	98
Waktu paruh (jam)	4,5
Volume distribusi	0,29 L/kg
Clearens	0,084 L/jam/kg
Puncak (jam)	2
Ikatan Protein (%)	90
Eliminasi ginjal (%)	60
Eliminasi feses (%)	33

Efek samping Indomethacin dipengaruhi dari dosis yang diberikan dan dari serangan gout yang lumayan tinggi. Sekitar sepertiga pasien memutuskan untuk berhenti menggunakan terapi dengan Indomethacin penyebabnya karena efek samping tersebut (Departemen, 2007). Efek samping dari Indomethacin berdasarkan kepersenannya yaitu sakit kepala (12%), pusing (3-9%), depresi (3%), lelah (3%), mengantuk (3%), badan kurang nyaman (3%), vertigo (3%), gangguan pencernaan (3-9%), nyeri pada ulu hati (3-9%), radang perut (3-9%), mual (3-9%), diare (3%), muntah (3%), pencernaan tidak lancar (3-9%), dan telinga berdenging (3%). Ada juga efek samping yang jarang terjadi karena hanya 1% kasusnya. Salahsatu efek sampingnya yaitu asma, depresi, penglihatan ganda, hepatitis, serta masih ada yang lainnya. Akan tetapi, efek samping tersebut sangat jarang terjadi (Assosiation, 2011). Indomethacin dapat mengurangi efek natriuretik dari obat Tiazid dan Furosemid dan dapat melambatkan efek hipotensif dari β-bloker. Indomethacin termasuk kategori C untuk wanita hamil. Dilihat dari toksisitas, Indomethacin tidak disarankan diresepkan untuk anak, wanita hamil, pasien gangguan psikiatri dan pasien penyakit lambung. Indomethacin sekarang hanya diberikan jika obat dari golongan NSAIDs yang lain tidak efektif lagi (Departemen, 2007).

2.3 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.5 Kerangka Konsep Penelitian