

BUKU FARMAKOTERAPI LANJUTAN



Dr. Apt. Diana Laila Ramatillah, M. Farm

Fakultas Farmasi

Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

## DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	3
BAB I Anemia.....	4
BAB II Pneumonia.....	10
BAB III Hiperurisemia.....	17
BAB IV Sulfonilurea-CKD.....	29
BAB V Thiazide-Urisemia.....	31
BAB VI Terapi Hormon.....	36
BAB VII HIV AIDS.....	41
DAFTAR PUSTAKA.....	66

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas tersusunnya Buku Ajar Farmakoterapi Lanjutan yang merupakan salah satu mata kuliah S1 Farmasi. Diharapkan buku ajar ini dapat membantu mahasiswa dalam proses pembelajaran semua materi Farmakoterapi Lanjutan.

Selanjutnya kami ucapkan terima kasih. Semoga buku ajar ini dapat memberikan manfaat bagi bagi seluruh mahasiswa yang mengikuti mata kuliah Farmakoterapi Lanjutan.

Jakarta, 15 Februari 2021

Dr. Apt, Diana Laila Ramatillah, M. Farm

## BAB I ANEMIA

### 1.1 Anemia (Kapita Selekta)

#### 1.1.1 Defenisi

Anaemia adalah suatu keadaan dimana kadar Hb dan/atau hitung eritrosit lebih rendah dari harga normal. Dikatan anemia bila Hb < 14 g/dl dan Ht < 41% pada pria atau Hb < 12 g/dl dan Ht < 37% pada wanita.

#### 1.1.2 Etiologi

Anemia ini umumnya disebabkan oleh pendarahan kronik. Penyebab lain dari anemia adalah :

- **Penurunan fungsi ginjal dan nefropati pada diabetes melitus** Meskipun etiologi dari anemia pada nefropati adalah multifaktorial, tetapi penurunan kadar erythropoietin merupakan inti utama dari patogenesis anemia dengan nefropati karena rusaknya sel-sel peritubular yang menghasilkan eritropoetin seiring dengan progresivitas penurunan fungsi ginjal, sehingga produksi eritropoetin terganggu.
- **Defisiensi dan reaksi hiporesposif eritropoietin**  
Defisiensi eritropoietin awal dapat terjadi pada kedua tipe diabetes melitus dan salah satu penyebab respons terhadap produksi eritropoietin adalah peradangan kronis yang dikaitkan dengan peningkatan produk sitokin seperti tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 dan interferon gamma yang menekan proliferasi stem cell sel darah merah. Reaksi ini dapat terjadi sebelum timbulnya neuropati pada diabetes melitus (Katherine et al, 2005)
- **Neuropati otonom**  
Peningkatan inflamasi sistemik pada neuropati otonom akan menyebabkan terjadinya sympathetic denervation dari eferen ginjal yang akan berakibat pada kerusakan ginjal (Thomas et al, 2003).
- **Obat-obatan Penggunaan obat-obatan** seperti aspirin dan ACE-inhibitor pada pasien diabetes melitus dapat menyebabkan terjadinya anemia. Sistem reninangiotensin-aldosteron (RAAS) cukup berperan dalam memodulasi produksi eritropoietin (Mehdi, 2009). Peningkatan pada angiotensin II akan menyebabkan laju filtrasi glomerular menurun dan kebutuhan terhadap oksigen juga akan bertambah. Keadaan ini memicu ginjal untuk memproduksi eritropoietin dengan lebih banyak. Penggunaan ACE - inhibitor dapat

menyebabkan gangguan pada sistem RAAS dan menyebabkan penurunan kadar hematokrit.

- **Asupan zat besi dan kelainan absorpsi besi** Kurangnya asupan zat besi dan adanya kelainan absorpsi besi pada pasien diabetes melitus akan mengakibatkan penggunaan simpanan besi tubuh sehingga dapat terjadi defisiensi zat besi baik relatif maupun absolut (Mehdi, 2009).

- **Ekskresi protein non-albumin melalui urin**

Peningkatan ekskresi protein non -albumin seperti eritropoetin dan transferin melalui urin juga akan mengakibatkan penurunan kadar simpanan besi tubuh.paru.

- **Penurunan masa hidup eritrosit dan pendarahan**

Anemia pada diabetes melitus dapat disebabkan oleh advanced glycosylation end products (AGE). Peningkatan protein hasil glikasi dan AGE akan disertai dengan peningkatan aktivitas radikal bebas yang berkontribusi terhadap kerusakan biomolekuler pada diabetes seperti hemolisis awal sel darah merah. Selain itu, pendarahan dapat juga terjadi pada pasien diabetes melitus dengan ulkus atau gangrene.

### 1.1.3 Patofisiologi

Timbulnya anemia mencerminkan adanya kegagalan sum-sum tulang atau kehilangan sel darah merah berlebihan atau keduanya. Kegagalan sum-sum tulang dapat terjadi akibat kekurangan nutrisi, pajanan toksik, inuasi tumor, atau kebanyakan akibat penyebab yang tidak diketahui. Sel darah merah dapat hilang melalui perdarahan atau hemolisis (destruksi) pada kasus yang disebut terakhir, masalah dapat akibat efek sel darah merah yang tidak sesuai dengan ketahanan sel darah merah normal atau akibat beberapa factor diluar sel darah merah yang menyebabkan destruksi sel darah merah.

Lisis sel darah merah (disolusi) terjadi terutama dalam system fagositik atau dalam system retikuloendotelial terutama dalam hati dan limpa. Sebagai hasil samping proses ini bilirubin yang sedang terbentuk dalam fagosit akan masuk dalam aliran darah. Setiap kenaikan destruksi sel darah merah (hemolisis) segera direpleksikan dengan meningkatkan bilirubin plasma (konsentrasi normalnya 1 mg/dl atau kurang ; kadar 1,5 mg/dl mengakibatkan ikterik pada sclera.

Anemia merupakan penyakit kurang darah yang ditandai rendahnya kadar hemoglobin (Hb) dan sel darah merah (eritrosit). Fungsi darah adalah membawa makanan dan oksigen ke seluruh organ tubuh. Jika suplai ini kurang, maka asupan

oksigen pun akan kurang. Akibatnya dapat menghambat kerja organ-organ penting, Salah satunya otak. Otak terdiri dari 2,5 miliar sel bioneuron. Jika kapasitasnya kurang, maka otak akan seperti komputer yang memorinya lemah, Lambat menangkap. Dan kalau sudah rusak, tidak bisa diperbaiki (Sjaifoellah, 1998)

#### **1.1.4 Guidline (Kapita selekta)**

Terapi terutama ditunjukkan pada penyakit dasarnya.

Pada anemia yang mengancam nyawa, dapat diberikan transfuse darah merah seperlunya. Pengobatan dengan suplementasi besi, tidak diindikasikan, kecuali untuk mengatasi anemia artritis rheumatoid. Pemberian kobalt dan eripoeitin dikatakan dapat memperbaiki anemia pada penyakit kronik.

Pertanyaan.

1. Apakah yang dimaksud dengan Anemia?
2. Bagaimanakah patofisiologis Anemia?
3. Komplikasi apa yang akan ditimbulkan dari Anemia?
4. Jelaskan terapi pengobatan Anemia!
5. Jelaskan etiologi Anemia!

## **BAB II PNEUMONIA**

### **2.1 Defenisi (PDPI, 2003).**

Secara klinis pneumonia didefinisikan sebagai suatu peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme (bakteri, virus, jamur, parasit). Pneumonia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tidak termasuk. Sedangkan peradangan paru yang disebabkan oleh nonmikroorganisme (bahan kimia, radiasi, aspirasi bahan toksik, obat-obatan dan lain-lain) disebut pneumonitis

### **2.2 Etiologi (PDPI, 2003)**

Pneumonia dapat disebabkan oleh berbagai macam mikroorganisme, yaitu bakteri, virus, jamur dan protozoa. Dari kepustakaan pneumonia komuniti yang diderita oleh masyarakat luar negeri banyak disebabkan bakteri Gram positif, sedangkan pneumonia di rumah sakit banyak disebabkan bakteri Gram negatif sedangkan pneumonia aspirasi banyak disebabkan oleh bakteri anaerob. Akhir-akhir ini laporan dari beberapa kota di Indonesia menunjukkan bahwa bakteri yang ditemukan dari pemeriksaan dahak penderita pneumonia komuniti adalah bakteri Gram negative.

### **2.3 Patofisiologi**

Gejala dari infeksi pneumonia disebabkan invasi pada paru-paru oleh mikroorganisme dan respon sistem imun terhadap infeksi. Meskipun lebih dari seratus jenis mikroorganisme yang dapat menyebabkan pneumonia, hanya sedikit dari mereka yang bertanggung jawab pada sebagian besar kasus. Penyebab paling sering pneumonia adalah virus dan bakteri. Penyebab yang jarang menyebabkan infeksi pneumonia ialah fungi dan parasit.

#### **Virus**

Virus menyerang dan merusak sel untuk berkembang biak. Biasanya virus masuk kedalam paru-paru bersamaan droplet udara yang terhirup melalui mulut dan hidung. Setelah masuk virus menyerang jalan nafas dan alveoli. Invasi ini sering menunjukkan kematian sel, sebagian virus langsung mematikan sel atau melalui suatu tipe penghancur sel yang disebut apoptosis. Ketika sistem imun merespon terhadap

infeksi virus, dapat terjadi kerusakan paru. Sel darah putih, sebagian besar limfosit, akan mengaktivasi sejenis sitokin yang membuat cairan masuk ke dalam alveoli. Kumpulan dari sel yang rusak dan cairan dalam alveoli mempengaruhi pengangkutan oksigen ke dalam aliran darah. Sebagai tambahan dari proses kerusakan paru, banyak virus merusak organ lain dan kemudian menyebabkan fungsi organ lain terganggu. Virus juga dapat membuat tubuh rentan terhadap infeksi bakteri, untuk alasan ini, pneumonia karena bakteri sering merupakan komplikasi dari pneumonia yang disebabkan oleh virus. Pneumonia virus biasanya disebabkan oleh virus seperti virus influenza, virus syncytial respiratory (RSV), adenovirus dan metapneumo virus. Virus herpes simpleks jarang menyebabkan pneumonia kecuali pada bayi baru lahir. Orang dengan masalah pada sistem imun juga beresiko terhadap pneumonia yang disebabkan oleh cytomegalovirus (CMV).

### Bakteri

Bakteri secara khusus memasuki paru-paru ketika droplet yang berada di udara dihirup, tetapi mereka juga dapat mencapai paru-paru melalui aliran darah ketika ada infeksi pada bagian lain dari tubuh. Banyak bakteri hidup pada bagian atas dari saluran pernapasan atas seperti hidung, mulut, dan sinus dan dapat dengan mudah dihirup menuju alveoli. Setelah memasuki alveoli, bakteri mungkin menginvasi ruangan diantara sel dan diantara alveoli melalui rongga penghubung. Invasi ini memacu sistem imun untuk mengirim neutrophil yang adalah tipe dari pertahanan sel darah putih, menuju paru. Neutrophil menelan dan membunuh organisme yang berlawanan dan mereka juga melepaskan cytokin, menyebabkan aktivasi umum dari sistem imun. Hal ini menyebabkan demam, menggigil, dan mual umumnya pada pneumoni yang disebabkan bakteri dan jamur. Neutrophil, bakteri, dan cairan dari sekeliling pembuluh darah mengisi alveoli dan mengganggu transportasi oksigen. Bakteri sering berjalan dari paru yang terinfeksi menuju aliran darah menyebabkan penyakit yang serius atau bahkan fatal seperti septik syok dengan tekanan darah rendah dan kerusakan pada bagian-bagian tubuh seperti otak, ginjal, dan jantung. Bakteri juga dapat berjalan menuju area antara paru-paru dan dinding dada (cavitas pleura) menyebabkan komplikasi yang dinamakan empyema. Penyebab paling umum dari pneumoni yang disebabkan bakteri adalah *Streptococcus pneumoniae*, bakteri gram negatif dan bakteri atipikal. Penggunaan istilah "Gram positif" dan "Gram negatif" merujuk pada warna bakteri (ungu atau merah) ketika diwarnai menggunakan proses yang dinamakan pewarnaan Gram. Istilah "atipikal" digunakan karena bakteri atipikal umumnya mempengaruhi orang yang lebih sehat, menyebabkan pneumoni yang



kurang hebat dan berespon pada antibiotik yang berbeda dari bakteri yang lain. Tipe dari bakteri gram positif yang menyebabkan pneumonia pada hidung atau mulut dari banyak orang sehat. *Streptococcus pneumoniae*, sering disebut "pneumococcus" adalah bakteri penyebab paling umum dari pneumoni pada segala usia kecuali pada neonatus. Gram positif penting lain penyebab dari pneumonia adalah *Staphylococcus aureus*. Bakteri Gram negatif penyebab pneumonia lebih jarang daripada bakteri gram negatif. Beberapa dari bakteri gram negatif yang menyebabkan pneumoni termasuk *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Moraxella catarrhalis*. Bakteri ini sering hidup pada perut atau intestinal dan mungkin memasuki paru-paru jika muntahan terhirup. Bakteri atipikal yang menyebabkan pneumonia termasuk *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, dan *Legionella pneumophila*.

#### Jamur

Pneumonia yang disebabkan jamur tidak umum, tetapi hal ini mungkin terjadi pada individu dengan masalah sistem imun yang disebabkan AIDS, obat-obatan immunosupresif atau masalah kesehatan lain. Patofisiologi dari pneumonia yang disebabkan oleh jamur mirip dengan pneumonia yang disebabkan bakteri. Pneumonia yang disebabkan jamur paling sering disebabkan oleh *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci* dan *Coccidioides immitis*. *Histoplasmosis* paling sering ditemukan pada lembah sungai Mississippi, dan *Coccidiomycosis* paling sering ditemukan pada Amerika Serikat bagian barat daya. Parasit Beberapa varietas dari parasit dapat mempengaruhi paru-paru. Parasit ini secara khas memasuki tubuh melalui kulit atau dengan ditelan. Setelah memasuki tubuh, mereka berjalan menuju paru-paru, biasanya melalui darah. Terdapat seperti pada pneumonia tipe lain, kombinasi dari destruksi seluler dan respon imun yang menyebabkan gangguan transportasi oksigen. Salah satu tipe dari sel darah putih, eosinofil berespon dengan dahsyat terhadap infeksi parasit. Eosinofil pada paru-paru dapat menyebabkan pneumonia eosinofilik yang menyebabkan komplikasi yang mendasari pneumonia yang disebabkan parasit. Parasit paling umum yang dapat menyebabkan pneumonia adalah *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* dan *Ascariasis*.

#### 2.4 Guidline (PDPI, 2003)

Pengobatan terdiri atas antibiotik dan pengobatan suportif. Pemberian antibiotik pada penderita pneumonia sebaiknya berdasarkan data mikroorganisme dan hasil uji kepekaannya, akan tetapi karena beberapa alasan yaitu :

- a. penyakit yang berat dapat mengancam jiwa
- b. bakteri patogen yang berhasil diisolasi belum tentu sebagai penyebab pneumonia.
- c. hasil pembiakan bakteri memerlukan waktu maka pada penderita pneumonia dapat diberikan terapi secara empiris.

Secara umum pemilihan antibiotik berdasarkan bakteri penyebab pneumonia dapat dilihat sebagai berikut :

- a. Penisilin sensitif *Streptococcus pneumoniae* (PSSP)
  - Golongan Penisilin
  - TMP-SMZ
  - Makrolid
  
- b. Penisilin resisten *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)
  - Betalaktam oral dosis tinggi (untuk rawat jalan)
  - Sefotaksim, Seftriakson dosis tinggi
  - Marolid baru dosis tinggi
  - Fluorokuinolon respirasi
  
- c. *Pseudomonas aeruginosa*
  - Aminoglikosid
  - Seftazidim, Sefoperason, Sefepim
  - Tikarsilin, Piperasilin
  - Karbapenem : Meropenem, Imipenem
  - Siprofloksasin, Levofloksasin
  
- d. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
  - Vankomisin
  - Teikoplanin
  - Linezolid
  
- e. *Hemophilus influenzae*
  - TMP-SMZ
  - Azitromisin
  - Sefalosporin gen. 2 atau 3
  - Fluorokuinolon respirasi
  
- f. *Legionella*
  - Makrolid
  - Fluorokuinolon
  - Rifampisin

- g. *Mycoplasma pneumoniae*
  - Doksisisiklin
  - Makrolid
  - Fluorokuinolon
- h. *Chlamydia pneumoniae*
  - Doksisisiklin
  - Makrolid Fluorokuinolon

Pertanyaan.

1. Apakah yang dimaksud dengan Pneumonia?
2. Bagaimanakah patofisiologis Pneumonia?
3. Komplikasi apa yang akan ditimbulkan dari Pneumonia?
4. Jelaskan terapi pengobatan Pneumonia!
5. Jelaskan etiologi Pneumonia!

## BAB III HIPERURISEMIA

### 3.1 Gambaran Klinis

Gambaran klinis yang paling umum dari hiperurisemia disertai dengan kristalisasi dan deposisi asam urat dalam sendi dan jaringan di sekitarnya, namun mekanisme yang tepat untuk cedera jaringan asam urat masih belum jelas. Telah dihipotesiskan bahwa kelebihan asam urat (UA) dapat memicu stres oksidatif dan xanthine oxidoreductase (XO), enzim yang bertanggung jawab untuk pembentukan urat, dapat memainkan peran penting dalam hal ini. Selain itu, aktivitas oksidase xanthine yang terganggu muncul pada awal penyakit kardiovaskular yang terkait dengan hiperurisemia (Harzand, 2012).

### 3.2 Patofisiologi Asam Urat

Asam urat adalah produk sampingan dari metabolisme purin. Purin diperlukan untuk DNA, RNA, adenosin trifosfat, difosfat, dan monofosfat, siklik adenosin monofosfat, dan banyak molekul integral lainnya. Hiperurisemia dihasilkan dari kelebihan produksi urat, underexcretion melalui tubulus ginjal, atau kombinasi keduanya. Selama metabolisme purin, asam urat disintesis melalui beberapa perantara, termasuk hypoxanthine dan guanine, yang berkumpul di substrat umum xanthine. Enzim xantin oksidase (XO) kemudian mengubah xantin menjadi asam urat. Pada manusia, metabolisme purin berakhir dengan asam urat (Sidari Anthony, 2018). Secara normal, metabolisme purin menjadi asam urat dapat diterangkan sebagai berikut:

Sintesis purin melibatkan dua jalur, yaitu jalur *de novo* dan jalur penghematan (*salvage pathway*).

- a. Jalur *de novo* melibatkan sintesis purin dan kemudian asam urat melalui prekursor nonpurin. Substrat awalnya adalah ribosa-5-fosfat, yang diubah melalui serangkaian zat antara menjadi nukleotida purin (asam inosinat, asam guanilat, asam adenilat).

Jalur ini dikendalikan oleh serangkaian mekanisme yang kompleks, dan terdapat beberapa enzim yang mempercepat reaksi yaitu: 5-fosforibosilpirofosfat (PRPP) sintetase dan amidofosforibosiltransferase (amido-PRT). Terdapat suatu mekanisme inhibisi umpan balik oleh nukleotida purin yang terbentuk, yang fungsinya untuk mencegah pembentukan yang berlebihan.

- b. Jalur 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 adenin fosforibosiltransferase (APRT)

### **3.3 Faktor risiko dari penyakit asam urat (Kuo C *et al*, 2015)**

#### **1. Jenis Kelamin dan Usia**

Pria memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi daripada wanita, yang meningkatkan risiko terkena asam urat. Pengembangan asam urat sebelum usia 30 tahun sangat mungkin terjadi pada wanita. Prevalensi asam urat pada pria meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan puncak antara usia 75 dan 84 tahun. Pada perempuan memiliki peningkatan risiko setelah menopause dengan risiko mulai meningkat pada usia 45 tahun dengan penurunan kadar esterogen. Jadi risiko pada kedua jenis kelamin yaitu pada usia 60 tahun.

#### **2. Obat – Obatan**

Penggunaan obat diuretic dapat meningkatkan risiko asam urat karena penggunaan obat diuretic menghasilkan peningkatan reabsorpsi asam urat di ginjal, yang dapat menyebabkan hiperurisemia. Hiperurisemia juga terlihat pada pasien yang memakai obat pirazinamid, etambutol dan niacin.

#### **3. Obesitas**

Obesitas dan indeks massa tubuh yang tinggi secara signifikan berkontribusi terhadap risiko pengembangan asam urat. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan serum kadar asam urat yang disebabkan peningkatan produksi urat dan penurunan ekskresi urat ginjal. Program penurunan berat badan dapat mengurangi risiko encok dengan menurunkan kadar asam urat seiring berjalannya waktu.

#### 4. Diet dan Konsumsi Alkohol

Dari hasil penelitian asupan alkohol yang tinggi (bir lebih dari minuman keras atau anggur) dan diet yang kaya daging (terutama daging merah atau daging organ) dan makanan laut (terutama kerang dan beberapa ikan air asin yang lebih besar) dapat meningkatkan risiko asam urat.

### 3.4 Tanda dan gejala asam urat

Penyakit asam urat adalah kondisi yang dapat menyebabkan gejala nyeri, pembengkakan dan rasa panas di persendian. Asam urat sendiri merupakan sisa metabolisme dari zat purin yang asalnya dari makanan masuk ke dalam tubuh, karena rasa nyeri yang sama maka asam urat banyak yang rancu dengan sakit rematik. Keduanya sebenarnya berbeda dimana rematik menyerang persendian atau otot yang mengalami peradangan, sedangkan asam urat adalah satu dari sekian banyak penyebab nyeri persendian, jadi persendian bisa sakit akibat rematik maupun asam urat. Kedua jenis penyakit rasa sendi tersebut juga memiliki penyebab yang berbeda. Asumsi umum menganggap kadar asam urat berlebih otomatis menyebabkan sakit persendian padahal belum tentu karena hanya sedikit (kurang dari separoh) penderita hiperurisemia yang mengalami asam urat.

#### a. Nyeri Sendi dan Bengkak biasanya Pagi atau Malam Hari

Nyeri sendi, linu, dan bengkak bisa jadi gejala utama asam urat tinggi. Kadangkala diselingi dengan kesemutan dan radang sendi yang tampak merah pada permukaan kulitnya. Nyeri ini biasanya terjadi [pagi hari](#) bangun tidur atau pada malam hari, menjelang tidur.

**b. Pusat Nyeri di Sendi Kaki ditandai dengan Warna Merah**

Nyeri sendi biasanya terdapat pada kaki dan berwarna merah yang diikuti dengan rasa panas menyengat dan makin nyeri saat buat berjalan. Kaki yang terkena asam urat tinggi biasanya bengkak, dan jika tidak segera diobati bisa makin susah digerakkan.

**c. Sendi jadi Keras dan Susah Bergerak**

Jika ada rasa nyeri baik di kaki atau tempat lain akibat asam urat dan tidak segera diobati maka persendian akan terasa makin keras dan kaku. Jika tidak segera diobati bisa mati rasa dan lumpuh dalam jangka panjangnya.

**3.5 Tahapan gout ada 4 fase yaitu:**

**a. Tanpa gejala**

Pada tahap ini terjadi kelebihan asam urat tetapi tidak menimbulkan gejala klinik. Penderita hiperurisemia ini harus di upayakan untuk menurunkan kelebihan urat tersebut dengan mengubah pola makan atau gaya hidup.

**b. Gout akut**

Pada tahap ini gejalanya muncul tiba-tiba dan biasanya menyerang satu atau beberapa persendian. Sakit yang di rasakan penderita sering di mulai di malam hari, dan rasanya berdenyut-denyut atau nyeri seperti di tusuk jarum. Persendian yang terserang meradang, merah, terasa panas dan bengkak. Rasa sakit pada persendian tersebut mungkin dapat berkurang dalam beberapa hari, tapi bisa muncul kembali pada interval yang tidak menentu. Serangan susulan biasanya berlangsung lebih lama, pada beberapa penderita berlanjut menjadi artritis gout yang kronis, sedang di lain pihak banyak pula yang tidak akan mengalaminya lagi.

**c. Interkritikal**

Pada tahap ini penderita mengalami serangan asam urat yang berulang-ulang tapi waktunya tidak menentu.

**d. Kronis.**

Pada tahap ini masa kristal asam urat (tofi) menumpuk di berbagai wilayah jaringan lunak tubuh penderitanya. Penumpukan asam urat yang berakibat peradangan sendi tersebut bisa juga di cetuskan oleh cedera ringan akibat memakai sepatu yang tidak sesuai ukuran kaki, selain terlalu banyak makan yang mengandung senyawa purin (misal jeroan), konsumsi alkohol, tekanan batin (stress), karena infeksi atau efek samping penggunaan obat–obat tertentu (diuretik).

### **3.6 Penyebab Penyakit Asam Urat yang Perlu Diketahui**

Kadar asam urat dalam darah ditentukan oleh keseimbangan antara produksi (10% pasien) dan ekskresi (90% pasien). Bila keseimbangan ini terganggu maka dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar asam urat dalam darah yang disebut hiperurisemia.

Gangguan metabolisme yang mendasarkan gout adalah hiperurisemia yang didefinisikan sebagai peninggian kadar urat lebih dari 7,0 ml/dl dan 6,0 mg/dl.<sup>1</sup> Secara klinis, hiperurisemia mempunyai arti penting karena dapat menyebabkan artritis gout, nefropati, topi, dan nefrolithiasis.<sup>7</sup> Masalah akan timbul jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya.

Rasa sakit di persendian akibat asam urat terjadi karena kristal-kristal tajam pada bagian sendi mulai terbentuk akibat makin banyaknya zat asam urat terkumpul. Beberapa jenis makanan dengan kadar asam urat tinggi seperti jeroan, hidangan laut, daging merah banyak jadi pemicu sakit ini. Selain makanan tinggi kadar asam urat, minuman beralkohol juga bisa jadi pemicu asam urat. Komplikasi penyakit dalam lain seperti diabetes, hipertensi, atau penyakit ginjal kronik bisa jadi dampak dari asam urat atau bisa juga penderita penyakit dalam di atas berisiko terkena asam urat juga mengingat asam urat erat kaitannya dengan fungsi ginjal yang tidak maksimal.

Penyebab Penyakit Asam Urat secara rinci sebagai berikut :



- a. Banyak makan menu yang tidak sehat seperti daging tinggi lemak, makanan dari laut, minuman yang banyak mengandung gula atau zat pemanis, alkohol, semua minuman bersoda, minuman yang meningkatkan energi tubuh.
- b. Kontrol berat badan kurang sehingga muncul obesitas, biasanya malas berolah raga
- c. Akibat penyakit yang lama tidak sembuh seperti jantung, penyakit ginjal, stroke, batu ginjal.
- d. Sensitif dan efek samping obat tertentu seperti anti hipertensi, obat jantung, ginjal dan organ lainnya.
- e. Efek genetik dan biasanya terjadi pada usia > 31 tahun hingga 56 tahun dan untuk wanita biasanya saat masuk usia menopause

### 3.7 Diagnosis

- a. Ditemukannya kristal urat di cairan sendi
- b. Adanya tofus yang berisi kristal urat
- c. Di dapatkan kristal urat yang khas dalam cairan sendi atau tofus berdasarkan pemeriksaan kimiawi, dan mikroskopik dengan sinar terpolarisasi, atau terdapat 6 dari 12 kriteria di bawah ini :
  1. Lebih dari sekali mengalami serangan akut artritis
  2. Inflamasi maksimal terjadi pada hari pertama
  3. Terjadi peradangan secara maksimal dalam sehari
  4. Oligoarthritis (jumlah sendi yang meradang 2 -4)
  5. Kemerahan pada sendi yang meradang
  6. Sendi metatarsopalangeal pertama (ibu jari kaki) terasa sakit atau membengkak
  7. Serangan unilateral (satu sisi) pada sendi metatarsopalangea/pertama
  8. Serangan unilateral pada sendi tarsal (jari kaki)
  9. Topus (deposit besar dan tidak teratur dari natrium urat) di kartilago artikular (tulang rawan) dan kapsula sendi

10. Hiperurisemia (kadar asam urat dalam darah lebih dari 7,5 mg/dl)
11. Pembengkakan sendi secara asimetris (satu sisi tubuh saja)
12. Serangan artritis akut berhenti secara menyeluruh.

### **3.8 Fisiologi**

Asam urat adalah produk akhir dari katabolisme nukleotida purin yang dapat dimodulasi oleh berbagai faktor seperti diet atau obat yang digunakan untuk pengobatan beberapa faktor risiko kardiovaskular atau komorbid kardiovaskular. Hypoxanthine dan xanthine adalah produk antara katabolisme ini. Xanthine oxidoreductase mengkatalisis dua reaksi terakhir dalam rantai biokimia yang mengarah ke pembentukan asam urat: konversi hipoksantin menjadi xanthine dan xanthine menjadi asam urat. Urate secara bebas disaring di glomerulus, tetapi hingga 90% dari urat tersaring diserap kembali. Transporter utama yang bertanggung jawab untuk reabsorpsi tubular adalah URAT1 dan GLUT9 (D. Gustafsson and R. Unwin, 2013).

Pada sebagian besar mamalia, uricase (oksidase urat), suatu enzim yang sangat efektif dalam menurunkan kadar asam urat, mengoksidasi asam urat menjadi allantoin yang sangat larut dalam air dan diekskresikan tidak berubah dalam urin. Sayangnya, oksidase urat bukan enzim manusia fungsional dan, sebagai akibatnya, manusia dapat mengembangkan hyperuricemia. Akibatnya, kristal asam urat dapat terakumulasi di jaringan manusia dan di saluran kemih, menyebabkan penyakit terkait hiperurisemia kronis (Grassi et al, 2013).

### **3.9 Terapi farmakologi**

Pengobatan asam urat akut Strategi terapi yang digunakan untuk mengobati hyperuricemia sering difokuskan pada membatasi episode akut yang ditandai dengan respon inflamasi sel yang dipicu oleh pengendapan kristal urat. Kejadian-kejadian ini dinetralkan menggunakan obat-obatan antinadang nonsteroid (NSAID), colchicine atau glukokortikoid yang bertindak melalui mekanisme yang berbeda (Gliozzi et al, 2016).

Secara khusus, efek NSAID adalah karena penghambatan pembentukan prostaglandin oleh up-diatur COX-2, diakui sebagai yang paling penting acara dalam stimulasi respon inflamasi yang menjadi ciri serangan radang gout (Cronstein and Sunkureddi, 2013).

Studi in vitro telah menunjukkan bahwa konsentrasi kolkisin yang tinggi menekan peradangan dengan memblokir pengolahan IL-1beta dalam monosit yang dirangsang oleh monosodium urat (MSU). Selain itu, ia meregulasi kinase tirosin dan fosfolipase di neutrofil, menghambat kemotaksis, produksi anion superoksida, adhesi ke substrat seluler, dan mobilisasi dan pelepasan enzim lisosom selama fagositosis. Bukti lebih lanjut menunjukkan bahwa lebih sedikit dosis colchicine juga mampu mengubah ekspresi molekul adhesi endotel (E-selectin) pada sel yang diperlukan untuk perekrutan neutrofil . Tindakan lain mungkin karena kapasitas colchicine untuk mengganggu mikrotubulus. Namun, interaksinya dengan mikrotubulus dapat menyebabkan akumulasi lisosom dan vakuola autophagic di sitoskeleton, menghasilkan perubahan patologis pada otot skelet dan induksi neuropati aksonal yang signifikan. Konsekuensi merugikan ini dapat bermanifestasi sebagai miopati (misalnya rhabdomyolysis), neuropati, atau supresi sumsum tulang (Wilbur and Makowsky, 2004).

Glukokortikoid memiliki banyak efek inflamasi yang digambarkan dengan baik yang dimediasi oleh pengikatan dengan reseptor glukokortikoid, yang terlokalisasi dalam sitoplasma sel target yang ditemukan di hampir semua jaringan di tubuh manusia. Pada arthritis gout akut, tindakan anti-inflamasi glukokortikoid yang paling menonjol tergantung pada kapasitas untuk mencegah aktivasi faktor transkripsi pro-inflamasi seperti NFkB dan mengaktifkan protein-1 (AP-1). Secara khusus, glukokortikoid meningkatkan ekspresi inhibitor kB (IkB), pendamping sitoplasma yang mencegah translokasi NFkB ke nukleus, menghambat produksi IL-1beta. Selain NFkB dan AP-1, faktor transkripsi lainnya secara negatif diatur oleh reseptor glukokortikoid dan gen target termasuk pengkodean untuk berbagai sitokin inflamasi, enzim, reseptor, dan

molekul adhesi seperti IL-1beta, COX-2, E-selectin, dan TNF-alpha (Cronstein and Sunkureddi, 2013).

Meskipun banyak mekanisme kerja NSAID, colchicine dan glukokortikoid, tidak ada satu pun pilihan ini yang secara universal efektif menangkal radang yang diinduksi gout atau benar-benar aman. Memang, NSAID dipilih untuk pasien tanpa penyakit komorbid, tetapi mereka tidak sesuai untuk pasien dengan gangguan ginjal, gagal jantung kongestif dan penyakit ulkus peptikum dan pada mereka yang diobati dengan antikoagulan. Selain itu, penggunaan dosis NSAID yang sangat tinggi untuk pasien dengan gout akut dapat menyebabkan toksisitas lambung, dan pengurangan bersihan kreatinin, lebih relevan pada pasien yang terkena gangguan ginjal (Gliozzi et al, 2016).

### **3.10 Terapi dengan obat tradisional**

Kadar asam urat yang tinggi di dalam tubuh dapat disebabkan oleh konsumsi makanan mengandung purin secara berlebihan seperti daging, jeroan, kepiting, kerang, polong-polongan, dan keju. Penggunaan obat-obatan seperti diuretik, aspirin dosis rendah, pirazinamid, etambutol, dan siklosporin dapat menurunkan ekskresi asam urat. Penghambat xantin oksidase yaitu allopurinol secara luas digunakan untuk mengontrol kadar asam urat dan juga secara signifikan mampu menurunkan asam urat dalam serum darah. Allopurinol merupakan terapi lini pertama sebagai agen terapi penurun asam urat (bukti klinik level A). Namun demikian, pemberian terapi farmakologi yaitu allopurinol ini dapat mengalami kegagalan dalam menurunkan kadar asam urat dalam darah akibat konsumsi makanan kaya purin maupun penggunaan obat-obatan lain yang dapat memicu hiperurisemia.

Penelitian dengan uji preklinik ramuan jamu yang terdiri dari buah cabe jawa (*Piper retrofractum*), daun sendok (*Plantago major*) dan herba seledri (*Apium graveolens*) dapat menurunkan kadar asam urat secara bermakna pada tikus *Rattus norvegicus*. Hasil uji toksisitas ramuan ini menunjukkan bahwa hingga dosis terbesar 1000 mg/200 g berat badan hewan coba tidak menunjukkan adanya toksisitas. Sehingga nilai LD50 pada

penelitian tersebut ditetapkan sebagai nilai LD50 semu yaitu >1000 mg/200 g BB atau 5000 mg/kg BB.

Ramuan jamu yang terdiri dari buah cabe jawa, daun sendok, herba seledri, bermanfaat menurunkan kadar asam urat. Hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa ramuan ini mampu menurunkan kadar asam urat hingga rentang normal.

Herba seledri (*Apium graveolens*) memiliki kandungan kimia flavonoid (apiin, apigenin, isoquersitrin), kumarin (apigravin, apiumetin, apiumosid, bergapten, selerin, selereosid, isoimperatorin, isopimpinelin, ostenol, rutaretin, seselin, umbeliferon, 8-hidroksi-5- metoksipsoralen), manitol dan minyak atsiri (3-butilftalida, limonen, santalol, selenin, sedanenolid, eudesmol). Kandungan flavonoid herba seledri terbukti menurunkan kadar asam urat darah pada mencit hiperurisemia dan meningkatkan ekskresi asam urat urin. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa fraksi air herba seledri hingga dosis 50 mg/kgBB dapat menurunkan kadar asam urat darah mencit.

Ekstrak daun sendok (*Plantago major*) berfungsi sebagai inhibitor xantin oksidase yang berperan dalam proses pembentukan asam urat.<sup>14</sup> Kandungan bioaktif yang dimiliki tanaman ini adalah iridoid glikosida (seperti aukubin), flavonoid (termasuk apigenin) dan polifenol. Selain itu juga mengandung komponen aktif seperti polisakarida, lipida, turunan asam kafeat dan terpenoid, alkaloid dan asam-asam organik.<sup>15</sup> Ekstrak etanol daun sendok mempunyai daya inhibisi 100 ppm setara dengan allopurinol 10 ppm.

Cabe jawa (*Piper retrofractum*) merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan di Indonesia serta telah terbukti memiliki efek analgesik.<sup>17</sup> Khasiat ini tentunya dapat bermanfaat sebagai penghilang rasa nyeri yang dialami oleh sebagian penderita hiperurisemia. Selain itu, cabe jawa juga memiliki khasiat anti inflamasi yang bermanfaat bagi penderita hiperurisemia.

### **3.11 Manajemen hiperurisemia jangka panjang**

Meskipun kemajuan dalam terapi asam urat akut, itu juga jelas bahwa deposisi urat adalah penyakit kronis yang membutuhkan pengobatan yang benar tidak terbatas pada episode akut. Dalam perkembangan gout, langkah pertama ditandai dengan saturasi urat dalam serum. Selama tingkat kejenuhan, pembentukan kristal MSU terjadi dengan interaksi yang konsekuensi dengan sistem peradangan. Obat yang diberikan untuk profilaksis jangka panjang bertindak pada langkah pertama untuk mengurangi kadar serum urat. Saat ini, manajemen hiperurisemia jangka panjang ditujukan untuk memodulasi aktivitas enzim kunci yang terlibat dalam metabolisme dan ekskresi urat seperti XO dan URAT1. Mereka dibagi dalam dua kelas utama: obat uricostatic (misalnya allopurinol), yang mengurangi produksi asam urat melalui penghambatan kompetitif xanthine oxidase dan obat uricosuric (misalnya sulphinyprazole, probenecid dan benzbromarone), yang meningkatkan ekskresi asam urat urin dengan menghalangi reabsorpsi tubular ginjal dari urate. Terapi penurun urat primer sering dimulai dengan inhibitor XO seperti allopurinol atau febuxostat (Glozzi et al, 2016).

Allopurinol umumnya merupakan obat yang aman, tetapi ~ 2% pasien mengalami reaksi hipersensitivitas, yang kadang-kadang bisa menjadi berat dan fatal dengan tingkat kematian ~ 20%. Selain itu, allopurinol dapat memiliki kedua dosis terkait (misalnya, intoleransi gastrointestinal dan ruam) dan efek samping idiosinkratik. Ini terjadi terutama di antara pasien dengan gangguan ginjal, di antaranya dosis allopurinol belum berkurang secara tepat. Di sisi lain, dosis allopurinol yang lebih rendah yang digunakan pada pasien ini tidak cukup mengontrol gout (Stamp et al, 2011).

Febuxostat adalah inhibitor xanthine oxidase non-purin dengan struktur kimia yang berbeda dari allopurinol. Baru-baru ini disetujui oleh National Institute for Health and Care Excellence (NICE) untuk digunakan pada pasien yang tidak toleran terhadap allopurinol dan efikasi antihyperuricemicnya telah ditunjukkan pada 80 hingga 120 mg / hari. Dosis yang lebih rendah ini dibandingkan dengan “dosis standar” allopurinol (300 mg / hari) mungkin karena selektivitasnya terhadap xanthine oxidase di jalur metabolisme

purin / pyrimidine. Reaksi obat yang paling sering dilaporkan adalah kelainan fungsi hati, diare, sakit kepala, mual, dan ruam. Febuxostat tampak kurang beracun daripada allopurinol dan pada pasien dengan gangguan ginjal ringan hingga sedang, penyesuaian dosis tidak diperlukan, karena terutama dimetabolisme di hati. Selain itu, farmakokinetik dan farmakodinamiknya tidak secara signifikan berubah pada pasien dengan gangguan hati moderat (Suresh, 2012).

Meskipun efek menguntungkan dari allopurinol dan febuxostat di gout terapi, jumlah pasien yang mencapai kadar urat serum  $\leq 6 \text{ mg / dL}$  ( $\leq 0.35 \text{ mmol / L}$ ) berada dalam kisaran 20-40% untuk allopurinol dan 45-67% untuk febuxostat (data Tahap III), yang menunjukkan kebutuhan untuk terapi tambahan (Suresh, 2012).

Sebuah obat potensial di bawah studi praklinis untuk pengobatan hyperuricemia dengan menghambat aktivitas XO adalah 3,4-dihydroxy-5 nitrobenzaldehyde (DHNB), turunan dari aldehida protocatechuic alami. DHNB menghambat XO dengan cara yang tergantung waktu sama dengan allopurinol. Secara khusus, DHNB menampilkan penghambatan tipe campuran yang kuat dari aktivitas XO, dan menunjukkan efek aditif dengan allopurinol pada konsentrasi rendah. DHNB berinteraksi dengan pusat molibdenum XO dan mampu secara langsung mengais radikal bebas ( Jian-Ming, Yao, and Chen, 2013).

Obat-obat uricosuric adalah pilihan pada pasien yang tidak toleran allopurinol. Di antaranya, probenesid, penghambat URAT1 yang lebih tua, adalah masih tersedia di beberapa negara, tetapi kontraindikasi dan tidak efektif pada pasien dengan batu ginjal dan gangguan ginjal masing-masing, sedangkan benzbromarone sebagian besar telah ditarik karena toksisitas hati (Gustafsson, and Unwin, 2013).

Obat uricosuric lain dalam pengembangan klinis terutama di URAT1 inhibitor seperti lesinurad, arhalofenat, levotofispam dan RDEA3170. Lesinurad dapat mencapai

tingkat serum urat target ketika diberikan dengan allopurinol atau febuxostat pada 60-100% pasien (Crittenden, and Pillinger, 2013).

Obat lebih lanjut yang bertindak melalui mekanisme yang berbeda adalah absorbable phosphate binder sevelamer yang meningkatkan eliminasi gastrointestinal, BCX4208, penghambat purine nucleotide phosphorylase dan pegylated uricases (pegloticase dan pegadricase) yang mengurangi kadar urat dengan meningkatkan metabolisme (Crittenden, and Pillinger, 2013).

Pegloticase disetujui untuk pasien yang refrakter terhadap pengobatan konvensional (terutama digunakan pada gout tophaceous yang berat) dan pegadricase telah dalam uji coba fase I. Pegloticase telah terbukti mengurangi kadar serum urat dengan cepat sehingga sebagian besar pasien mengalami gout akut, dan karenanya, pegloticase diresepkan bersama colchicine, NSAID atau kortikosteroid . Pegloticase hanya dapat digunakan dalam waktu yang singkat (~ 3-6 bulan) karena banyak pasien sering mengembangkan antibodi anti-pegloticase yang dapat mengurangi efikasinya (Gustafsson, and Unwin, 2013).

### **3.12 STUDI KASUS HIPERURISEMIA**

#### **Hiperuresemia Meningkatkan Risiko Hipertensi**

Peningkatan kadar asam urat serum memiliki hubungan dengan peningkatan kejadian hipertensi dan penyakit kardiovaskuler. Namun mekanisme patofisiologisnya masih belum pasti dan memerlukan penelitian lebih lanjut. Peningkatan asam urat serum merangsang produksi sitokin, antara lain MCP-1, interleukin-1, interleukin-6, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan *c-reactive protein* (CRP). Sitokin tersebut memicu peradangan sistemik. Peningkatan CRP menurunkan produksi NO yang mengurangi kemampuan vasodilatasi vaskuler. Selain itu, peningkatan asam urat serum menyebabkan peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron sehingga menyebabkan vasokonstriksi. Pada stadium ini, hipertensi yang terjadi masih bersifat



reversible. Jika proses ini berlangsung dalam waktu yang lama akan menyebabkan aterosklerosis.

Asam urat terserap ke dalam sel otot polos pembuluh darah menyebabkan aktivasi lanjut *platelet derived growth factor* dan MCP-1. Hal ini menyebabkan proliferasi sel otot polos vaskuler sehingga menyebabkan perubahan morfologi vaskuler, terutama pada ginjal. Proses ini semakin lama semakin sulit diperbaiki dan akhirnya bersifat ireversibel. Pada stadium ini diet rendah garam dan rendah asam urat tidak dapat memperbaiki hipertensi yang terjadi sehingga dikenal dengan nama *sodium sensitive hypertension*. Kesenjangan mengenai hubungan kadar asam urat dengan tekanan darah masih terus ada hingga saat ini. Terhadap efek pemberian jangka pendek preparat asam urat pada manusia tidak menyebabkan perubahan signifikan pada fungsi kardiovaskuler. Observasi pada sejumlah pasien di Kongo, Propinsi Kivu Utara menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara hiperurisemia dengan hipertensi. Oleh karena hal tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan menguatkan apakah hiperuresemia meningkatkan risiko hipertensi

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

Variabel	n	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	27	41.5
Perempuan	38	58.5
Kategori Usia		
Muda dan Dewasa	33	50.8
Tua	32	49.2
Kategori IMT		
Obesitas	33	50.8
Non-obesitas	32	49.2
Kategori TD		
Hipertensi	36	55.4
Non-hipertensi	29	29.0
Kategori Asam Urat		
Hiperurisemia	35	53.8
Non-hiperurisemia	30	46.2

Tabel 2. Hasil Uji Kai Kuadrat hubungan antara Hiperurisemia dengan Hipertensi

Variabel	Kadar Asam Urat				Total	%	p	OR
	Hiperurisemia		Non-Hiperuresemia					
	n	%	n	%				
Hipertensi								
Hipertensi	27	75,0	9	25,0	36	100,0	0,000	7,7875
Non-hipertensi	8	27,6	21	72,4	29	100,0		
Total	35	53,8	30	46,2	65	100,0		

Tabel 2 menunjukkan bahwa, sebagian besar penderita hipertensi mengalami hiperurisemia, yaitu sebanyak 27 responden (75%) dan responden yang bukan penderita hipertensi tidak mengalami hiperuresemia, yaitu sebanyak 21 responden (72,4%). Hasil analisis diperoleh nilai  $p = 0.003 (< 0.05)$  maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara hiperurisemia dan hipertensi pada responden penelitian. Hasil analisis diperoleh nilai OR total = 7.875, artinya responden yang mengalami hiperurisemia mempunyai peluang lebih besar 7,875 kali mengalami hipertensi dibandingkan dengan yang tidak mengalami hiperurisemia

### **Hubungan hiperurisemia dengan kardiomegali pada pasien gagal jantung kongestif**

Mekanisme hiperurisemia menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri yaitu kondisi hiperurisemia dapat meningkatkan aktivitas enzim xantin oksidase. Enzim xantin oksidase membentuk superoksida sebagai akibat langsung dari aktivitasnya. Peningkatan jumlah oksidan menyebabkan stres oksidatif yang semakin menurunkan produksi nitrik oksida (NO) dan menyebabkan disfungsi endotel. Efek enzimatik xantin oksidase ialah produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan asam urat. Peningkatan ROS ini akan memicu aktivasi PKC yang berakibat timbulnya peningkatan protein proinflamasi dan proaterogenik.

ROS merangsang proses inflamasi dengan mengeluarkan sitokin proinflama-torik dan akan menstimulasi inflamasi secara terus menerus yang akan menyebabkan inflamasi. ROS menyebabkan pelepasan sitokin seperti *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), sehingga meningkatkan jumlah produksi leukosit polimorfonuklear. TNF- $\alpha$  adalah sitokin proinflamasi yang menghasilkan disfungsi ventrikel kiri, kardiomiopati, dan edema paru ketika diekspresikan dalam subyek manusia. Tingkat TNF-a yang tinggi menyebabkan sitokin tersebut akan berikatan dengan reseptornya di miokard. Terdapat reseptor TNF tipe 1 (TNFR1) dan tipe 2 (TNFR2) di kardiomiosit manusia dewasa. Telah teridentifikasi bahwa di kardiomiosit kontraktil terisolasi, efek inotropik negatif dimediasi oleh TNFR1. Bukti yang berkembang berimplikasi TNF- $\alpha$  dalam patogenesis gagal jantung. Terdapat laporan studi yang

menyatakan bahwa tikus transgenik yang terekspresi kronis TNF-a berlanjut menjadi hipertrofi jantung, fibrosis, dan kardiomiopati dilatasi

**Tabel 1.** Distribusi Karakteristik Sampel menurut Umur

Umur	n	%
21-50	6	20
51-70	23	76,7
>70	1	3,3
Total	30	100

**Tabel 2.** Distribusi Karakteristik Sampel menurut Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	n	%
Laki-laki	20	66,7
Perempuan	10	33,3
Total	30	100

**Tabel 3.** Distribusi Karakteristik Sampel Pekerjaan

Pekerjaan	n	%
PNS	2	6,7
Swasta	9	30
IRT	7	23,3
Petani	1	3,3
Pensiunan	10	33,4
Tidak ada	1	3,3
Total	30	100

Tabel 2 menunjukkan bahwa sampel terbanyak ialah laki-laki yaitu 20 orang (66,7%) sedangkan sampel perempuan berjumlah 10 orang (33,3%).

Tabel 3 menunjukkan bahwa sampel terbanyak dari kalangan pensiunan sebanyak 10 orang (33,4%) dan sampel yang paling sedikit dari kalangan belum bekerja dan petani yaitu 1 orang (3,3%). Sisanya ialah sampel dengan pekerjaan sebagai swasta (30%), Ibu Rumah Tangga (23,3%), dan pekerjaan PNS (6,7%).

Tabel 4 menunjukkan bahwa sampel dengan kadar asam urat >7mg/dL sebanyak 21 orang (70%), sedangkan sampel dengan kadar asam urat 3-7mg/dL sebanyak 9 orang (30%).

**Tabel 4.** Distribusi Karakteristik sampel menurut Kadar Asam Urat

Kadar Asam Urat	n	%
>7mg/dL	21	70
3-7mg/dL	9	30
Total	30	100

**Tabel 5.** Distribusi Karakteristik sampel menurut TDS

TDS	n	%
<120 mmHg	16	53,4
120-139 mmHg	7	23,3
140-159 mmHg	4	13,3
>160 mmHg	3	10
Total	30	100

**Tabel 6.** Distribusi Karakteristik sampel menurut TDD

TDD	n	%
<80 mmHg	19	63,3
80-89 mmHg	7	23,3
90-99 mmHg	2	6,7
>100mmHg	2	6,7
Total	30	100

Tabel 5 menunjukkan bahwa mayoritas ialah sampel dengan TDS <120 mmHg sebanyak 16 orang (53,4%), sedangkan minoritas ialah sampel dengan TDS >160 mmHg sebanyak 3 orang (10%).

Tabel 6 menunjukkan bahwa mayoritas ialah sampel dengan TDD <80 mmHg (63,3%), sedangkan minoritas sampel dengan TDD 90-99 mmHg (6,7%) dan >100 mmHg (6,7%).

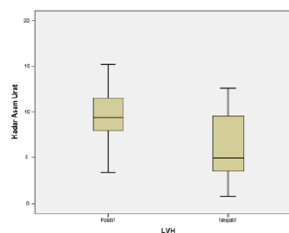
Berdasarkan Tabel 7, hasil analisis *Odds ratio* antara hiperurisemia dengan kardiomegali 3,571 yang artinya pasien dengan hiperurisemia berisiko kejadian kardiomegali sebesar 3,571 kali lipat dibanding dengan pasien tanpa hiperurisemia dengan *confidence interval* 95% 0,66 – 19,34.

Tabel 7. Estimasi *odds ratio* dan *confidence interval* antara hiperurisemia dengan kejadian hipertrofi ventrikel kiri

	Nilai	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio	3,571	,659	19,341
Total	30		

Tabel 8. Uji Normalitas Data

	LVH	Kolmogorov-Smirnov		
		Statistic	df	Sig.
Kadar Asam Urat	Positif	,075	18	,200 <sup>a</sup>
	Negatif	,202	12	,191



Gambar 1. Box-plot perbandingan distribusi LVH positif dan LVH negatif terhadap kadar asam urat

Tabel 9. Uji T Tidak Berpasangan

Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means		
Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
,099	-2,457	28	,020

Berdasarkan Tabel 8, dari kolom uji T 2-sisi menunjukkan nilai  $P = 0,020$ . Karena nilai  $P$  lebih kecil dari  $\alpha = 0,05$  berarti  $H_0$  ditolak, sehingga dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh antara hiperurisemia dan hipertrofi ventrikel kiri.

Uji normalitas dilakukan terhadap kedua kelompok diatas untuk apabila terdistribusi normal. Dari uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan nilai LVH positif  $P = 0,200$  dan nilai LVH negatif  $P = 0,191$ . Karena nilai  $P > 0,05$  maka kedua kelompok terdistribusi normal. Oleh karena itu data yang dianalisis menggunakan Uji T tidak berpasangan.

Box-plot pada Gambar 1 memperlihatkan bahwa distribusi sampel pasien dengan LVH positif lebih tinggi dibanding dengan LVH negative.

Dari kesimpulan peneliti di atas dikatakan bahwa kombinasi hiper-urisemia dengan hipertrofi ventrikel kiri merupakan prediktor kuat penyebab penyakit jantung dan pembuluh darah

### Hubungan hiperurisemia dengan kejadian nefropati diabetik pada penderita diabetes mellitus

Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi Usia pada Kejadian Nefropati Diabetik di RS Universitas Hasanuddin Makassar Periode Januari 2014-September 2017

Variabel	Rata-rata	Std. Deviasi	Min.	Maks.
Usia	54,94	8,23	40	76

Interval Usia		
Usia	Frekuensi	Persentase (%)
40 – 50 Tahun	7	22,6
51 – 60 Tahun	15	48,4
61 – 70 Tahun	8	25,8
71 – 80 Tahun	1	3,2
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Sumber : Data sekunder (Rekam medis RS Universitas Hasanuddin Makassar)

Berdasarkan nilai rata-rata, didapatkan kejadian nefropati diabetik banyak pada usia 54-55 tahun. Kemudian dari nilai minimal dan maksimal, didapatkan usia minimal pada sampel adalah 40 tahun dan usia maksimal pada sampel adalah 76 tahun. Dari usia minimal dan maksimal tersebut, peneliti melakukan pengelompokkan ke dalam interval usia. Dari 31 sampel, terdapat 7 orang (22,6 %) pada interval usia 40 – 50 tahun, 15 orang (48,4 %) pada interval usia 51-60 tahun, 8 orang (25,8 %) pada interval usia 61-70 tahun, dan 1 orang (3,2 %) berada pada interval usia 71-80 tahun. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sebagian besar sampel berada pada interval usia 51-60 tahun dengan persentase sebesar 48,4 %.

Tabel 5.2 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin pada Kejadian Nefropati Diabetik di RS Universitas Hasanuddin Makassar Periode Januari 2014-September 2017

Jenis Kelamin		
Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase (%)
Laki-laki	14	45,2
Perempuan	17	54,8
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Sumber : Data sekunder (Rekam medis RS Universitas Hasanuddin Makassar)

Berdasarkan data di atas, dapat diketahui bahwa dari 31 sampel, terdapat 14 orang (45,2 %) berjenis kelamin laki-laki dan 17 orang (54,8 %) berjenis kelamin perempuan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sebagian besar sampel berjenis kelamin perempuan dengan persentase sebesar 54,8 %.

Tabel 5.3 Distribusi Frekuensi Kadar Asam Urat pada Kejadian Nefropati Diabetik di RS Universitas Hasanuddin Makassar Periode Januari 2014-September 2017

Kategori	Frekuensi	Persentase (%)
Hiperurisemia	17	54,8
Tidak Hiperurisemia	14	45,2
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Sumber : Data sekunder (Rekam medis RS Universitas Hasanuddin Makassar)

Data pada tabel di atas menunjukkan bahwa terdapat 14 orang (45,2 %) memiliki kadar asam urat yang normal (tidak hiperurisemia) dan 17 orang (54,8 %) memiliki kadar asam urat yang

tinggi (hiperurisemia). Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar sampel memiliki kadar asam urat yang tinggi (hiperurisemia) dengan persentase sebesar 54,8 %.

#### 5.2.4. Albuminuria

Tabel 5.4 Distribusi Frekuensi Kadar Albuminuria pada Kejadian Nefropati Diabetik di RS Universitas Hasanuddin Makassar Periode Januari 2014-September 2017

Batas Kategori	Frekuensi	Persentase (%)
Albuminuria persisten awal	24	77,4
Albuminuria persisten lanjut	7	22,6
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Sumber : Data sekunder (Rekam medis RS Universitas Hasanuddin Makassar)

Data pada tabel di atas menunjukkan bahwa terdapat 24 orang (77,4 %) dengan hasil albuminuria persisten awal (mikroalbuminuria) dan 7 orang (22,6 %) dengan hasil albuminuria persisten lanjut (makroalbuminuria). Hasil tersebut, menunjukkan bahwa sebagian besar sampel, kadar albuminurianya masih pada tahap awal (mikroalbuminuria) dengan persentase sebesar 77,4 %.

Tabel 5.5 Hubungan Hiperurisemia dengan Albuminuria pada Kejadian Nefropati Diabetik di RS Universitas Hasanuddin Makassar Periode Januari 2014-September 2017

Albuminuria	Asam Urat			Uji Statistik
	Hiperurisemia	Tidak Hiperurisemia	Total	<i>p.value</i>
Albuminuria persisten awal	12 38,7 %	12 38,7 %	24 77,4 %	p= 0,412
Albuminuria persisten lanjut	5 16,1 %	2 6,5 %	7 22,6 %	
<b>Total</b>	17 54,8 %	14 45,2 %	<b>31</b> <b>100 %</b>	

Sumber : Data sekunder (Rekam medis RS Universitas Hasanuddin Makassar)

Signifikasi :  $P > 0,05$

Berdasarkan tabel 5.5 di atas, dari 31 sampel yang memiliki kadar asam urat tinggi (hiperurisemia) ada 17 sampel (54,8 %) dan kadar asam urat tidak tinggi (tidak hiperurisemia) ada 14 sampel (45,2 %). Dari 17 sampel dengan kadar asam urat tinggi (hiperurisemia), terdapat 12 sampel (38,7 %) dengan albuminuria persisten awal (30-299 mg/24jam) dan 5 sampel (16,1 %) dengan albuminuria persisten lanjut (>300 mg/24jam). Dari 14 sampel dengan kadar asam urat tidak tinggi (tidak hiperurisemia), terdapat 12 sampel (38,7 %) dengan albuminuria persisten awal (30-299 mg/24jam), dan 2 sampel (6,5 %) dengan albuminuria persisten lanjut (>300 mg/24jam).

Setelah dilakukan uji statistik menggunakan uji *chi-square* dengan melihat nilai *Fisher's Exact Test* diperoleh nilai *p-value* 0,412 yang berarti lebih besar dari *α-value* (0,05). Dengan

demikian tidak terdapat hubungan yang signifikan antara keadaan hiperurisemia dengan kejadian nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus

Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan uji *chi-square* dengan melihat nilai *Fisher's Exact Test* pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara keadaan hiperurisemia dengan kejadian nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar periode Januari 2014 – September 2017 dengan nilai signifikansi sebesar 0,412 ( $p > 0,05$ ). Hasil penelitian ini juga dikemukakan oleh Gul dkk pada tahun 2015 yang menyatakan bahwa kadar asam urat tidak terkait dengan tingkat albuminuria pada pasien diabetes melitus dan tidak mencerminkan keparahan nefropati diabetik.

Sejumlah bukti menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat (hiperurisemia) dapat berpotensi terlibat dalam patogenesis nefropati diabetik. Jalal dkk., melaporkan bahwa efek peningkatan kadar asam urat akan berdampak pada disfungsi endotel, peningkatan aktivitas Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) dan induksi kaskade inflamasi yang semuanya berkontribusi pada perkembangan penyakit mikrovaskuler dan cedera ginjal pada nefropati diabetik.

### **Hubungan kadar asam urat dengan status gizi pada remaja di Kecamatan Bolangitang Barat Kabupaten Bolaang Mongondow Utara**

**Tabel 1.** Distribusi berdasarkan jenis kelamin dan status gizi remaja di Bolangitang Barat

Status gizi	Jenis kelamin		n	%
	L	P		
Underweight	-	5	5	8
Normal	6	17	23	38
Overweight	-	3	3	5
Obese	10	19	29	49
Total	16	44	60	100

Pada penelitian didapatkan 16 orang responden yang memiliki kadar asam urat diatas normal dan terdiri dari 4 (25%) laki-laki dan 12 (75%) perempuan.

**Tabel 2.** Distribusi Jenis kelamin dan kadar asam urat

Kadar asam urat	Jenis kelamin		n	%
	L	P		
Normal	12	32	44	73
Tinggi	4	12	16	27
Total	16	44	60	100

**Tabel 3.** Distribusi kadar asam urat dan status gizi

Status gizi	Kadar asam urat		n	%
	Normal	Tinggi		
Underweight	4	1	5	8
Normal	21	2	23	38
Overweight	2	1	3	5
Obese	17	12	29	49
Total	44	16	60	100

Pada penelitian didapatkan dari 16 orang responden yang memiliki kadar asam urat diatas normal, 12 (75%) diantaranya obesitas, 2 (12,5%) normal, 1 (6,25%) underweight dan 1 (6,25%) overweight.

Pada uji tes normalitas didapatkan sampel tidak terdistribusi normal.

**Tabel 4.** Hasil uji normalitas sampel

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Statistic	df	Sig.
IMT	0.165	60	0
AsamUrat	0.174	60	0

Pada penelitian ini untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara kadar asam urat dengan status gizi, maka digunakan uji non-parametric Kruskal Wallis

**Tabel 5.** Uji non-parametric Kruskal-Wallis

	Gizi	N	Mean Rank
AsamUrat	Underweight	5	13.3
	Normal	23	26.15
	Overweight	3	17.17
	Obesitas	29	38.29
	Total	60	

Penelitian kadar asam urat dan status gizi pada remaja di Kecamatan Bolangitang Barat yang dengan total responden sebanyak 60 orang. Didapatkan hasil karakteristik subjek terbanyak pada penelitian ini adalah perempuan dengan persentase 73% dan sisanya adalah laki-laki dengan persentase 27%. Karakteristik status gizi terbanyak pada penelitian ini adalah obese dengan persentase 49% dan sisanya normal dengan persentase 38%, underweight 8% dan overweight dengan persentase 5%. Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan di Kota Tomohon menyebutkan bahwa prevalensi obesitas lebih tinggi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki.

Pada uji non-parametric Kruskal Wallis didapatkan  $p=0,003$ . Hal ini menyebabkan  $H_0$  ditolak ( $p<0,005$ ) yang artinya terdapat hubungan antara kadar asam urat dengan status gizi pada remaja di Kecamatan Bolangitang Barat Status gizi dapat mempengaruhi kadar asam urat



dalam darah, sebagai contoh obesitas yang merupakan kondisi dimana terjadi kelebihan lemak tubuh yang mengakibatkan meningkatnya metabolisme purin, disamping itu juga berhubungan dengan luas permukaan tubuh yang lebih besar dapat menyebabkan oksidasi LDL meningkat dan reaksi inflamasi yang memicu apoptosis sehingga meningkatkan suplai purin dan aktivitas dari enzim xanthine oksidase yang berujung pada stres oksidatif.

Pada era globalisasi sekarang ini, banyak produk cepat saji atau yang lebih dikenal dengan *junk food* beredar dan dapat diperoleh dengan mudah. Para remaja sekarang ini cenderung menyukai makanan cepat saji yang memiliki kadar lemak lebih tinggi. Asam urat sendiri merupakan isu penting di Indonesia. Bahkan sekarang penyakit asam urat tidak hanya pada orang dewasa saja, tetapi sering ditemukan dan sudah menjadi masalah bagi remaja. Tubuh menghasilkan asam urat melalui proses metabolisme normal. Tubuh menyediakan 85% senyawa purin untuk kebutuhan setiap hari. Ini berarti bahwa kebutuhan purin dari makanan hanya sekitar 15%. Banyak orang yang mengonsumsi makanan tanpa mempertimbangkan kandungan gizi yang ada didalamnya.

Beberapa dari makanan yang sering kita konsumsi seperti jeroan, udang, kangkung dan ikan putih mengandung purin yang sangat tinggi.

## **Penatalaksanaan Komprehensif Arthritis Gout dan Osteoarthritis pada Buruh Usia**

### **Lanjut**

#### **a. Studi kasus**

Penyakit yang diderita pasien ini merupakan penyakit kronis. Penyakit kronis seperti arthritis gout, osteoarthritis dan prehipertensi memiliki perjalanan penyakit yang cukup lama dan umumnya penyembuhannya tidak dapat dilakukan. Penyakit tersebut hanya bisa dikontrol untuk menjaga agar tidak terjadi komplikasi. Untuk itu pasien diharuskan untuk rutin mengunjungi sarana kesehatan untuk mengontrol penyakitnya.

Pasien merupakan seorang perokok aktif sejak usia remaja. Jumlah rokok perhari kurang dari 2 bungkus rokok. Pasien tidak pernah melakukan olahraga. Pasien kurang mengatur pola makan seperti makan tidak tepat waktu sehingga kadang hanya makan 1 kali sehari. Sebelum merasakan keluhan di atas, pasien masih sering mengonsumsi melinjo, kopi, kacang-kacangan, sayur hijau seperti daun singkong, dan jeroan (tinggi purin) tetapi sudah sekitar 5 bulan ini pasien tidak mengkonsumsinya lagi. Pasien mengatakan bahwa jarang minum dan minum tidak terlalu banyak, sehari sekitar 2 Liter namun kadang bisa lebih.

Pada pasien ini terdapat 6 kriteria dari 12 kriteria klinis untuk penegakan diagnosis gout, yaitu lebih dari satu kali serangan, inflamasi maksimal dalam 1 hari, artritis monoartikuler, kemerahan pada sendi, terjadi peningkatan kadar asam urat (9,7 mg/dl), dan pembengkakan sendi yang asimetris, sesuai dengan pedoman untuk penegakan diagnosis arthritis gout akut yaitu dengan menggunakan kriteria dari *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1977 ditemukannya kristal urat di cairan sendi, atau adanya tofus yang berisi kristal urat, atau terdapat 6 dari 12 kriteria klinis, laboratoris dan radiologis, yang terdiri dari adanya lebih dari satu kali serangan arthritis akut, inflamasi maksimal terjadi dalam waktu satu hari, arthritis monoartikuler, kemerahan pada sendi, bengkak dan nyeri pada *Metatarsophalangeal-1* (MTP-1) yang merupakan sendi yang sering terkena, arthritis unilateral yang melibatkan MTP-1, arthritis unilateral yang melibatkan sendi tarsal kecurigaan adanya tofus, terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah (lebih dari 7,5 mg/dl), pembengkakan sendi yang asimetris.

#### **b. Penatalaksanaan arthritis gout dan osteoarthritis**

- Arthritis gout

##### Farmakologi

Menurut *American College Rheumatology* (2012) serangan akut dapat diterapi secara farmakoterapi. Untuk kasus ringan hingga menengah (dengan nilai *visual analogue scale*  $\leq 6$  dari skala 0-10) direkomendasikan terapi tunggal dengan

menggunakan anti-inflamasi nonsteroid (OAINS), kortikosteroid sistemik atau *colchine* oral. Bila nyeri dirasakan sangat berat (skor 7-10), dapat digunakan terapi kombinasi dari obat diatas. Obat penurun asam urat tetap diberikan dalam keadaan akut. Penurun asam urat yang dapat diberikan adalah Allopurinol dengan dosis awal tidak melebihi 100 mg/hari. Dosis selanjutnya dititrasi atau disesuaikan setiap 2-5 minggu untuk mencapai target yang diinginkan. Penggunaan Allopurinol sebagai terapi dari arthritis gout bisa menurunkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada penderita gout, penyakit ini mengurangi resiko terutama penyakit jantung koroner, penyakit gagal jantung, dan penyakit gagal ginjal kronik yang disertai dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah.

#### Non farmakologi

Selain dengan pengobatan farmakoterapi, pengobatan pada gout, juga dapat dilakukan secara nonfarmakoterapi. Kompres dengan menggunakan es dapat dilakukan untuk menenangkan persendian yang sedang meradang.

- osteoarthritis

Pengobatan osteoarthritis hampir sama dengan gout yaitu menggunakan OAINS. Paracetamol merupakan analgesik yang dapat dipilih dalam terapi OA.

#### Pertanyaan.

1. Apakah yang dimaksud dengan Hiperurisemia?
2. Bagaimanakah patofisiologis Hiperurisemia?
3. Komplikasi apa yang akan ditimbulkan dari Hiperurisemia?
4. Jelaskan terapi pengobatan Hiperurisemia!
5. Jelaskan etiologi Hiperurisemia!
6. Apa bedanya asam urat akut dan kronik?

7. Jelaskan pengobatan asam urat akut dan kronik!
8. Apakah boleh diberikan aspirin pada asam urat akut?
9. Apa saja obat yang menyebabkan hiperurisemia?
10. Apakah yang dilakukan pada pasien kemoterapi sebelum dikemo mengingat obat-obatnya menyebabkan hiperurisemia?

## **BAB IV SULFONILUREA-CKD**

### **Pendahuluan**

Ginjal bertugas menyaring darah yang beredar di seluruh bagian tubuh manusia. Dalam prosesnya, ginjal menyerap semua 'limbah' dan cairan-cairan yang tidak diinginkan dari darah dan membuang mereka dari tubuh dalam bentuk air seni. Sehingga, apabila ginjal tidak dapat berfungsi secara baik, 'limbah' di dalam darah tidak dapat disaring keluar dan malah menumpuk di dalam tubuh dan memunculkan gejala-gejala negatif (Reid H. Whitlock, 2018).

Penyakit ginjal kronis merupakan suatu kondisi di mana ginjal tidak berfungsi dengan baik untuk waktu yang lama. Ini berbeda dengan permasalahan ginjal akut, yang kemunculannya lebih tiba-tiba. Beberapa pasien percaya permasalahan ginjal yang mereka alami muncul secara tiba-tiba, tetapi kondisi tersebut bisa saja terjadi secara diam-diam dan lambat laun berkembang tanpa sepengetahuan mereka. Kendati demikian, penyakit ginjal kronis juga berbahaya dan perlu memperoleh perhatian dokter dengan segera (Reid H. Whitlock, 2018).

Penyakit ginjal kronis (CKD) mengacu pada pengurangan kronis dalam penyaringan, atau bukti lain yang kronis kerusakan ginjal seperti kebocoran protein dalam urin. Pasien dengan CKD berisiko lebih tinggi untuk penyakit kardiovaskular (CVD) dan cedera ginjal akut (AKI) dan lebih mungkin untuk mencapai kematian mendadak (sebagian besar terkait kardiovaskular) sebelumnya berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESKD). Risiko efek samping seperti itu meningkat sebanding tingkat keparahan CKD meningkat. Memiliki penyakit ginjal akan meningkatkan risiko semua penyebab mortalitas sebesar 20% dan kejadian kardiovaskular sebesar 40% sedangkan ESKD dikaitkan dengan 6 kali lipat risiko lebih tinggi dari semua penyebab kematian dan risiko 3 kali lipat lebih tinggi dari kejadian kardiovaskular (Reid H. Whitlock, 2018).

Tujuan penulisan ini adalah untuk menyajikan review beberapa artikel dan jurnal mengenai terapi penggunaan Sulfonilurea generasi pertama untuk Penyakit Ginjal Kronis (CKD).

## **Metode**

Metode yang digunakan adalah berupa studi pustaka. Data diperoleh dari sumber artikel ilmiah tersedia secara online meliputi jurnal, buku dan hasil skripsi yang berkaitan dengan konten review ini.

Kata kunci untuk mencari artikel ilmiah adalah “Sulfonilurea” dan “*Chronic Kidney Disease (CKD)*”, yang dilakukan pada mesin pencari seperti “google scholar, NCBI, dan Pubmed”. Kemudian dilakukan seleksi artikel ilmiah yang diperoleh untuk digunakan sebagai pustaka dari review ini.

## **Hasil**

Hasil Penelusuran pustaka berdasarkan kata kunci, didapat 40 jurnal yang berkaitan dengan konten review ini. 40 jurnal tersebut merupakan artikel ilmiah yang membahas mengenai terapi Sulfonilurea generasi pertama untuk Penyakit Ginjal Kronis (CKD).

Sulfonilureas adalah salah satu obat Diabetes Melitus type 2 tertua dan paling sering diresepkan, beredar di pasar di Kanada sejak tahun 1960an. Sulfonilureas adalah sebuah kelas obat yang mengikat reseptor sulfonilurea pada sel beta pankreas dan merangsang insulin release. Obat tersebut terus digunakan karena mereka murah dan efektif menurunkan glukosa. Namun, sulfonilureas dikaitkan dengan kenaikan berat badan yang dapat mempengaruhi risiko kardiometabolik, mengikis manfaat dari peningkatan kontrol glikemik (Reid H. Whitlock, 2018).

Sulfonilureas generasi pertama (acetohexamide, chlorpropamide, tolazamide dan tolbutamide) telah banyak digantikan oleh generasi kedua, yang mencakup gliclazide, glimepiride, glipizide dan glibenclamide (atau glyburide). Sulfonilureas biasanya ditoleransi

dengan baik. Hipoglikemia, efek samping yang paling umum, lebih sering diamati dengan sulfonilurea kerja panjang (seperti klorpropamid dan glyburide), terutama pada pasien CKD karena penurunan glukoneogenesis ginjal dan akumulasi. Mual, reaksi kulit (termasuk fotosensitifitas) dan tes fungsi hati yang abnormal mewakili efek samping rendah lainnya (Williams. M. E, 2016).

Sulfonylureas menurunkan kadar glukosa darah dengan melepaskan insulin dari sel beta pankreas. Bertindak melalui reseptor sulfonylurea, mereka menutup adenosine triphosphate (ATP) saluran potassium sensitif dan mendepolarisasi membran plasma. Depolarisasi membran sel beta mengarah ke degranulasi sel dan sekresi insulin. Dengan demikian, efektivitas sulfonylureas tergantung pada pelepasan insulin yang pada gilirannya tergantung pada cadangan beta-sel. Pasien dengan durasi diabetes yang lebih lama sering memiliki cadangan sel beta yang buruk dan dapat merespon dengan buruk sulfonilurea. Namun, jika efektif, efek glukoselowering obat ini tidak tergantung pada kadar glukosa ambien. Oleh karena itu, sulfonylureas dapat menyebabkan pelepasan insulin yang tidak diatur dan risiko hipoglikemia berat tinggi. Sulfonilurea kerja panjang (misalnya, glyburide dan chlorpropamide) lebih terkenal untuk hipoglikemia. Hipoglikemia yang diinduksi sulfonilurea sering berat dan bahkan dapat mengancam hidup pada pasien dengan CKD. obat-obatan, terutama yang dimetabolisme di hati (misalnya, glipizide dan glimepiride) relatif aman dan lebih disukai pada pasien dengan CKD (Williams. M. E, 2016).

Profil keamanan dan farmakokinetik glibenclamide, glimepiride dan tolbutamide tidak mendukung penggunaannya pada pasien dengan CKD, dan kami menyarankan bahwa mereka harus dihindari pada pasien seperti itu (Grade 2B). Sulfonilurea bekerja dengan menutup saluran adenosine triphosphate (ATP) sensitif potassium pada  $\beta$ -sel dan oleh karena itu memicu pelepasan insulin. Mereka juga meningkatkan sensitivitas insulin dengan merangsang reseptor glukosa transmembran dalam sel otot dan lemak. Generasi pertama Sulfonilurea (tolbutamide dan chlorpropamide) diikuti oleh Sulfonilurea generasi kedua (termasuk glibenclamide, gliclazide dan glipizide) dan Sulfonilurea generasi ketiga (yaitu

glimepiride). Sulfonilurea dimetabolisme oleh sitokrom hati P450 CYP2C9, meskipun pembersihan metabolit (dan obat tidak berubah untuk SU tertentu) sebagian melalui ginjal untuk sebagian besar SU. Oleh karena itu, akumulasi pada pasien gagal ginjal, termasuk pada dialisis, dapat mempengaruhi pasien terhadap risiko hipoglikemia (Winocour P, 2018).

Risiko bahaya utama dengan semua sulfonilureas adalah potensi hipoglikemia berat, yang bisa lebih buruk pada pasien dengan CKD. Ini karena pengurangan GFR memperpanjang aksi farmakodinamik. Pasien dengan hemodialisis berisiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia berat dengan penggunaan sebagian sulfonilureas seperti glyburide. Sebaliknya, ada bukti yang menunjukkan hal itu gliclazide dapat digunakan pada pasien hemodialisis jika diberikan pada dosis kecil yang dititiasi setiap 1–4 minggu. Selanjutnya, satu studi tidak menemukan kelebihan hipoglikemia dengan gliklazid dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ringan sampai sedang tetapi tidak ada penurunan yang signifikan A1C. Meskipun demikian, konsensus adalah semua sulfonilurea dapat meningkatkan risiko dan beberapa pedoman menyarankan bahwa sulfonilureas dihindari sama sekali pada pasien dengan CKD (Reid H. Whitlock, 2018).

Temuan penelitian observasional besar oleh Judith van Dalem menunjukkan bahwa risiko hipoglikemia meningkat secara signifikan pada pengguna sulfonilurea, saat ini hanya dengan gangguan ginjal kronis dibandingkan dengan pengguna metformin hanya. Selain itu, hasil penelitian memberikan bukti bahwa penggunaan dosis sulfonilurea tinggi seharusnya dipertimbangkan dengan hati-hati pada pasien dengan penurunan nilai ginjal. Yang menarik, ia tidak menemukan bukti superioritas gliclazide ke sulphonylureas lainnya dalam mengurangi

**Table 4 | Risk of hypoglycaemia in current users of sulphonylureas only compared with current users of metformin only; current sulphonylurea only users stratified by type of sulphonylurea**

NIAA use	Risk of hypoglycaemia			Adjusted hazard ratio (95% CI)*	Fully adjusted hazard ratio (95% CI)†
	No of events	Person years	Incident rate		
Current metformin only use	836	205 351	4.1	Reference	Reference
Current sulphonylurea only use	457	33 829	13.5	3.30 (2.94 to 3.69)	2.50 (2.23 to 2.82)
Sulphonylureas with active metabolites:	50	3241	15.4	3.60 (2.70 to 4.78)	2.91 (2.18 to 3.87)
Glimepiride	28	2629	10.7	2.46 (1.69 to 3.59)	1.97 (1.35 to 2.87)
Glibenclamide	22	610	36.1	8.76 (5.73 to 13.39)	7.48 (4.89 to 11.44)
Sulphonylurea with inactive metabolites:	406	29 141	13.9	3.26 (2.90 to 3.67)	2.46 (2.18 to 2.78)
Glipizide	14	1273	11.0	2.61 (1.54 to 4.43)	2.11 (1.24 to 3.58)
Tolbutamide	<6	410	7.3	1.75 (0.56 to 5.42)	1.24 (0.40 to 3.87)
Gliclazide	389	27 433	14.2	3.32 (2.94 to 3.74)	2.50 (2.21 to 2.83)
Combination of metabolites	<6	64	15.7	3.75 (0.53 to 26.68)	2.65 (0.37 to 18.86)

NIAA=non-insulin antidiabetic agent.  
 Results are corrected for all other possible combinations of NIAA use (see table 2). Current use=in previous 90 days from start of a 90 day interval.  
 \*Adjusted for age and sex.  
 †Adjusted for age, sex, body mass index, alcohol use, smoking status, cardiovascular disease, chronic heart failure, and use of loop diuretics.



risiko hipoglikemia dibandingkan dengan pengguna metformin. Karena pedoman saat ini menyarankan gliclazide sebagai pilihan pertama di banyak negara, temuan dari studi ini memberikan alasan untuk penyelidikan lebih lanjut. karena mereka mungkin memiliki dampak besar pada saat ini pengambilan keputusan klinis dalam perawatan diabetes. Pengobatan sulfonilurea pada pasien dengan ginjal fungsi kurang dari 30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> seharusnya dipertimbangkan dengan hati-hati. Apalagi, peningkatan risiko peristiwa hipoglikemik diamati di antara semua pengguna sulphonylureas. Ini berbeda dengan beberapa pedoman yang merekomendasikan gliclazide sebagai pilihan pertama sulfonilurea, dan karena itu membutuhkan lebih lanjut penyelidikan (Judith van Dalem, 2016).

Tabel resiko hipoglikemia pada pengguna Sulfonilurea pada penelitian oleh Judith van Dalem

Sulfonilurea generasi pertama merangsang sekresi insulin dan berhubungan dengan risiko hipoglikemia berat yang lebih tinggi daripada metformin dan obat lain pada pasien dengan usia lanjut dan penyakit hati atau ginjal kronis. Mereka tidak memodifikasi IR dan efeknya mungkin terbatas pada individu alkoholik karena kerusakan sel beta pulau pankreas (García-Compeán D, 2015).

Sulfonylureas berikatan dengan reseptor sulfonylurea pada sel beta pankreas dan menyebabkan peningkatan sekresi insulin. Mereka biasanya menurunkan A1c sebesar 1,5-2% dan dapat menyebabkan hipoglikemia. Sulfonilurea generasi pertama jarang diresepkan. Sulfonilurea generasi kedua, yang meliputi glipizida, glimepiride, glyburide, dan gliclazide (yang terakhir tidak tersedia di AS), umumnya digunakan. Sulfonilurea akan menurunkan A1c hingga 1-2%. Sulfonylureas dan metabolitnya dibersihkan, menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia ketika GFR menurun. Hipoglikemia sangat meningkat dengan glimepiride dan glyburide dengan GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> karena adanya dua metabolit aktif yang dibersihkan sebagian oleh ginjal. Glyburide harus dihindari dengan eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Glimepiride harus digunakan dengan hati-hati jika eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dan tidak digunakan dengan eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kurang dari 10% glipizide dibersihkan secara

**Table 1** Dose adjustment for insulin compounds and medications for diabetes in CKD

Medication class	CKD stages 3 and 4 and predialysis stage 5
<b>Insulin</b>	
Glargine	No advised dose adjustment*
Detemir	No advised dose adjustment*
NPH	No advised dose adjustment*
Regular	No advised dose adjustment*
Aspart	No advised dose adjustment*
Lispro	No advised dose adjustment*
Glulisine	No advised dose adjustment*
<b>First-generation sulfonylureas</b>	
Acetohexamide**	Avoid use
Chlorpropamide	eGFR 50–80: reduce dose by 50 % eGFR <50: avoid use
Tolazamide	Avoid use
Tolbutamide	Avoid use
<b>Second-generation sulfonylureas</b>	
Glipizide	eGFR <30: use with caution
Glimepiride	eGFR <60: use with caution eGFR <30: avoid use
Glyburide	Avoid use
Gliclazide**	No dose adjustment
<b>Glinides</b>	
Repaglinide	No dose adjustment but may wish to use caution with eGFR <30
Nateglinide	eGFR <60: avoid use (but may consider use if patient is on hemodialysis)
<b>Biguanides</b>	
Metformin***	Per FDA, do not use if serum Cr ≥ 1.5 mg/dL in men ≥ 1.4 mg/dL in women. Consider

**Table 1** Dose adjustment for insulin compounds and medications for diabetes in CKD (*Continued*)

	eGFR 30–49: 50 mg daily eGFR < 30: 25 mg daily
Saxagliptin	eGFR > 50: 2.5 or 5 mg daily GFR ≤ 50: 2.5 mg daily
Linagliptin	No dose adjustment
Alogliptin	eGFR >60: 25 mg daily eGFR 30–59: 12.5 mg daily eGFR <30: 6.25 mg daily
<b>SGLT2 inhibitors</b>	
Canagliflozin	eGFR 45 to < 60: max dose 100 mg once daily eGFR <45, avoid use
Dapagliflozin	eGFR < 60, avoid use
Empagliflozin	eGFR < 45, avoid use
<b>Dopamine receptor agonist</b>	
bromocriptine mesylate	No dose adjustment known but not studied: use with caution
<b>Bile acid sequestrant</b>	
Colesevelam	No dose adjustment known but limited data
<b>GLP-1 Agonists</b>	
Exenatide	eGFR 30–50: use caution eGFR <30: avoid use
Liraglutide	No dose adjustment but use caution when starting or titrating the dose
Albiglutide	No dose adjustment needed
Dulaglutide	No dose adjustment needed
<b>Amylin analog</b>	
Pramlintide	No dose adjustment known but not studied in ESRD

\*Adjust dose based on patient response

\*\*Not available in the U.S.

\*\*\*Recommendations are controversial

ginjal  
tetapi  
harus  
tetap

digunakan dengan hati-hati dengan eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> karena risiko hipoglikemia (Allison J Hahr, 2015).

## Tabel penyesuaian dosis untuk senyawa insulin dan obat untuk diabetes di CKD

Sulfonylureas dapat digunakan sebagai terapi lini kedua dalam kombinasi dengan metformin jika target hemoglobin terglikasi tidak tercapai. Dalam penelitian kami, terapi ganda dengan sulfonylureas atau glinides dan metformin bukan pilihan yang lebih disukai, mungkin karena risiko hipoglikemia dan kenaikan berat badan. Gagal ginjal merupakan faktor risiko independen hipoglikemia dan dengan demikian hipoglikemia iatrogenik menjadi perhatian utama. Kami menemukan peningkatan yang signifikan dalam risiko hipoglikemik dengan memajukan tahapan CKD. Di Swiss, gliclazide adalah satu-satunya sulfonylurea yang dapat digunakan pada pasien dengan eGFR 40-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dalam penelitian kami, penggunaan sulfonylurea tidak menurun pada pasien dengan CKD stadium 3a dan tidak sesuai (dalam CKD tahap 3b-4) dalam 16,5% kasus. Ini konsisten dengan data OREDIA, yang melaporkan bahwa lebih dari 20% pasien masih memakai sulfonylureas meskipun terdapat kontraindikasi ginjal yang umum (eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Temuan serupa terlihat dalam penelitian RIACE dan analisis berbasis EMR Amerika Serikat, di mana penggunaan sulfonilurea tetap sering terjadi pada CKD berat (18,1% dan 22%, masing-masing) (Faiza Lamine, 2016).

## **Kesimpulan**

Terapi penggunaan Sulfonilurea generasi pertama (Acetohexamide, Tolbutamid, Tolazamid) untuk pasien dengan penyakit ginjal kronik atau CKD sebaiknya dihindari, karena memiliki efek samping berupa hipoglikemia yang nantinya akan memperparah kondisi CKD pada pasien. Tetapi ada satu jenis obat Sulfonilurea yang masih dapat digunakan untuk pasien CKD yaitu Chlorpropamide (penggunaannya harus diawasi, dan hati-hati jika terjadi penurunan kadar gula dalam darah dengan cepat). Berdasarkan data-data yang ada, metformin lebih superior dibandingkan sulfonilurea pada terapi pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronis (CKD). Metformin aman digunakan hingga eGFR 30

ml/menit/1,73m<sup>2</sup>, metformin juga memiliki resiko hipoglikemia yang lebih rendah dibanding sulfonilurea hingga 3 kali lipat, serta menurunkan resiko mortalitas lebih baik dari sulfonilurea. Dibutuhkan modifikasi dosis metformin menurut tingkat eGFR pada PGK.

Pertanyaan.

1. Apakah yang dimaksud dengan CKD?
2. Bagaimanakah patofisiologis CKD?
3. Komplikasi apa yang akan ditimbulkan dari CKD?
4. Jelaskan terapi pengobatan CKD!
5. Jelaskan etiologi CKD!
6. Sebutkan contoh obat sulfonilurea generasi pertama?
7. Apakah indikasi dari obat sulfonilurea generasi pertama?
8. Apakah boleh diberikan SU generasi pertama pada pasien CKD?
9. Apakah resiko toksisitas dari Tolbutamid?
10. Berapakah GFR CKD tahap V?

## **BAB V THIAZIDE-URISEMIA**

### **DEFENISI DAN PREVALENSI**

Hiperurisemia adalah gangguan metabolisme yang ditandai oleh kelebihan asam urat dalam darah. Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia. Hiperurisemia didefinisikan sebagai peningkatan serum asam urat lebih dari 6 mg/dl pada wanita dan lebih dari 7 mg/dl pada laki-laki ('Medicine and Health Rhode Island', 2009).

Tingkat prevalensi hiperurisemia asimtomatik pada populasi umum di Amerika Serikat diperkirakan 2-13%. Di seluruh dunia, prevalensi hiperurisemia telah meningkat secara substansial dalam beberapa dekade terakhir. Peningkatan progresif tingkat serum kadar asam urat dapat dihubungkan dengan meningkatnya prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas, serta peningkatan konsumsi minuman manis, makanan yang kaya purin, dan alkohol (Qazi, Editor and Batuman, 2016).

Hasil dari studi cross-sectional oleh Yang dkk menunjukkan bahwa tingkat sensitivitas C-reactive protein (penanda nonspesifik untuk peradangan) berhubungan positif dengan prevalensi hiperurisemia (Qazi, Editor and Batuman, 2016).

Meta-analisis oleh Kim dkk menduga bahwa hiperurisemia meningkatkan secara perlahan risiko kejadian stroke dan kematian. Mereka meninjau 16 studi yang melibatkan 238.449 orang dewasa. Mereka meneliti rasio risiko (RR) untuk insiden stroke dan kematian

dalam kaitannya dengan kadar asam urat serum pada orang dewasa dan menemukan bahwa dalam penelitian yang disesuaikan dengan faktor risiko yang diketahui, RR untuk stroke pada pasien dengan hiperurisemia adalah 1,47 dan RR untuk mortalitas adalah 1,26. Kim dkk menyimpulkan bahwa penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah mengurangi kadar asam urat pasien akan memiliki efek menguntungkan yang berkaitan dengan stroke (Qazi, Editor and Batuman, 2016). Ras asli Pasifik memiliki prevalensi hiperurisemia tinggi yang tampaknya terkait dengan ekskresi fraksional rendah asam urat. Di Amerika Serikat, Afrika Amerika lebih umum menderita hiperurisemia dibandingkan kulit putih (Qazi, Editor and Batuman, 2016).

Tingkat asam urat serum normal lebih rendah pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Batas atas kisaran referensi untuk anak-anak adalah 5 mg/dL (0,30 mmol/L). Batas atas kisaran referensi untuk laki-laki dewasa adalah 7 mg/dL (0,42 mmol/L) dan untuk wanita dewasa adalah 6 mg/dL (0,36 mmol/L). Kecenderungan untuk perkembangan hiperurisemia meningkat dengan penambahan usia (Qazi, Editor and Batuman, 2016).

Hiperurisemia berhubungan dengan sindrom metabolik. Sindrom metabolik adalah suatu kompleks umum yang telah muncul sebagai epidemi di seluruh dunia dan telah menjadi perhatian kesehatan masyarakat dengan prevalensi sekitar 25% di Amerika Serikat. Ada beberapa pengertian yang berbeda dari sindroma metabolik, tetapi kelainan metabolisme seperti obesitas sentral, hipertensi, penurunan HDL dan peningkatan trigliserida dengan resistensi insulin sebagai gabungan faktor fisiologis (McCullough, 2011).

Berbagai Penelitian epidemiologi menyatakan terdapat asosiasi antara hiperurisemia dengan sindroma metabolik. Berdasarkan penelitian tersebut diperkirakan bahwa penyakit

asam urat mungkin menjadi konsekuensi dari peningkatan penyerapan asam urat dalam tubulus proksimal karena hiperinsulinemia. Terdapat data yang menyatakan bahwa asam urat dapat memprediksi perkembangan sindroma metabolik, obesitas dan diabetes (Soltani *et al.*, 2014).

Dalam sebuah studi oleh Chen dkk, prevalensi keseluruhan hiperurisemia adalah 13.10%. Hiperurisemia lebih umum pada pria (19,07%) dibandingkan pada wanita (3,42%). Peningkatan lingkaran pinggang dan trigliserida secara statistik signifikan dengan tingginya konsentrasi asam urat baik pada pria dan wanita. Pria dengan tekanan darah tinggi dan HDL-C yang rendah memiliki konsentrasi asam urat yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak kondisi seperti itu, tapi asosiasi ini tidak begitu jelas pada wanita. Tidak ada data statistik yang signifikan antara peningkatan kadar glukosa puasa dan konsentrasi asam urat (Chen *et al.*, 2007).

Sebagian besar data prevalensi dalam literatur menggunakan data NCEP-ATP III baik versi 2001 maupun versi 2005. Menurut versi 2005; China, Taiwan, Hong Kong, dan Thailand memiliki tingkat prevalensi yang sama berkisar antara 10-15%. Namun, jumlah itu jauh lebih rendah (Sekitar 5%) di pedesaan China selatan. Di sisi lain, prevalensi di Korea kira-kira seperempat lebih tinggi daripada Cina dan Thailand, meskipun rata-rata indeks massa tubuh (BMI) mereka adalah sama dengan negara-negara timur lainnya di Asia. India memiliki prevalensi yang paling tinggi dibandingkan dengan negara lainnya di Asia, mendekati jumlah populasi Amerika Serikat. Prevalensi sindrom metabolik di Turki dan Iran adalah sebanding dengan AS dengan kejadian lebih besar terjadi pada wanita. Mengingat rata-rata relatif BMI dan prevalensi obesitas (BMI > 30) di timur dan selatan Asia adalah rendah, besarnya prevalensi sindroma metabolik biasanya tidak tinggi (Pan, Wen-

Harn, Wen-Ting Yeh MS, 2008). Dalam resume ini kita akan mengetahui Apakah terdapat hubungan antara penggunaan diuretic golongan thiazide, atau dapat menyebabkan penyakit lain.

## **FARMAKOKINETIK THIAZID**

Semua thiazide diabsorpsi pada pemberian secara oral, umumnya efek obat tampak setelah 1 jam. Tetapi terdapat perbedaan dalam metabolismenya. Semua thiazide disekresi oleh sistem sekretorik asam organik dan bersaing pada beberapa hal dengan sekresi uric acid oleh sistem tersebut. Sebagai hasilnya, kecepatan sekresi uric acid dapat menurun, dengan diikuti peningkatan kadar uric acid serum. Pada steady state, produksi uric acid tidak dipengaruhi oleh thiazide. Klorothiazide didistribusikan ke seluruh ruang ekstrasel dan dapat melewati sawar uri, tetapi obat ini hanya ditimbun dalam jaringan ginjal saja. Dengan suatu proses aktif, thiazid diekskresi oleh sel tubuli proksimal ke dalam cairan tubuli. Jadi klirens ginjal obat ini besar sekali, biasanya 3-6 jam sudah diekskresikan dari badan. Klorotiazid dalam badan tidak mengalami perubahan metabolic.

## **FARMAKODINAMIK**

Diuretik ini bekerja menghambat simpporter Na dan Cl di hulu tubulus distalis. Sistem transpor ini dalam keadaan normal berfungsi membawa Na, selanjutnya dipompakan ke luar tubulus dan ditukar melalui kanal klorida. Efek farmakodinamik thiazid yang utama ialah meningkatkan ekskresi Natrium, klorida dan sejumlah air. Efek natriuresis dan kloruresis ini disebabkan oleh penghambatan mekanisme reabsorpsi elektrolit pada hulu tubuli distal. Laju ekskresi Na maksimal yang ditimbulkan oleh thiazid jauh lebih rendah dibandingkan dengan apa yang dicapai oleh beberapa diuretik lain, hal ini disebabkan 90% Na dalam cairan filtrat telah direabsorpsi lebih dulu sebelum mencapai tempat kerja thiazid.



Derivat tiazid memperlihatkan efek penghambatan karbonik anhidrase dengan ptensi yang berbeda-beda. Zat yang aktif sebagai penghambat karbonik anhidrase, dalam dosis yang mencukupi, memperlihatkan efek yang sama seperti asetazolamid dalam ekskresi bikarbonat. Agaknya efek penghambatan karbonik anhidrase ini tidak berarti secara klinis. Efek penghambatan enzim karbonik anhidrase diluar ginjal praktis tidak terlihat karena tiazid tidak ditimbun di sel lain. Pada pasien hipertensi, tiazid menurunkan tekanan darah bukan saja karena efek diuretiknya tetapi juga karena efek langsung terhadap arteriol sehingga terjadi vasodilatasi.

<i>Kadar Asam Urat Normal</i> <small>by cantiknsehat.com</small>			
<small>miligram/desiliter (mg/dl)</small>	<i>Dewasa &lt;40 thn</i>	<i>Diatas 40 thn</i>	<i>anak 10 - 18 thn</i>
<i>Pria</i>	<i>2 - 7.5 mg/dl</i>	<i>2 - 8.5 mg/dl</i>	<i>3.6 - 5.5 mg/dl</i>
<i>Wanita</i>	<i>2 - 6.5 mg/dl</i>	<i>2 - 8 mg/dl</i>	<i>3.6 - 4 mg/dl</i>

### **PENGUNAAN THIAZIDE MENYEBABKAN HIPERURESEMIA**

Seseorang yang mendapatkan kombinasi antihipertensi dan gangguan ginjal khususnya pada bagian tubulus renalis. Pasien dengan kadar asam urat 8 mg/dl mendapat terapi HCT, dimana HCT dapat memperburuk hiperurisemia karena kompetisi sekresi asam urat dan tiazid dalam tubulus renalis.

Batu kalsium (kalsium oksalat dan atau kalsium fosfat) paling banyak ditemukan yaitu sekitar 75-80% dari seluh batu saluran kemih. Faktor terjadinya batu kalsium adalah: (1) Hiperkasiuria: Kadar kalsium urine lebih dari 250-300 mg/24 jam, dapat terjadi karena peningkatan absorpsi kalsium pada usus (hiperkalsiuria absorbtif), gangguan kemampuan reabsorpsi kalsium pada tubulus ginjal (hiperkalsiuria renal) dan adanya peningkatan resorpsi tulang (hiperkalsiuria resoptif) seperti pada hiperparatiridisme primer atau tumor paratiroid. (2) Hiperoksaluria: Ekskresi oksalat urien melebihi 45 gram/24 jam, banyak dijumpai pada pasien pasca pembedahan usus dan kadar konsumsi makanan kaya oksalat seperti teh, kopi instan, soft drink, kakao, arbei, jeruk sitrun dan sayuran hijau terutama bayam. (3) Hiperurikosuria: Kadar asam urat urine melebihi 850 mg/24 jam. Asam urat dalam urine dapat bertindak sebagai inti batu yang mempermudah terbentuknya batu kalsium oksalat. Asam urat dalam urine dapat bersumber dari konsumsi makanan kaya purin atau berasal dari metabolisme endogen. (4) Hipositraturia: Dalam urine, sitrat bereaksi dengan kalsium membentuk kalsium sitrat sehingga menghalangi ikatan kalsium dengan oksalat atau fosfat. Keadaan hipositraturia dapat terjadi pada penyakit asidosis tubuli ginjal, sindrom malabsorpsi atau pemakaian diuretik golongan thiazide dalam jangka waktu lama.

Penggunaan tiazid harus dihentikan sebelum melakukan test untuk fungsi paratiroid. Tiazid juga menunjukkan peningkatan eksresi magnesium urin yang dapat mengakibatkan hipomagnesemia.

Beberapa kasus menunjukkan bahwa tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, rasio pinggang-pinggul, rasio pinggang-tinggi, dan indeks massa tubuh secara signifikan lebih tinggi dalam kasus daripada kelompok kontrol. Frekuensi konsumsi sayur dan buah secara signifikan lebih rendah dalam kasus daripada kelompok kontrol. Alkohol harus dihindari

karena meningkatkan produksi asam urat dan merusak ekskresinya. Dehidrasi dan trauma berulang yang mungkin terjadi dalam latihan atau pekerjaan tertentu harus dihindari, dan obat-obatan yang dikenal untuk berkontribusi untuk hiperurisemia, termasuk thiazide dan diuretik *loop*, salisilat dosis rendah, siklosporin, niacin, etambutol, dan pirazinamid harus dihilangkan, jika memungkinkan hal ini Akibat retensi asam urat (uric acid) dapat terjadi pada semua diuretika, kecuali amilorida. Menurut perkiraan, hal ini disebabkan oleh adanya persaingan antara diuretikum dengan asam urat mengenai transpornya di tubuli. Terutama klortalidon memberikan resiko lebih tinggi untuk retensi asam urat dan serangan encok pada pasien yang peka.

Pengurangan volume intravaskular: gejala hipotensi khususnya setelah dosis pertama dapat terjadi pada pasien yang kehilangan volume dan/atau garam oleh karena terapi diuretika, pembatasan diet garam, diare atau muntah; Arteri stenosis ginjal; Hipertensi renovaskular; Pasien dengan gangguan ginjal dan transplantasi ginjal; Pasien dengan gangguan hati: tiazid tidak boleh diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau penyakit hati progresif sejak alterasi minor dari larutan dan keseimbangan elektrolit dapat mempercepat koma hepatic; Pasien penderita katup jantung stenosis aorta dan mitral, hipertrofi obstruktif kardiomiopati; Pasien dengan aldosterisme primer; Metabolik dan efek endokrin: tiazid dapat mengganggu toleransi glukosa.

Dalam beberapa jurnal yang telah kami review timbul Beberapa penyakit juga seperti hipertensi , diabetes dan penyakit lainnya menggunakan thiazide sehingga menyebabkan hiperurecemia, Diantaranya

1. Hipertensi

Diuretik tipe tiazid termasuk yang paling ditoleransi agen antihipertensi dalam hal gejala dampak buruk. Efek samping yang terkait dengan diuretik dapat dipisahkan menjadi beberapa kategori, termasuk mereka dengan mekanisme yang mapan (misalnya, seperti elektrolit cacat dan atau kelainan metabolik) dan sisi lain efek, yang kurang dipahami secara mekanis (misalnya, impoten). Sisi biokimia yang berhubungan dengan diuretik efek tergantung dosis serta lebih umum dan intensitas yang lebih besar dengan loop diuretik. Sebagai latihan pola bergeser ke strategi dosis rendah untuk tipe tiazid diuretik, frekuensi sisi negatif metabolik efek berkurang. Dengan demikian, hipokalemia, hypomagnesemia, dan intoleransi glukosa lebih jarang terjadi. Diuretik tipe tiazid merupakan obat lini pertama yang bermanfaat di pengobatan hipertensi karena sudah terbukti mengurangi mortalitas dan morbiditas CV dalam sistem bentuk hipertensi dan diastolik hipertensi dan melakukannya di biaya rendah. Dalam uji coba hasil, manfaat tiazid diuretik dicapai pada 12,5 mg hingga 25,0 mg klor thalidone atau 50 mg HCTZ. Dalam kombinasi dengan kelas obat antihipertensi lainnya, diuretik mengurangi BP secara positif. Kelainan biokimia bisa terjadi dengan cara yang tergantung dosis dengan diuretic (hipokalemia, hiperglikemia, dan hyperuricemia).

Pasien mendapatkan kombinasi antihipertensi dari satu golongan yang sama, yaitu 1 pasien mendapat amlodipin-diltiazem dan 1 pasien mendapat amlodipin nifedipin. Pasien dengan kadar asam urat 8 mg/dl mendapat terapi HCT, dimana HCT dapat memperburuk hiperurisemia karena kompetisi sekresi asam urat dan tiazid dalam tubulus renalis.

## 2. Gangguan Hati

Pasien dengan gangguan hati: tiazid tidak boleh diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau penyakit hati progresif sejak alterasi minor dari larutan dan keseimbangan elektrolit dapat mempercepat koma hepatic

### 3. Diabetes

Pada pasien diabetes diperlukan penyesuaian dosis insulin atau agent oral hipoglikemik; Kondisi lain yang distimulasi oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron; Ketidakseimbangan elektrolit: tiazid dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit (hipokalemia, hiponatremia dan hipokloremik alkalosis). Tiazid dapat menurunkan eksresi kalsium urin dan dapat menyebabkan peningkatan serum kalsium sedikit demi sedikit dengan tidak adanya gangguan yang diketahui dari metabolisme kalsium. Hiperkalsemia ditandai dengan adanya hiperparatiroidisme yang tersembunyi.

Pertanyaan.

1. Apakah Thiazid boleh diberikan pada pasien CKD?
2. Apakah pengaruh pemberian Thiazid terhadap kalium?
3. Bolehkan thiazid diberikan pada saat serangan urisemia?
4. Apakah indikasi dari Thiazid!
5. Apakah pengganti Thiazid jika pasien tidak bisa menggunakan Thiazid!

## **BAB VI TERAPI HORMON**

### **6.1 Terapi Pengganti Hormon (Hormone Replacement Therapy)**

Terapi penggantian hormon (Terapi sulih hormon) adalah jenis terapi penggantian hormon yang pada umumnya diberikan setelah menopause, ooforektomi (pengangkatan ovarium), atau kegagalan ovarium prematur yang menyebabkan penurunan kadar estrogen dan dapat menyebabkan risiko pada penyakit kardiovaskular, osteoporosis, kanker payudara dan kanker endometrium. (Katzung, Masters, & Trevor, 2002). Terapi penggantian hormon (dari pria ke wanita) adalah terapi penggantian hormon untuk transgender dan transeksual. Terapi ini merubah keseimbangan hormon seks dalam tubuh. Tujuannya adalah untuk menyebabkan perkembangan karakteristik sekssekunder dari jenis kelamin yang diinginkan.

Terapi penggantian hormone ini memiliki kontraindikasi antara lain pada riwayat kanker sensitive-estrogen (untuk kanker payudara misalnya), riwayat penyakit tromboemboli (kecuali diberikan terapi anti-koagulasi bersamaan), atau sejarah macroprolactinoma. Dalam kasus seperti pasien harus bersamaan diikuti oleh seorang ahli onkologi, ahli hematologi atau ahli jantung, ahli saraf. Terapi pengganti hormone memiliki kontraindikasi relative pada kelainan Hati, ginjal, atau penyakit jantung dan stroke (atau salah satu faktor risiko untuk penyakit jantung: kolesterol tinggi, diabetes, obesitas, merokok); Riwayat keluarga yang kuat dari kanker payudara atau penyakit tromboemboli; Kandung empedu penyakit; sirkulasi atau kondisi pembekuan seperti penyakit vaskular perifer, polisitemia vera, anemia sel sabit, paroksismal hemoglobinuria nokturnal, hiperlipidemia / hiperkolesterolemia, hyperlipoproteinaemia, hipertensi, faktor V Leiden, mutase protrombin, antibodi antifosfolipid, antibodi anticardiolipin, antikoagulan lupus, plasminogen atau gangguan fibrinolisis, defisiensi protein C, defisiensi protein S, atau defisiensi antitrombin III . (Katzung, Masters, & Trevor, 2013)

### 6.1.1 Terapi Estrogen

Penggunaan tersering estrogen adalah untuk kontrasepsi dan terapi hormone pascamenopause, disebut juga terapi estrogen-progesteron (*estrogen-progesteron therapy/EPT*). Karena keprihatinan baru-baru ini risiki EPT, National America Menopause Society merekomendasikan EPT untuk disresepkan pada dosis efektif terendah dalam jangka waktu tersingkat yang mungkin untuk meredakan gejala-gejala vasomotor dan atrofi vagina. (Harvey & Champe, 2013)

Dosis yang digunakan sering lebih tinggi dari dosis pengganti wanita cisgender, meskipun pedoman resmi untuk ahli endokrin merekomendasikan "mempertahankan tingkat hormon seks dalam kisaran normal untuk jenis kelamin seseorang yang diinginkan". Biasanya dosis berkurang setelah orchiectomy (penghapusan testis) atau operasi pergantian kelamin. Bahkan, dosis tinggi (meskipun menggunakan estrogen kurang kuat, estradiol, yaitu endogen untuk tubuh manusia dari etinil estradiol berisiko dan estrogen konjugasi digunakan di masa lalu) yang dianjurkan selama sepuluh atau lebih tahun pertama HRT untuk sepenuhnya mengembangkan , dengan atau tanpa memiliki orchiectomy atau penugasan seks. Setelah biasanya sepuluh tahun atau lebih dosis dapat dikurangi. Banyak variasi yang berbeda dari estradiol ada serta jenis lain dari estrogen meskipun yang paling sering digunakan adalah baik estradiol micronized, estradiol asetat, estradiol valerat, estradiol cypionate, estradiol enanthate, estrogen terkonjugasi, dan estrogen esterifikasi. Suntik, implan, hidung, mulut, sub lingual, gel, semprot, dan transdermal patch yang formulasi yang tersedia. Sebagai dosis meningkat, risiko meningkat juga. Oleh karena itu, orang-orang dengan kontraindikasi relatif harus mulai pada dosis yang lebih rendah dan peningkatan dosis secara bertahap. (Hembree, 2013).

Mual dan nyeri tekan pada payudara merupakan efek samping terapi estrogen yang paling lazim. Selain itu, risiko kejadian tromboemboli, infark miokardium, dan kanker payudara dan endometrium meningkat dengan penggunaan terapi estrogen. (Harvey & Champe, 2013).

### **6.1.2 Terapi Progestogen**

Progestogen termasuk progesteron dan progestin (progestogen sintetik). Progestogen, dalam hubungannya dengan hormon prolaktin, yang terlibat dalam pematangan lobulus, asinus, dan areola selama kehamilan. Namun, pada saat ini tidak ada klinis bukti bahwa baik progesteron atau progestin meningkatkan ukuran, bentuk, atau penampilan payudara pada transgender atau perempuan cisgender, dan satu studi menemukan tidak ada manfaat pada lingkaran dada dalam menggunakan estrogen dosis kecil atau menggunakan keduanya (estrogen dan progesterone (biasanya 10 mg/hari medroxyprogesterone acetate)). (Meyer, 1986)

Progestogen terlibat dalam distribusi lemak (bersama dengan estrogen pada peningkatan penumpukan lemak di daerah gluteofemoral (pantat / paha), meningkatkan gairah seks (hanya progesteron - melalui metabolit allopregnanolon aktif (tidak terjadi melalui aktivasi dari reseptor progesteron)), meningkatkan nafsu makan dan berat badan (hanya estrogen), dan memberikan rasa tenang dan sedasi / efek hipnosis. Progesteron khususnya sangat penting untuk kesehatan tulang dan tampaknya memiliki peran dalam elastisitas kulit dan fungsi sistem saraf. (Norman, 2000).

Progestin tertentu, termasuk turunan 19-nortestosteron, seperti levonorgestrel, norgestrel, norethisterone, dan norethisterone asetat, serta, pada tingkat lebih rendah, turunan 17-hidroksiprogesteron, medroxyprogesterone acetate (MPA), memiliki sifat androgenik yang lemah melalui pengikatan aktivasi reseptor androgen yang mirip dengan testosterone, dan dapat memberikan efek samping androgen seperti jerawat, hirsutisme, dan peningkatan dorongan seks. Sebaliknya,



progestin lainnya, seperti cyproterone asetat, megestrol asetat, dan drospirenone, memiliki sifat anti androgenik melalui pengikatan dan menghambat aktivasi dari receptor androgen. Progestin androgenik, seperti medroksiprogesteron asetat dan levonorgestrel, sudah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara, dimana tidak ditemui pada progesterone alami. Cyproterone asetat dan spironolactone, pada penambahannya sebagai antiandrogen merupakan progestin yang lemah. (Goodman & Gilman,2012).

## **6.2 Terapi Antiandrogen**

Antiandrogen atau androgen bloker menghambat androgen dalam memberikan efek biologis pada jaringan. Antiandrogen mengubah jalan (*pathway*) androgen dengan antagonis reseptor atau inhibisi sintesis androgen.

Antiandrogen yang paling umum digunakan pada terapi pengantian hormone pria ke wanita adalah antiandrogen spironolactone dan cyproterone acetate.

Spironolactone adalah diuretik hemat kalium yang utamanya digunakan untuk hipertensi rendah renin, edema, hiperaldosteron dan hipokalemia yang disebabkan diuretik lain. Spironolactone dapat menyebabkan peningkatan kadar kalium (hiperkalemia) sehingga tidak dapat diberikan pada penderita gagal ginjal atau yang memiliki peningkatan kalium. Spironolactone menghambat pembentukan androgen pada testis dengan berperan sebagai progestin dan menghambat enzim yang berperan pada produksi androgen dan juga antogonis reseptor androgen ( mencegah androgen berikan dan mengaktifkan reseptor androgen). (Stripp, Taylor,et al. 1975)

### **6.2.1 Estrogen**

Estrogen juga dikenal sebagai  $\beta$ -estradiol, merupakan estrogen terpoten yang diproduksi dan disekresi oleh ovarium. Estadiol merupaka estrogen utama pada wanita premenopause. Estrone merupakan metabolit estradiol yang memiliki sekitar sepertiga potensi estrogenic estradiol. Estrone merupakan estrogen sirkulasi utama setelah

menopause dan dibuat terutama dari konversi androstenedion pada jaringan perifer. Estriol, metabolit lain estradiol, jauh kurang poten dibandingkan estradiol. (Harvey & Champe, 2002).

Aktivitas estrogenic dimiliki oleh banyak bahan kimia. Selain berbagai estrogen steroid yang berasal dari sumber hewani, telah banyak estrogen non steroid yang disintesis. Banyak fenol bersifat estrogenik, dan aktivitas estrogenic dapat ditemukan dalam beragam bentuk kehidupan seperti yang terdapat di sedimen lautan. Senyawa Senyawa yang mirip estrogen (flavonoid) dijumpai pada banyak tanaman, termasuk *saw palmetto*, serta kedelai dan makanan lain memiliki efek estrogenic ringan. Selain itu sebagian senyawa yang digunakan dalam pembuatan plastic (bisfenol, alkilfenol, ftalat fenol) terbukti bersifat estrogenik. Zat buatan yang bersifat seperti estrogen disebut *xenoestrogen*, sedangkan bahan alami dari tumbuhan yang memiliki aktivitas seperti estrogen disebut *fitoestrogen*. (Katzung, Masters, & Trevor, 2013)

Estrogen digunakan sebagai bahan pil kontrasepsi dan juga terapi bagi wanita menopause. Terpapar hormon estrogen berlebihan dan kumulatif, dianggap dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara, dan kanker endometrium. Mekanisme klasik estrogen akan berpengaruh terhadap laju lintasan mitosis dan apoptosis dan menjejawantah menjadi risiko kanker payudara dengan memengaruhi pertumbuhan jaringan epitelial. Laju proliferasi sel yang sangat cepat akan membuat sel menjadi rentan terhadap kesalahan genetika pada proses replikasi DNA oleh senyawa spesi oksigen reaktif yang teraktivasi oleh metabolit estrogen. Walaupun demikian, fitoestrogen dapat menurunkan risiko tersebut dengan kapasitasnya berkompetisi dengan estrogen pada penceraunya, sehingga menstimulasi produksi globulin pengusung hormon seks dan menghambat aktivitas enzim pada lintasa sintesis estrogen. (Travis & Key, 2003).

Estrogen pada wanita mempersepat pertumbuhan folikel ovarium dan meningkatkan motalitas tuba uterine. Estrogen menurunkan sekresi FSH (*Follicle*

*Stimulating Hormone*) , dan menghambat sekresi LH (*Luteinizing hormone*) sebagai umpan balik negatif dan dapat meningkatkan LH sebagai umpan balik positif. Estrogen berperan meningkatkan libido, menyebabkan pertumbuhan ductus pada payudara dan berperan dalam pembesaran payudara dan ciri seks sekunder. ( Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2014)

Hati adalah tempat biosintesis dan biotransformasi estrogen. Estrogen di sintesis bergantung pada enzim aromatase (CYP19) di jaringan perifer termasuk hati, setelah itu akan diedarkan ke seluruh tubuh. Estrogen akan diambil kembali ke dalam liver dimana terjadi biotransformasi menjadi metabolit yang berbeda-beda. Rute oksidasi mayor (utama) dari estrone dan estradiol adalah 2- dan 4-hidoksilase oleh Sitokrom P450 (CYP) 2B1, 1A, dan 3A. (Carrillo, Mc Donagh, et al, 2012)

### **6.2.2 Progesteron**

Progesteron merupakan hormon dari golongan steroid yang berpengaruh pada siklus menstruasi perempuan, kehamilan dan embriogenesis. Progesteron bersama dengan estrogen dihasilkan oleh korpus luteum, yaitu sebuah kelenjar endokrin yang merupakan sisa dari folikel setelah terjadinya peristiwa ovulasi. (King & Brucker, 2010).

Progesteron berperan besar dalam perkembangan fetus. Pengaruh progesteron pada reproduksi diantaranya adalah (a) Mempertebal dinding endometrium setelah terjadi ovulasi, (b) Menghambat produksi LH agar korpus luteum mengalami degenerasi saat tidak terjadi fertilisasi, (c) Menghambat laktasi saat kehamilan, (d) Mempersiapkan endometrium untuk implantasi zigot. (Bowen, 2000)

Progesteron adalah suatu steroid C<sub>21</sub> yang disekresikan oleh korpus luteum, plasenta dan (dalam jumlah kecil) folikel. Hormon ini merupakan zat antara penting dalam biosintesis steroid pada semua jaringan yang menyekresi hormone steroid, dan dalam jumlah kecil masuk sirkulasi dari testis dan korteks adrenal. Sekitar 2%

progesterone dalam darah berada dalam keadaan bebas, sementara 80% terikat ke albumin dan 18% terikat ke globulin pengikat kortikosteroid.

Pada pria, kadar progesterone plasma adalah sekitar 0,3 ng/ mL (1 nmol/L). Pada wanita, kadarnya sekitar 0.9 ng/ml (3 nmol/L) selama fase folikular daur haid. Organ sasaran utama progesterone adalah uterus, payudara, dan otak.

Progesteron berperan dalam perubahan progestasional di endometrium dan perubahan siklus di serviks dan vagina. Hormon ini memiliki efek antiestrogenik pada sel myometrium, menurunkan kemudahan otot uterus untuk terangsang, kepekaannya terhadap oksitosin, dan aktivitas listrik spontan sementara meningkatkan potensial membrane. Hormon ini juga menurunkan jumlah estrogen di endometrium dan meningkatkan kecepatan perubahan  $17\beta$ -estradiol menjadi estrogen yang kurang aktif. Di payudara, progesterone merangsang pembentukan lobulus dan alveolus. Hormon ini menginduksi diferensiasi dan mendorong fungsi sekresi payudara selama laktasi. Progesteron dosis besar menghambat sekresi LH dan meningkatkan efek inhibisi estrogen, yang mencegah ovulasi. Progesteron bersifat termogenik dan mungkin berperan meningkatkan suhu tubuh basal pada saat ovulasi. Hormon ini merangsang pernapasan, dan  $P_{CO_2}$  alveolus pada wanita selama fase luteal daur haid lebih rendah daripada  $P_{CO_2}$  pada pria.

Efek progesterone terjadi melalui efek pada DNA sehingga tercetus sintesis mRNA baru, reseptor progesteron menyebabkan pelepasan *heat shock protein* tanpa adanya steroid, dan pengikatan progesterone menyebabkan pelepasan *heat shock protein* sehingga ranah pengikat DNA pada reseptor terpajan. (Barrett, Barman, et al. 2014)

Progesteron menginduksi beberapa enzim sitokrom P450 hepatic, seperti CYP3A4, terutama selama kehamilan ketika konsentrasi jauh lebih tinggi dari biasanya. (Legato, Bilezikian, 2004)

Pertanyaan.

1. Apakah tujuan dari terapi hormone estrogen?
2. Apakah tujuan dari terapi progesteron?
3. Apa yang akan terjadi jika seseorang kelebihan hormone estrogen?
4. Apa yang terjadi jika seseorang kelebihan hormone progesteron!
5. Apakah tujuan terapi Androgen!

## **BAB VII HIV/AIDS**

HIV (Human Immunodeficiency Virus) yang dahulu disebut virus limfotrofik sel T manusia tipe III (HTLV-III) atau virus limfadenopati adalah suatu retrovirus manusia sitopatik dari family lentivirus. Retrovirus mengubah asam ribonukleatnya (RNA) menjadi asam deoksiribonukleat (DNA) setelah masuk ke dalam sel pejamu. HIV-1 dan HIV-2 adalah lentivirus sitopatik, dengan HIV-1 menjadi penyebab utama AIDS di seluruh dunia. Target utama virus HIV adalah reseptor CD4+ yang terdapat di sel T penolong, serta pada makrofag dan sel dendritik folikel yang terdapat di sistem saraf dan jaringan limfoid. Selama infeksi berlangsung, sistem kekebalan tubuh menjadi lemah dan orang menjadi lebih rentan terhadap infeksi. Tanda utama infeksi HIV adalah deplesi progresif sel-sel CD4+, termasuk sel T penolong dan makrofag. (Price & Wilson, 2003).

Infeksi HIV terjadi lewat 3 cara utama: seksual, parenteral dan perinatal. Hubungan seks, baik anal maupun vaginal adalah modus yang paling umum. Kemungkinan penularan hubungan seks lewat anal 0.1-3 % per kontak dan 0.1-0.2 % per kontak seks vaginal. Penggunaan jarum atau peralatan suntikan lainnya yang terkontaminasi oleh pengguna obat terlarang adalah penyebab utama transmisi parenteral. (ISO Farmakoterapi, 2011)

Selama infeksi berlangsung, sistem kekebalan tubuh menjadi lemah dan orang menjadi lebih rentan terhadap infeksi. Empat fase klinis infeksi HIV adalah : (1) infeksi akut primer (serokonversi), (2) fase asimtomatik, (3) fase simtomatik, dan (4) fase simtomatik lanjut. Tingkat HIV dalam tubuh dan timbulnya berbagai infeksi tertentu merupakan indikator bahwa infeksi HIV telah berkembang menjadi AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). (Price & Wilson, 2003).

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) adalah suatu kumpulan kondisi klinis tertentu yang merupakan hasil akhir dari infeksi oleh HIV. AIDS adalah stadium akhir dalam suatu kelainan imunologik dan klinis kontinum yang dikenal sebagai “spektrum infeksi HIV” ditandai oleh imunosupresi berat yang menyebabkan terjadinya infeksi. (Price & Wilson,2003).

Sebagian besar orang yang terkena HIV, bila tidak mendapat pengobatan, akan menunjukkan tanda-tanda AIDS dalam waktu 8-10 tahun. AIDS diidentifikasi berdasarkan beberapa infeksi tertentu yang dikelompokkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization) menjadi 4 tahapan stadium klinis, dimana pada stadium penyakit HIV yang paling terakhir (stadium IV) digunakan sebagai indikator AIDS. Sebagian besar keadaan ini merupakan infeksi oportunistik yang apabila diderita oleh orang yang sehat, infeksi tersebut dapat diobati. (WHO, 2007)

## **7.1 Antiretroviral**

Antiretroviral (ARV) adalah obat yang menghambat replikasi Human Immunodeficiency Virus (HIV) (DepKes, 2006). Pengobatan infeksi HIV dengan antiretroviral digunakan untuk memelihara fungsi kekebalan tubuh mendekati keadaan normal, mencegah perkembangan penyakit, memperpanjang harapan hidup dan memelihara kualitas hidup dengan cara menghambat replikasi virus HIV. Karena replikasi aktif HIV menyebabkan kerusakan progresif sistem imun, menyebabkan berkembangnya infeksi oportunistik, keganasan (malignasi), penyakit neurologi, penurunan berat badan yang akhirnya mendorong ke arah kematian (McEvoy, 2004).

### **2.4.1 Inhibitor Reverse Transcriptase Nukleosida dan Nukleotida (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI))**

NRTI dikenal juga sebagai analoga nukleosida, yang termasuk golongan ini antara lain : Abacavir, Didanosin (DDI), Lamivudin (3TC), Stavudin (D4T), Zalcitabine (DDC) dan Zidovudin (AZT). Analog nukleosida adalah *prodrugs*

yang di dalam sel diubah menjadi trifosfat inaktif yang bekerja sebagai substrat saingan enzim *reverse transcriptase* virus. ( Tan Hoan Tjay, 2013)

NRTI bekerja dengan menghambat secara kompetitif *reverse transcriptase* HIV-1; terserapnya obat ke dalam rantai DNA virus yang sedang terbentuk menyebabkan penghentian rantai premature karena inhibisi pengikatan dengan nukleotida baru. Masing-masing obat memerlukan pengaktifan intrasitoplasma melalui fosforilasi oleh enzim-enzim sel menjadi bentuk trifosfat.

Semua NRTI dapat menyebabkan toksisitas mitokondria, mungkin karena inhibisi gamma DNA polimerase mitokondria. Meskipun jarang, dapat terjadi asidosis laktat disertai steatosis hati, yang dapat mematikan. Terapi NRTI seyogyanya dibekukan jika terjadi peningkatan cepat kadar aminotransferase, hepatomegaly progresif, atau asidosis metabolic yang tidak diketahui sebabnya. Analog timidin, zidovudine dan stavudin mungkin lebih sering menyebabkan dyslipidemia dan resistensi insulin. Beberapa bukti menyarankan adanya peningkatan risiko infark miokardium pada pasien yang mendapat abakavir dan didanosin. (Katzung, Masters, & Trevor, 2013)

## **7.2 Non- Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)**

NNRTI dikenal juga sebagai analoga non nukleosida, yang termasuk didalamnya antara lain : nevirapine, efirenz (Stocrin). Obat ini memiliki struktur kimiawi berlainan, sehingga tidak termasuk analog nukleosida. Khasiat NNRTI dan NRTI sama namun efek sampingnya relative sedikit, khususnya rash. Nevirapine dapat mencapai otak dan dapat digunakan pada demensia akibat AIDS (Tan Hoan Tjay, 2013)

NNRTI mengikat langsung *reverse transcriptase* HIV-1, menyebabkan inhibisi alosterik aktivitas DNA Polimerase dependen-RNA dan -DNA. Tempat



pengikatan NNRTI dekat, tetapi berbeda dari tempat pengikatan NRTI. NNRTI tidak bersaing dengan nukleosida trifosfat dan tidak memerlukan fosforilasi untuk menjadi aktif. Obat NNRTI cenderung menyebabkan intoleransi pencernaan dengan derajat bervariasi dan ruam kulit, dengan yang terakhir kadang bersifat serius. Pembatasan lain obat NNRTI adalah metabolisme mereka oleh sistem CYP 450, yang banyak menimbulkan interaksi antar obat. Semua obat NNRTI adalah substrat CYP3A4 dan dapat berfungsi sebagai penginduksi (nevirapin), inhibitor (delaviridin), dan campuran penginduksi dan penghambat (efavirenz, etavirin). Karena banyaknya obat non HIV yang juga dimetabolisasi oleh jalur ini, interaksi antar obat harus diharapkan dan dicari. (Katzung, Masters, & Trevor, 2013)

### **7.3 Protease Inhibitor (PI)**

Selama tahap akhir daur hidup HIV, produk-produk gen gag dan gag-pol ditranslasikan menjadi polyprotein dan menjadi partikel tunas (budding) imatur. Protease HIV berperan memutuskan molekul prekursor ini untuk menghasilkan protein structural akhir inti virion matang. Dengan mencegah penguraian translasional polyprotein gag-pol, Inhibitor protease (PI) mencegah pemrosesan protein-protein virus menjadi konformasi fungsional, yang menghasilkan partikel-partikel virus yang imatur dan non-infeksiosa. Tidak seperti NRTI, PI tidak memerlukan pengaktifan intrasel.

Suatu sindrom redistribusi dan akumulasi lemak tubuh yang menyebabkan obesitas sentral, pembesaran lemak dorsoservikal (punuk sapi, *buffalo hump*), mengurusnya wajah dan tubuh perifer, pembesaran payudara dan penampakan cushingoid dapat diamati pada pasien yang mendapat terapi antiretrovirus. Kelainan ini mungkin secara khusus berkaitan dengan pemberian PI.

Meningkatnya kadar trigliserida dan lipoprotein berdensitas rendah, bersama dengan hiperglikemia dan resistensi insulin.

Semua PI antiretrovirus dimetabolisasi secara ekstensif oleh CYP3A4, dengan ritonavir memiliki efek yang paling menonjol dan sakunavir paling lemah. Akibatnya, terdapat banyak kemungkinan interaksi obat dengan obat antiretrovirus dan obat lain. (Katzung, Masters, & Trevor, 2014)

### **7.5 Fusion dan attachment inhibitor / Entry inhibitor**

Proses masuknya HIV-1 ke dalam sel pejamu bersifat kompleks; masing-masing tahap dapat dijadikan sasaran untuk dihambat. Perlekatan virus ke sel pejamu mensyaratkan pengikatan kompleks glikoprotein selubung virus gp160 (terdiri dari gp120 dan gp41) ke reseptornya di sel CD4. Pengikatan ini memicu perubahan konformasi pada gp 120 yang memungkinkan akses ke reseptor kemokin CCR5 atau CXCR4. Pengikatan ke reseptor kemokin semakin memicu perubahan konformasi pada gp120, memungkinkan pajanan ke p41 dan menyebabkan fusi selubung virus ke membrane sel pejamu yang dilanjutkan dengan masuknya inti virus ke sitoplasma sel. Metabolisme umumnya terjadi oleh hidrolisis proteolitik tanpa keterlibatan sistem CYP450. (Katzung, Masters, & Trevor, 2013)

### **7.6 Integrase inhibitor**

Setelah kode genetik diubah dari serat tunggal (RNA) menjadi serat ganda (DNA) oleh enzim reverse transcriptase, DNA-nya dipadukan pada kode genetik sel terinfeksi. Kemudian kode genetik HIV dibaca, dengan hasilnya unsur virus baru dibuat oleh sel induk. Langkah ini menjadi titik lagi dalam siklus hidup HIV yang dapat menjadi sasaran obat antiretroviral. (Katzung, Masters, & Trevor, 2002)

## **7.7 Terapi Antiretroviral**

Terapi tunggal ARV menyebabkan kemunculan cepat mutan HIV yang resisten terhadap obat. Kombinasi obat antiretroviral merupakan strategi yang menjanjikan secara klinik, ditunjuk sebagai terapi antiretroviral yang sangat aktif (HAART). Kombinasi ini mempunyai target multi langkah pada replikasi virus sehingga memperlambat seleksi mutan HIV. Tetapi HAART tidak dapat menyembuhkan infeksi HIV, karena virus menetap pada reservoir yang berumur panjang pada sel-sel yang terinfeksi, termasuk sel T CD4 memori, sehingga ketika HAART dihentikan atau terdapat kegagalan terapi, produksi virus kembali meningkat (Jawetz, 2005).

### **7.1.1 Tujuan pengobatan Antiretroviral**

Berdasarkan pedoman nasional tahun 2004, tujuan pengobatan dengan Antiretroviral adalah :

1. Mengurangi laju penularan HIV di masyarakat
2. Menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan HIV
3. Memperbaiki kualitas hidup ODHA
4. Memulihkan dan / atau memelihara fungsi kekebalan tubuh
5. Menekan replikasi virus secara maksimal dan secara terus menerus

### **7.1.2 Pemantauan Pasien dalam Terapi Antiretroviral**

#### **1. Pemantauan klinis**

Frekuensi Pemantauan klinis tergantung dari respon terapi ARV. Sebagai batasan minimal, Pemantauan klinis perlu dilakukan pada minggu 2, 4, 8, 12 dan 24 minggu sejak memulai terapi ARV dan kemudian setiap 6 bulan bila pasien telah mencapai keadaan stabil.

Pada setiap kunjungan perlu dilakukan penilaian klinis termasuk tanda dan gejala efek samping obat atau gagal terapi dan frekuensi infeksi (infeksi bakterial, kandidiasis dan atau infeksi oportunistik lainnya) ditambah konseling untuk membantu pasien memahami terapi ARV dan dukungan kepatuhan.

## 2. Pemantauan laboratoris

- a. Direkomendasikan untuk melakukan pemantauan CD4 secara rutin setiap 6 bulan, atau lebih sering bila ada indikasi klinis. Angka limfosit total (TLC = total lymphocyte count) tidak direkomendasikan untuk digunakan memantau terapi karena perubahan nilai TLC tidak dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan terapi.
- b. Untuk pasien yang akan memulai terapi dengan AZT maka perlu dilakukan pengukuran kadar Hemoglobin (Hb) sebelum memulai terapi dan pada minggu ke 4, 8 dan 12 sejak mulai terapi atau ada indikasi tanda dan gejala anemia
- c. Pengukuran ALT (SGPT) dan kimia darah lainnya perlu dilakukan bila ada tanda dan gejala dan bukan berdasarkan sesuatu yang rutin. Akan tetapi bila menggunakan Nevirapin(NVP) untuk perempuan dengan CD4 antara 250 – 350 sel/mm<sup>3</sup> maka perlu dilakukan pemantauan enzim transaminase pada minggu 2, 4, 8 dan 12 sejak memulai terapi ARV (bila memungkinkan), dilanjutkan dengan pemantauan berdasar gejala klinis
- d. Evaluasi fungsi ginjal perlu dilakukan untuk pasien yang mendapatkan TDF
- e. Keadaan hiperlaktatemia dan asidosis laktat dapat terjadi pada beberapa pasien yang mendapatkan NRTI, terutama d4T atau ddI. Tidak direkomendasi untuk pemeriksaan kadar asam laktat secara rutin, kecuali bila pasien menunjukkan tanda dan gejala yang mengarah pada asidosis laktat

- f. Penggunaan Protease Inhibitor (PI) dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan lipid. Beberapa ahli menganjurkan pemeriksaan gula darah dan profil lipid secara reguler tetapi lebih diutamakan untuk dilakukan atas dasar tanda dan gejala
- g. Pengukuran Viral Load (VL) sampai sekarang tidak dianjurkan untuk memantau pasien dalam terapi ARV dalam keadaan terbatas fasilitas dan kemampuan pasien. Pemeriksaan VL digunakan untuk membantu diagnosis gagal terapi. Hasil VL dapat memprediksi gagal terapi lebih awal dibandingkan dengan hanya menggunakan pemantauan klinis dan pemeriksaan jumlah CD4
- h. Jika pengukuran VL dapat dilakukan maka terapi ARV diharapkan menurunkan VL menjadi tidak terdeteksi (undetectable) setelah bulan ke 6.

### 3. Pemantauan pemulihan jumlah sel CD4

Pemberian terapi ARV akan meningkatkan jumlah CD4. Hal ini akan berlanjut bertahun-tahun dengan terapi yang efektif. Keadaan tersebut, kadang tidak terjadi, terutama pada pasien dengan jumlah CD4 yang sangat rendah pada saat mulai terapi. Meskipun demikian, pasien dengan jumlah CD4 yang sangat rendah tetap dapat mencapai pemulihan imun yang baik tetapi memerlukan waktu yang lebih lama. Pada pasien yang tidak pernah mencapai jumlah CD4 yang lebih dari 100 sel/mm<sup>3</sup> dan atau pasien yang pernah mencapai jumlah CD4 yang tinggi tetapi kemudian turun secara progresif tanpa ada penyakit/kondisi medis lain, maka perlu dicurigai adanya keadaan gagal terapi secara imunologis.

Data jumlah CD4 saat mulai terapi ARV dan perkembangan CD4 yang dievaluasi tiap 6 bulan sangat diperlukan untuk menentukan adanya gagal terapi secara imunologis. Pada sebagian kecil pasien dengan stadium lanjut dan jumlah CD4

yang rendah pada saat mulai terapi ARV, kadang jumlah CD4 tidak meningkat atau sedikit turun meski terjadi perbaikan klinis.

#### 4. Kematian dalam Terapi Antiretroviral

Sejak dimulainya terapi ARV, angka kematian yang berhubungan dengan HIV semakin turun. Secara umum, penyebab kematian pasien dengan infeksi HIV disebabkan karena penanganan infeksi oportunistik yang tidak adekuat, efek samping ARV berat (Steven Johnson Syndrome), dan keadaan gagal fungsi hati stadium akhir (ESLD - End Stage Liver Disease) pada kasus ko-infeksi HIV/HVB. Paradigma baru yang menjadi tujuan global dari UNAIDS adalah Zero AIDS-related death. Hal ini dapat tercapai bila pasien datang di layanan HIV dan mendapat terapi ARV secepatnya

(Kemenkes, 2011)

#### 7.1.3 Evaluasi Terapi Antiretroviral

Setelah pengobatan dengan ARV dimulai, diperlukan pemantauan klinis dan laboratorium, meliputi :

1. Penilaian tanda/gejala toksisitas obat yang potensial
2. Konseling dan penilaian kepatuhan penilaian respon terapi dan tanda-tanda kegagalan pengobatan
3. Pengukuran berat badan
4. Pengujian CD4 paling sedikit setiap 6 bulan
5. Pemantauan Hb bagi pasien yang menggunakan AZT

Pemantauan dilakukan 2,4,8,12 dan 24 minggu setelah pengobatan dimulai dan kemudian setiap enam bulan sekali untuk pasien yang telah stabil pada terapi

(DepKes, 2007).

#### 7.1.4 Indikasi kegagalan terapi Antiretroviral

Kriteria gagal terapi, ditentukan berdasarkan kriteria klinis, imunologis maupun virologis. Pada tempat dimana tidak tersedia sarana pemeriksaan CD4 dan atau viral load, maka diagnosa kegagalan terapi menurut gejala klinis dapat dilakukan. Sebaliknya pada tempat yang mempunyai sarana pemeriksaan CD4 dan atau viral load, maka diagnosa kegagalan terapi ditegakkan dengan panduan pemeriksaan CD4 dan atau viral load setelah pada pemeriksaan fisik dijumpai tampilan gejala klinis yang mengarah pada kegagalan terapi. Di bawah kriteria kegagalan terapi, menggunakan pemeriksaan CD4 dan VL sebagai dasar penentuan (kriteria WHO)

##### 1. Kegagalan klinis

Munculnya Infeksi Oportunistik pada stadium 4 setelah setidaknya 6 bulan dalam terapi ARV, kecuali TB, kandidosis esofageal, dan infeksi bakterial berat yang tidak selalu diakibatkan oleh kegagalan terapi.

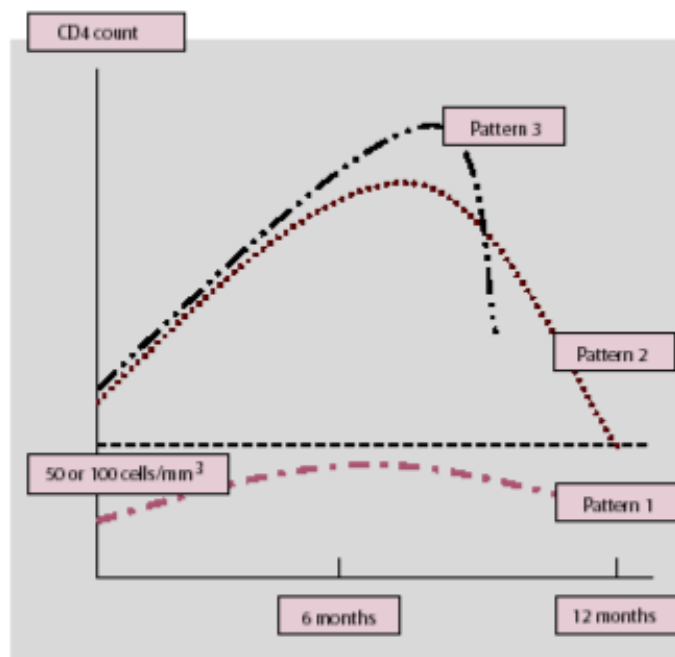
##### 2. Kegagalan Virologis

Disebut gagal virologis jika: viral load tetap > 5.000 copies/ml atau viral load menjadi terdeteksi lagi setelah sebelumnya tidak terdeteksi. Kriteria klinis untuk gagal terapi yang timbul dalam 6 bulan pertama pengobatan tidak dapat dijadikan dasar untuk mengatakan gagal terapi. Perlu dilihat kemungkinan penyebab lain timbulnya keadaan klinis tersebut, misal IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*).

##### 3. Kegagalan Imunologis.

Definisi dari kegagalan imunologis adalah gagal mencapai dan mempertahankan jumlah CD4 yang adekuat, walaupun telah terjadi penurunan/ penekanan jumlah virus. Jumlah CD4 juga dapat digunakan untuk menentukan apakah perlu mengubah terapi atau tidak. Sebagai contoh, munculnya penyakit baru yang termasuk dalam stadium 3, dimana

dipertimbangkan untuk mengubah terapi, maka bila jumlah CD4  $>200 /\text{mm}^3$  tidak dianjurkan untuk mengubah terapi.



Gambar 1. Pola kegagalan Imunologis Terapi ARV

Pola 1 : CD4  $< 100 / \text{mm}^3$

Pola 2 : Setelah satu tahun terapi CD4 kembali atau lebih rendah daripada awal terapi ARV

Pola 3 : CD4 sebesar 50% dari nilai tertinggi yang pernah dicapai selama terapi terapi ARV (bila diketahui)

(Kemenkes, 2011)

Pertanyaan.

1. Apakah yang dimaksud dengan HIV AIDS?
2. Bagaimanakah patofisiologis HIV AIDS?
3. Komplikasi apa yang akan ditimbulkan dari HIV AIDS?
4. Jelaskan terapi pengobatan HIV AIDS!
5. Jelaskan etiologi HIV AIDS!



6. Apakah Efaviren boleh diberikan pada pasien HIV AID trimester pertama?
7. Apakah fungsi pemberian kotrimoksazol pada pasien HIV AIDS?
8. Berapa CD4 sebelum mulai ARV?
9. Berapa lama obat TB harus digunakan sebelum memulai terapi ARV?
10. Apa contoh obat Protease Inhibitor?

## DAFTAR PUSTAKA

- Arif M, Kuspuji T, Rakhmi, Wahyu I K, Wiwik., *Kapita Selekta Kedokteran ed III jilid 1.*, Jakarta: Media Aesculapius, 2001.
- A. Harzand, L. Tamariz, J.M. Hare, 2012, Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition, *Congest. Heart Fail.* 18:179–82.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis rheum.* Geneva: WHO; 2000.
- Azari RA. *Journal Reading: Arthritis Gout.* Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung; 2014.
- Adam M. Ramadhan, Laode Rijai, Jeny Maryani Liu. 2015. *Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.* Laboratorium Penelitian dan Pengembangan FARMAKA TROPIS. Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman. Samarinda : Kalimantan Timur.
- Amelia Lorensia, Ernie Gorisalam. 2016. *Analisis Masalah Terkait Obat Pengobatan Antidiabetes pada Pasien Sirosis Hati dengan Diabetes Mellitus Tipe 2.* Departemen Farmasi Klinis-Komunitas Fakultas Farmasi. Universitas Surabaya.
- Andre´ J. Scheen. *Pharmacokinetics and Clinical Use of Incretin-Based Therapies in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes.* Clin Pharmacokinet DOI 10.1007/s40262-014-0198-2.
- Arnouts P. et all . *Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties.* Oxford University press. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 1284–1300.
- Bansal B, Chauhan J. (2017). *Management of type 2 Diabetes in Patients with Chronic Kidney Disease.* Arch Clin Nephrol 3(2): 047-052.
- Back, D. J., Burger, D. M., Flexner, C. W., dan Gerber, J. G., 2005. *The pharmacology of antiretroviral Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: Implications for once-daily dosing.* J Acquire Immune Defic Syndr, 39, S1-S23.
- Barrett, Kim E., Barman, S. M., Boitano, S., et al. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ganong.* Edisi 24. Jakarta : EGC
- Bowen R., (2000). *Placental hormones.* Journal of Clinical Biochemistry 23 (2): 456-459.

- Breet, K. M., Chong, Y., 2001. *Hormone Replacement Therapy*. Hyattsville : National Center and Health Statistic.
- B.N. Cronstein, P. Sunkureddi, 2013, Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis, *J. Clin. Rheumatol.* 19 19–29.
- Budiono, Alvin; Manampiring, Aaltje E, Bodhi, Widhi, 2016, Hubungan kadar asam urat dengan status gizi pada remaja di Kecamatan Bolangitang Barat Kabupaten Bolaang Mongondow Utara, Volume 4, Nomor 2, *Jurnal e-Biomedik (eBm)*.
- Dipiro, Joseph T., *et. al.*, 2005, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* 6<sup>th</sup> Edition, McGraw Hill, New York.
- Departemen Kesehatan RI. 2003. *Pedoman Nasional Perawatan, Dukungan dan Pengobatan bagi ODHA*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Pedoman Pelayanan Kefarmasian untuk orang dengan HIV/AIDS (ODHA)*. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pedoman nasional terapi antiretroviral*. Edisi kedua. Jakarta.
- D.B. Crittenden, M.H. Pillinger, 2013, New therapies for gout, *Annu. Rev. Med.* 64 325–337.
- D. Gustafsson, R. Unwin, 2013, The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality, *BMC Nephrol.* 14 164.
- Diananti, Nur amalina, 2015, Gout And Hyperuricemia, Volume 4 Nomor 3, *J Majority*.
- Dinesh Khanna, Puja P. Khanna, John D. Fitzgerald, Manjit K. Singh, Sangmee Bae, Tuhina Neogi, Michael H. Pillinger. 2012 *American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis*. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1447–1461.
- Dufton J. *The Pathophysiology and Pharmaceutical Treatment of Gout*. Maryland: Pharmaceutical Education Consultants. Inc; 2011.
- E. Suresh, P. Das, 2012, Recent advances in management of gout, *Q. J. Med.* 105 407–417.
- Fauci, Anthony S. Osteoarthritis. Dalam: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. Edisi ke-18. USA: McGraw-Hill Companies : 2012.
- Glozzi M., Natalia Malara, Saverio Muscoli, Vincenzo Mollace, 2016, The treatment of hyperuricemia, *International Journal of Cardiology* 213 23–27
- Grassi, L. Ferri, G. Desideri, P. Di Giosia, P. Cheli, R. Del Pinto, et al., 2013, Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk, *Curr. Pharm. Des.* 19 2432–2438.
- Informatorium Obat Nasional Indonesia (IONI) 2008*, Direktorat Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

- K. Wilbur, M. Makowsky, 2004, Colchicine myotoxicity: case reports and literature review, *Pharmacotherapy* 24 1784–1792.
- JL.K. Stamp, J.L. O'Donnell, M. Zhang, J. James, C. Frampton, M.L. Barclay, et al., 2011, Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment, *Arthritis Rheum.* 63 412–421.
- JNC 8. The eighth joint national committee on prevention detection evaluation and treatment of high blood pressure. Geneva: WHO; 2013.
- Juandy. Gout dan diet [internet]. Jakarta: Departemen Kesehatan' 2017 [diakses tanggal 20 Januari 2017]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/index.php?option=articles&task=viewarticle&artid=184&Itemid=3>
- Kemenkes RI. Panduan praktik klinis bagi dokter di fasilitas pelayanan kesehatan primer. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
- Kuo C, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Publ Gr.* 2015. :1–14.
- L. Jian-Ming, Q. Yao, C. Chen, 2013, 3,4-Dihydroxy-5-nitrobenzaldehyde (DHNB) is a potent inhibitor of xanthine oxidase: a potential therapeutic agent for treatment of hyperuricemia and gout, *Biochem. Pharmacol.* 86 1328–1337.
- Masengi, Keishi G. D; Ongkowijaya, Jeffrey; Wantania, Frans E, 2016, *Hubungan Hiperurisemia dengan Kardiomegali pada Pasien Gagal Jantung Kongestif*, volume 4, Nomor 1, Jurnal e-Clinic (eCl).
- Manaf, A., 2009. Insulin: Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme. In: Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S., *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi V*. Jakarta: Interna Publishing Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam.
- Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. *BNF (British National Formulary) 61: March 2011*. 61th ed. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2011.
- Noer, Sjaifoellah. 1998. *Standar Perawatan Pasien*. Monica Ester : Jakarta
- Novitasari, Andra; Setyoko; Tatius, Bintang, 2014, *Hiperuresemia Meningkatkan Risiko Hipertensi*, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Jawa tengah.
- Pasau, Adeirama Suryani, 2017, *Hubungan Hiperurisemia Dengan Kejadian Nefropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin*

- Makassar Periode Januari 2014 - September 2017*, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makasar.
- Price, S. A., Wilson, M. L., 2013. *Patofisiologi: Konsep Klinis dan Proses-proses penyakit*. Jakarta : EGC.
- Prof. Dr. Elin Yulinah Sukandar. 2013. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta : Penerbit Ikatan Apoteker Indonesia
- Pratiwi VF. *Gambaran Kejadian Asam Urat (Gout) Berdasarkan Kegemukan dan Konsumsi Makanan (Studi di Wilayah Kerja Puskesmas Kalisat Kecamatan Kalisat Kabupaten Jember)*. Skripsi. Jember: Bagian Gizi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember; 2013.
- PDPI, 2003. *Pneumonia Komuniti Pedoman Diagnosa dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia; dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Jakarta; EGC
- Sidari Anthony and Erica Hill. 2018. Diagnosis and Treatment of Gout and Pseudogout for Everyday Practice. *Prim Care Clin Office Pract* 45 (2018) 213–236.
- Sastroasmoro, S., & Ismael, S. 2011. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-4. Jakarta: Sagung Seto.
- Sherwood, Lauralee. 2014. *Fisiologi manusia : dari sel ke sistem*. Edisi 8. Jakarta : EGC
- Stripp, B., Taylor AA, Bartter FC, et al. 1975. *Effect of spironolactone on sex hormones in man*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
- Sweetman SC et al. 2005. *Martindale the Complete Drug Reference 34th ed*. London : Pharmaceutical Press.
- Tan Hoan Tjay., Rahardja, K., 2013. *Obat- obat penting*. Edisi keenam. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo
- Travis, R. C., Key, T. J., 2003. *Oestrogen exposure and breast cancer risk*. doi: [10.1186/bcr628](https://doi.org/10.1186/bcr628). PMID: PMC314432
- Ulfa Fitriani dkk. 2015. Uji Aktifitas dan Toksisitas Akut Ramuan Jamu Anti Hiperurisemia pada Tikus Putih *Rattus norvegicus* L. Laporan Penelitian Risbinkes. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan
- Ulfa Fitriani dkk. 2017. Evaluasi Keamanan dan Manfaat Ramuan Jamu untuk Hiperurisemia. Surakarta : Buletin Penelitian Kesehatan, Vol. 45, No. 4, Desember 2017: 227 – 232
- Victor C, Jorng-Tzong, Wan-Shan, Ya-Fang Hong, Tzu-Hao . Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *Plus one*. 2014;9(6):e99102.

Weaver L. Arthur Md, Ms. 2013. Epidemiology Of Gout. Clinical Professor Of Medicine (Emeritus), Department Of Internal Medicine, Division Of Rheumatology, University Of Nebraska Medical Center, Omaha.