

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

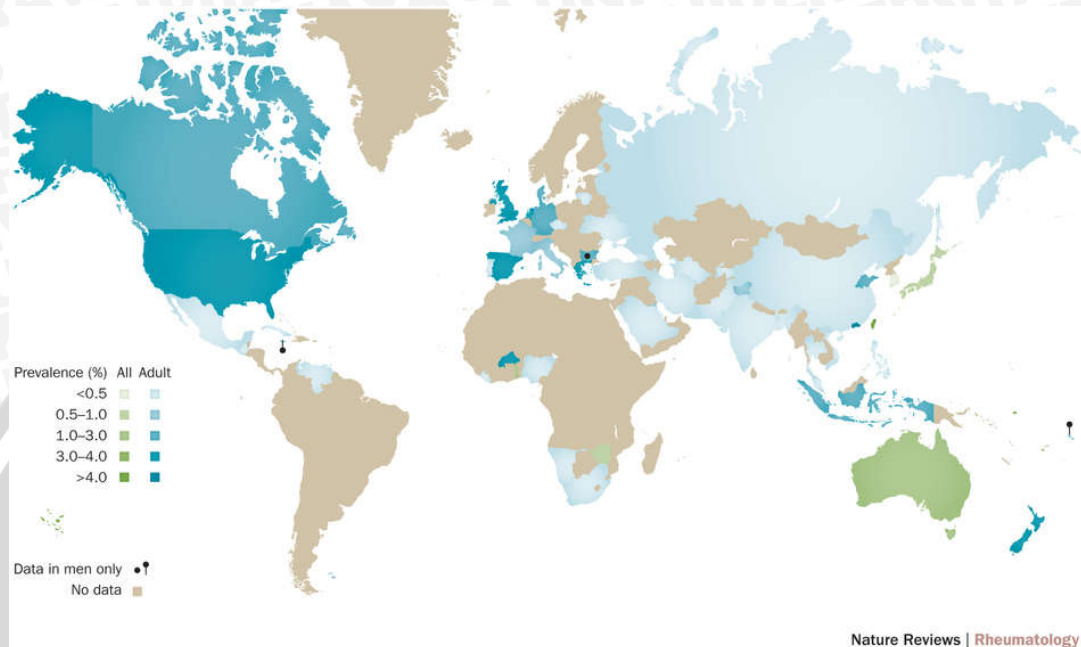
2.1 Gout Arthritis (Gout)

2.1.1 Definisi dan Prevalensi Gout

Gout, atau yang dikenal oleh masyarakat Indonesia sebagai penyakit asam urat, merupakan manifestasi penyakit sendi yang dikarakteristikan oleh adanya timbunan kristal monosodium urat (MSU) dalam sendi. Timbunan kristal asam urat disebabkan oleh adanya kenaikan kadar asam urat dalam serum (hiperurisemia) yang normalnya berkisar antara 2,4 – 6,0 mg/dL pada wanita dan 3,4 – 7,0 mg/dL pada laki-laki. Konsentrasi di atas ambang normal tersebut menyebabkan kondisi supersaturasi yang menyebabkan munculnya presipitasi kristal MSU (Imboden, et al., 2013). Gambaran awal dari penyakit gout umumnya berupa serangan akut yang sangat menyakitkan pada sendi perifer dan sembuh dengan sendirinya, namun di kemudian hari dapat berkembang, menimbulkan kerusakan sendi dan deformitas seperti nyeri kronis yang dipicu oleh aktivitas dan munculnya deposisi *tophus* subkutan.

Tanpa pengobatan, pasien gout memiliki risiko untuk mengalami artritis yang destruktif di mana dapat menyebabkan hilangnya fungsi sendi dan komplikasi ginjal seperti batu ginjal atau *chronic gouty nephropathy* (Wortmann dan Schumacher, 2005). Progresi kronis dari gout dapat menyebabkan gangguan jangka panjang terhadap kualitas hidup. Sekitar 8 juta penduduk Amerika merupakan penderita gout, di antaranya memiliki rata-rata 5 hari absen pekerjaan lebih banyak dibandingkan para pekerja yang tidak memiliki gout. Rata-rata 3000 dolar Amerika dihabiskan oleh penderita gout setiap tahunnya untuk biaya perawatan, namun beban ekonomi dari penyakit gout sendiri sulit dihitung karena

gout seringkali diikuti oleh adanya komorbiditas lain seperti gangguan jantung, pembuluh darah, metabolik, dan ginjal yang serius. (Wertheimer, et al., 2013)

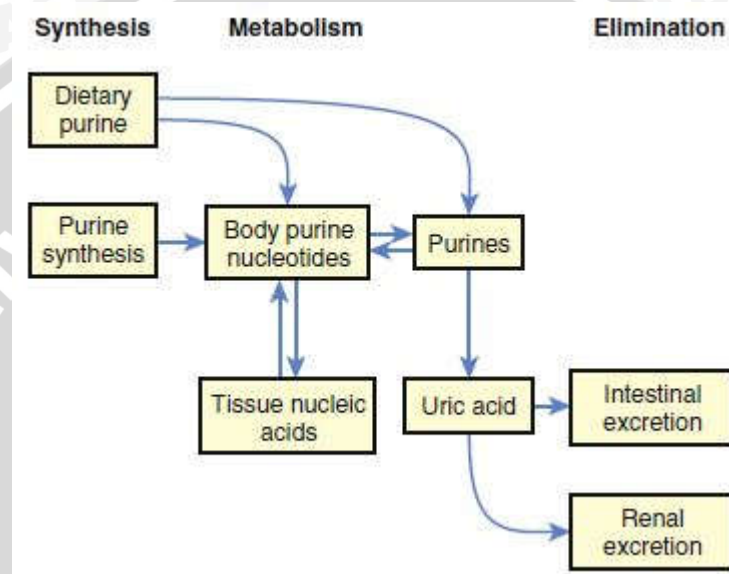


Gambar 2.1 Estimasi Prevalensi Gout di Seluruh Dunia (sumber: Kuo, et al., 2015)

Berdasarkan gambar 2.1 dan data yang telah dikumpulkan dari berbagai penelitian sebelumnya, tampak bahwa distribusi kejadian gout tidak sama di seluruh dunia, dengan angka kejadian paling tinggi di negara-negara Pasifik (Kuo, et al., 2015). Di Amerika Serikat, dari hasil survey kesehatan dan nutrisi, didapatkan prevalensi gout pada orang dewasa pada tahun 2007 – 2008 adalah 3.9% atau 8.3 juta jiwa (Zhu, et al., 2011). Di Indonesia masih belum banyak publikasi epidemiologi tentang gout. Penelitian yang dilakukan oleh Darmawan menggunakan studi *Community Oriented Programme for Control of Rheumatic Diseases* (COPCORD) pada tahun 1992 mendapatkan prevalensi gout di pulau Jawa sebesar 1,7% dan hingga saat ini masih digunakan untuk memperkirakan prevalensi gout di Indonesia oleh berbagai tulisan ilmiah baik dari dalam maupun

luar negeri. Berdasarkan data dari poli reumatologi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung selama Januari sampai Desember 2010, sekitar 3,3% pasien dengan keluhan nyeri sendi didiagnosis mengalami gout (Hamijoyo, 2011).

2.1.2 Etiologi dan Patogenesis Gout

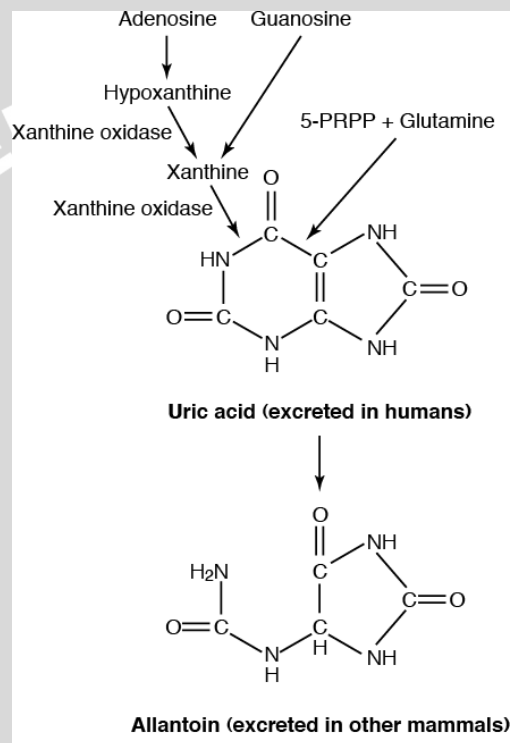


Gambar 2.2 Sintesis, Metabolisme, dan Eliminasi Asam Urat

Asam urat berasal dari asupan purin, disintesis dari makanan, atau didaur ulang dari pemecahan sel. Asam urat kemudian dieliminasi melalui ginjal dan saluran pencernaan. (dikutip dari: McCance dan Huether, 2014. Hal 1576.)

Gout disebabkan oleh gangguan metabolik, yaitu hiperurisemia, yang berkembang menjadi penumpukan kristal monosodium urat pada sendi. Hiperurisemia sering diartikan sebagai peningkatan kadar asam urat dalam darah > 6,0 mg/dL pada wanita dan > 7 mg/dL pada laki-laki. Definisi terkini menyatakan bahwa hiperurisemia adalah kondisi kadar asam urat > 6,8 mg/dL baik pada laki-laki maupun perempuan (Terkeltaub dan Edwards, 2011). Terjadinya hiperurisemia berhubungan secara langsung dengan metabolisme purin dan fungsi ekskresi. Asam urat merupakan produk metabolik yang dihasilkan dari metabolisme purin, zat yang dapat ditemukan sebagai hasil degradasi makanan

kaya protein atau hasil daur ulang dari pemecahan sel. Degradasi protein, baik dari sumber nabati maupun hewani, akan menghasilkan produk turunan purin. Namun konsumsi protein nabati cenderung lebih tidak berisiko terhadap kejadian hiperurisemia dan gout (Sari dan Probosari, 2015; Villegas, et al., 2012). Asam urat kemudian dieliminasi melalui ginjal dan saluran pencernaan (McCance dan Huether, 2014).



Gambar 2.3 Alur Metabolisme Purin Menjadi Asam Urat

Adenosin diubah menjadi hipoxantin, yang kemudian akan dikonversi menjadi xantin, dan xantin diubah menjadi asam urat. Dua reaksi terakhir dikatalisasi oleh enzim *xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase*. Guanositin diubah secara langsung menjadi xantin, sedangkan 5-PRPP dan glutamin dapat diubah langsung menjadi asam urat. Oksidasi asam urat tambahan menghasilkan allantoin yang terjadi pada beberapa mamalia. (dikutip dari: Barret, et al., 2010; Hal. 11)

Secara seluler, purin disintesis menjadi nukleotida purin yang digunakan dalam sintesis asam nukleat, adenosine trifosfat (ATP), *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP), dan *cyclic guanosine monophosphate* (GMP). Asam urat merupakan produk pemecahan nukleotida purin. Adenosin diubah menjadi hipoxantin, yang kemudian akan dikonversi menjadi xantin, dan xantin diubah

menjadi asam urat. Dua reaksi terakhir dikatalisasi oleh enzim *xanthine oxidoreductase/ xanthine oxidase*. Guanosisin diubah secara langsung menjadi xantin, sedangkan 5-PRPP dan glutamin dapat diubah langsung menjadi asam urat (Barret, et al., 2010). Peningkatan asupan makanan kaya purin seperti hati, ginjal, ikan teri, asparagus, jamur, sarden, dan kacang-kacangan dapat pula menjadi faktor terjadinya hiperurisemia. Namun diet rendah purin hanya mampu menurunkan kadar asam urat darah hanya sekitar 1 mg/dL. Hal ini menunjukkan kondisi hiperurisemia lebih dipengaruhi oleh faktor internal tubuh, yaitu metabolisme purin dan ekskresi asam urat, dibandingkan dengan faktor eksternal seperti asupan purin yang tinggi (Imboden, et al., 2013).

Beberapa individu dengan gout memiliki peningkatan laju sintesis purin dan produksi asam urat yang berlebihan. Defisiensi enzim *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* (HGPRT) dapat memicu peningkatan produksi asam urat. Absensi dari enzim HGPRT sangat jarang, namun ditemukan pada sindroma Lesch-Nyhan. Peningkatan produksi asam urat juga dapat terjadi karena peningkatan pembentukan nukleoprotein pada kondisi hematologis seperti limfoma, leukemia, dan anemia hemolitik. Selain itu, kondisi yang menyebabkan peningkatan laju proliferasi seluler dan kematian sel, seperti psoriasis, terapi kanker yang sitotoksik, dan terapi radiasi, juga dapat memicu produksi asam urat. Mayoritas individu dengan gout memiliki defek metabolik atau riwayat asupan makanan tinggi purin, yang dikelompokkan sebagai gout primer. Sedangkan, kejadian gout yang dipengaruhi oleh penyakit lain atau konsumsi obat-obatan disebut sebagai gout sekunder (McCance dan Huether, 2014).

Hiperurisemia tidak hanya disebabkan oleh produksi berlebihan dari asam urat saja. Menurut McCance dan Huether (2014), penurunan ekskresi ginjal hingga saat ini menjadi penyebab utama hiperurisemia, terutama yang nantinya

berkembang menjadi gout primer. Hal ini dapat terjadi secara hereditas dan juga terjadi pada pasien yang mendapat diuretik dan penyakit-penyakit yang menurunkan *glomerulus filtration rate* (GFR). Etanol yang sering ditemukan pada alkohol meningkatkan katabolisme purin di hepar dan meningkatkan pembentukan asam laktat yang menghalangi sekresi asam urat di tubulus renalis. Ethanol juga dapat mencetuskan sintesa asam urat di hepar. Keracunan timah dan *cyclosporine*, biasanya terjadi pada pasien yang menjalani pengobatan pasca transplantasi, merusak tubulus renalis dan memicu terjadinya retensi asam urat.

Asam urat mengendap menjadi kristal monosodium urat (MSU) yang berbentuk jarum, yang ditimbun secara ekstraseluler pada jaringan avaskuler, contohnya tulang rawan, atau pada jaringan avaskuler relatif (seperti tendon, ligamen, atau bursa), dan pada kulit di sekitar persendian kaki atau jaringan yang dingin, seperti ibu jari kaki dan telinga. Pada hiperurisemia yang berat dan menahun, kristal MSU dapat ditimbun pada persendian besar dan sentral dan pada parenkim organ tubuh, contohnya ginjal. *Tophi* (bentuk jamak dari *tophus*) adalah agregasi kristal MSU yang berkembang di persendian dan jaringan kulit. Adanya kristal MSU pada jaringan memicu respon inflamasi akut. Inisiasi sistem komplemen dan pelepasan kemoatraktan mengundang netrofil untuk memfagosit kristal MSU tersebut. Berbagai macam mediator inflamasi dilepaskan selama fagositosis ini berlangsung, terutama IL-1 β . Faktor-faktor lainnya, termasuk factor kemotaksis, enzim lisosom, *eicosanoids*, prostaglandin E (PGE2), *reactive oxygen species* (ROS), dan kolagenase juga dilepaskan dan menyebabkan masuknya neutrophil, monosit, dan limfosit ke dalam persendian. Kerusakan jaringan mulai terjadi seiring dengan pelepasan fagolisosom oleh netrofil yang juga memulai inflamasi (McCance dan Huether, 2014).

Gout akut dapat dipicu oleh trauma, stress medis (contohnya karena pneumonia atau infeksi lainnya), pembedahan, penggunaan diuretik *thiazide*, atau asupan makanan kaya purin atau alkohol. Serangan akut sering disebabkan oleh peningkatan secara mendadak pada kadar asam urat serum. *Tophi* di dalam dan di sekitar persendian dapat membatasi gerakan dan menyebabkan deformitas yang disebut *chronic tophaceous gouty arthritis*. Gout kronis meningkatkan risiko terjadinya osteoarthritis sekunder (McCance dan Huether, 2014).

2.1.3 Manifestasi Klinis Gout

Gout termanifestasi dalam peningkatan kadar asam urat serum (hiperurisemia) yang disertai serangan berulang nyeri sendi monoartikuler atau penumpukan kristal MSU dalam bentuk *tophi* di dalam atau di sekitar sendi. Gout digolongkan menjadi 3 fase klinis yaitu hiperurisemia asimtomatis, gout akut, dan gout dengan *tophus* (gout kronis) (McCance dan Huether, 2014).

Pada hiperurisemia asimtomatis, terdapat peningkatan kadar asam urat darah namun tidak ditemukan gejala nyeri sendi atau *tophus*. Hal ini dapat berlangsung seumur hidup, namun terdapat kemungkinan untuk mengalami serangan gout di kemudian hari. Pada gout akut, serangan terjadi seiring peningkatan kadar asam urat darah yang cenderung terjadi secara spontan atau terpicu oleh adanya trauma, asupan makanan tinggi purin, konsumsi obat-obatan, dan konsumsi alkohol (Imboden, et al., 2013).

Gout akut dimulai dengan adanya nyeri sendi yang tiba-tiba, seringkali di malam hari. Sendi yang paling sering terkena adalah sendi *metatarsophalangeal*, terutama pada ibu jari, yang disebut podagra. Selain itu, engkel, lutut, dan siku juga merupakan tempat-tempat umum terjadinya gout. Seiring dengan berjalannya waktu, nyeri berkembang semakin berat, biasanya berdurasi lebih dari beberapa

jam saja dan bahkan intensitasnya semakin mengerikan. Pembengkakan, rasa panas, kemerahan, dan adanya *tenderness* sering terjadi. Kulit yang melingkupi menjadi tegang, hangat, berkilau, dan berwarna kemerahan atau keunguan. Beberapa serangan awal biasanya hanya mengenai satu sendi saja dan membaik dalam beberapa hari. Serangan selanjutnya dapat mengenai beberapa sendi secara simultan atau sekuensial dan menetap hingga 3 minggu jika tidak diobati. (McCance dan Huether, 2014)

Gout dengan *tophus* merupakan tahap ketiga dan kronis dari penyakit ini, dapat dimulai paling awal 3 tahun hingga 40 tahun sejak serangan gout pertama. Ketidakmampuan tubuh untuk mengekskresikan asam urat menyebabkan adanya deposisi kristal urat sehingga terbentuk tophi yang sering ditemukan pada jari-jari tangan, kaki, dan sekitar olecranon atau tendon achilles. Biasanya tophi berbentuk padat berwarna kekuningan dan bisa ditemukan singular ataupun multipel. Tophi dapat menembus kulit, mengeluarkan massa kristal urat seperti kapur. Tophi dapat menyebabkan deformitas dan osteoarthritis sekunder (McCance dan Huether, 2014).

2.1.4 Diagnosis Gout

Terdapat 5 publikasi mengenai kriteria diagnosis gout yaitu Rome (1963), New York (1966), ARA (1977), Mexico (2010), dan Netherlands (2010). Berdasarkan penelitian Dalbeth dan kawan-kawan (2013), dari kelima kriteria diagnosis tersebut kriteria Mexico memiliki spesifisitas dan sensitifitas yang baik.

Tabel 2.1 Sensitivitas dan Spesifisitas Kriteria Diagnosis Gout (sumber: Dalbeth, et al.,2013)

| Criteria | Sensitivity, % | Specificity, % | Crystal-proven gout used to define cases in development of criteria? |
|----------------------|----------------|-------------------|--|
| Rome 1963 [3] | 0.64–0.82 | 0.99 ^a | No |
| New York 1966 [4] | 0.64–0.80 | 0.99 ^a | No |
| ARA 1977 [5] | 0.70–0.85 | 0.64–0.97 | No |
| Mexico 2010 [6] | 0.88–0.97 | 0.96 | No |
| Netherlands 2010 [7] | Not reported | Not reported | Yes |

^aWhen MSU crystal identification included in the definition.

Kriteria diagnosis gout yang sering digunakan di Indonesia adalah kriteria Mexico dan Netherlands. Syarat-syarat diagnosis yang harus dipenuhi adalah sebagai berikut:

a. Mexico (Pelaez-Ballestas, et al., 2010)

1. Terdapat riwayat serangan arthritis baik saat ini atau terdahulu
2. Nyeri dan bengkak akut (kurang dari 24 jam)
3. Serangan di satu/ banyak sendi
4. Podagra
5. Kemerahan pada sendi
6. Serangan sendi tarsal unilateral
7. *Tophus* (baik masih diduga maupun sudah terbukti)
8. Hiperurisemia (kadar asam urat darah > 6,8 mg/dL)

Definisi kasus: Identifikasi Kristal MSU atau terpenuhi 4 dari 8 kriteria.

b. Netherlands (Janssens, et al., 2010)

1. Laki-laki (skor 2)
2. Adanya serangan nyeri sendi sebelumnya (skor 2)
3. Serangan berlangsung dalam 1 hari (skor 0,5)
4. Kemerahan pada sendi (skor 1)
5. Keterlibatan sendi *metatarsophalangeal* (MTP) 1 (skor 2,5)
6. Hipertensi atau lebih dari satu penyakit kardiovaskular (skor 1,5)
7. Kadar asam urat darah > 5.88 mg/dL (skor 3,5)
8. Adanya *tophus* (skor 13)

Definisi kasus:

Jumlah skor < 4 menyingkirkan diagnosis gout,

Jumlah skor 4 - 8 mengindikasikan keperluan untuk dilakukan analisa cairan sinovial,

Jumlah skor > 8 memperkuat diagnosis gout.

2.1.5 Faktor Risiko Kejadian Gout

Seperti penyakit lainnya, gout memiliki 2 jenis faktor risiko yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain adalah usia dan jenis kelamin. Sedangkan faktor-faktor yang dapat diubah antara lain kadar asam urat serum, pengobatan, transplantasi organ, pola makan, konsumsi alkohol, dan obesitas.

Gout merupakan salah satu penyakit yang banyak dijumpai pada laki-laki usia antara 30 – 40 tahun, sedangkan pada wanita, insiden penyakit ini pada wanita jarang kecuali setelah menopause, yaitu usia 55 – 70 tahun (Tjokroprawiro, 2007). Kejadian gout jarang ditemukan pada usia di bawah 45 tahun dan di atas 45 tahun, insidensi dan prevalensi gout meningkat seiring usia (Doherty, 2009). Saag dan Choi (2006) mengemukakan bahwa bertambahnya usia meningkatkan prevalensi gout yang dikarenakan makin rentannya manusia terkena faktor-faktor risiko lain seperti sindroma metabolik, hipertensi, penyakit ginjal, bahkan penggunaan obat-obatan penyakit yang berhubungan dengan penuaan (contohnya thiazide).

Secara klinis, gout merupakan penyakit laki-laki. Di antara pasien dengan usia < 65 tahun, laki-laki memiliki prevalensi 4 kali lipat dibandingkan perempuan (Wallace et al., 2004). Kejadian gout pada perempuan mulai meningkat menyerupai laki-laki setelah perempuan mencapai usia 65 tahun. Kejadian gout pada laki-laki muda dan perempuan yang belum menopause cukup jarang dan kebanyakan dikarenakan gangguan kongenital. Prevalensi gout diperkirakan 13,6 setiap 1000 laki-laki dan 6,4 setiap 1000 perempuan.

Dasar dari kejadian gout adalah meningkatnya kadar asam urat total yang sering termanifestasi sebagai hiperurisemia, yang didefinisikan sebagai kadar asam urat serum $> 6,8$ mg/dL pada pria maupun wanita. Pasien dengan kadar asam urat antara $7 - 8$ mg/dL memiliki insidensi gout 3%, sedangkan pasien dengan kadar asam urat > 9 mg/dL memiliki insidensi 22%. Kemungkinan untuk mengalami gejala gout juga meningkat seiring dengan lama kejadian hiperurisemia (Imboden, et al., 2013).

Gout juga berhubungan dengan berbagai jenis pengobatan seperti diuretik, aspirin dosis rendah, dan obat-obatan seperti immunosupresan yang sering digunakan dalam transplantasi organ (Saag dan Choi, 2006). Hiperurisemia dan gout merupakan komplikasi umum dari transplantasi ginjal dan organ-organ mayor lainnya. Abdelrahman dkk (2002) menemukan bahwa dari pasien penerima transplant, 50% akan mengalami hiperurisemia dan 13% akan mengalami gout (Saag dan Choi, 2006).

Hubungan antara makanan kaya purin (contoh daging, makanan laut, dan kacang-kacangan), asupan tinggi protein, dan olahan susu dengan gout telah diteliti oleh Choi dan kawan-kawan (2004) dan berkesimpulan bahwa peningkatan asupan daging dan makanan laut meningkatkan risiko gout 1,41 kali dan 1,51 kali sedangkan tidak didapatkan hubungan antara asupan sayuran tinggi purin dengan kejadian gout. Konsumsi alkohol, khususnya konsumsi minuman beralkohol yang kaya purin seperti bir, berkorelasi dengan peningkatan risiko hiperurisemia.

Overweight dan obesitas, yang dapat digambarkan dengan tolak ukur seperti *Body Mass Index* (BMI), *waist-to-hip ratio*, dan teknik-teknik lainnya, berhubungan secara signifikan dengan risiko kejadian gout. Penelitian yang dilakukan oleh Lumunon (2015) menyatakan bahwa terdapat hubungan positif

antara obesitas dengan kejadian gout. Dibandingkan pasien dengan BMI 21 – 22,9 kg/m², *relative risk* yang telah disesuaikan dengan usia dari kejadian gout adalah 1,40 untuk BMI 23 – 24,9 kg/m², 2,35 untuk BMI of 25 – 29,9 kg/m², 3,26 untuk BMI of 30 – 34,9 kg/m², dan 4,41 untuk BMI ≥ 35 kg/m² (Choi, et al., 2005).

Selain faktor-faktor di atas, gout juga sering dikaitkan dengan penyakit-penyakit kronis seperti sindroma metabolik, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. Komponen-komponen dari sindroma metabolik seperti meningkatnya BMI, kadar insulin puasa, dan trigliserida serta rendahnya *high density lipoprotein* (HDL) berkorelasi dengan hiperurisemia, khususnya BMI. Hiperurisemia dan gout dikatakan berhubungan dengan hipertensi dan penyakit kardiovaskuler seperti penyakit jantung koroner (Saag dan Choi, 2006).

2.2 Body Mass Index

2.2.1 Definisi *Body Mass Index* (BMI)

Body Mass Index (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan salah satu metode penghitungan status gizi seseorang dengan melihat proporsi berat badan dengan tinggi badan. BMI dihitung dengan membagi berat badan seseorang dalam kilogram (kg) dengan kuadrat dari tinggi badannya dalam satuan meter (m). BMI tidak menghitung lemak tubuh secara langsung, namun penelitian yang dilakukan di Denmark oleh Wohlfahrt-Veje dan kawan-kawan pada tahun 2014 menunjukkan bahwa BMI berkorelasi dengan metode pengukuran lemak tubuh langsung seperti ketebalan *skinfold*, *waist-to-hip ratio*, dan *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA). Secara umum, BMI merupakan metode mudah dan murah untuk skrining kategori berat badan seperti *underweight* (berat badan kurang), berat badan normal, *overweight* (berat badan berlebih), dan obesitas. Risiko untuk mengalami masalah kesehatan, seperti beberapa penyakit kronis seperti penyakit

jantung dan diabetes meningkat secara progresif pada BMI di atas 21 begitu juga dengan risiko kematian usia muda (James, et. al, 2004).

2.2.2 Klasifikasi dan Fakta Kondisi Nutrisi berdasarkan BMI

World Health Organization (WHO) pada tahun 1998 mengategorikan hasil penghitungan BMI menjadi *underweight*, normal, *pre-obese*, *obese I*, *obese II*, dan *obese III*. Obesitas dibagi menjadi *obese I*, *obese II*, dan *obese III* untuk tujuan klinis dan penelitian. Pengkategorian BMI pada orang dewasa ini sama pada laki-laki maupun perempuan berapapun usianya dan berlaku di seluruh dunia (World Health Organization, 2015).

Tabel 2.2 Klasifikasi BMI menurut WHO 1998

| BMI (kg/m ²) | Klasifikasi |
|--------------------------|--------------------|
| < 18,5 | <i>Underweight</i> |
| 18,5 – 24,9 | Normal |
| 25,0 – 29,9 | <i>Pre-Obese</i> |
| 30,0 – 34,9 | <i>Obese I</i> |
| 35,0 – 39,9 | <i>Obese II</i> |
| ≥ 40,00 | <i>Obese III</i> |

Menurut Weisell (2002), terdapat beberapa hal yang yang seharusnya ditinjau dalam klasifikasi BMI berdasarkan ras, khususnya pada ras asia/mongoloid. Klasifikasi WHO merupakan klasifikasi internasional dirasa lebih sesuai diterapkan pada ras kaukasian sedangkan kurang tepat dijadikan dasar klasifikasi pada ras asia yang terkenal dengan karakteristik “mungil”. Mayoritas masyarakat Asia diketahui memiliki massa lemak yang lebih tinggi pada hitungan BMI yang sama, rasio panggul-pinggang yang lebih besar, dan distribusi lemak yang lebih tersentralisasi dibandingkan ras kaukasian. *International Obesity Taskforce* (IOTF) dalam terbitan WHO *West Pacific Region* di tahun 2000

mengusulkan klasifikasi baru untuk masyarakat Asia-Pasifik yang ditunjukkan dalam tabel 2.3.

Tabel 2.3 Klasifikasi BMI Asia-Pasifik menurut IOTF 2000

| BMI (kg/m²) | Klasifikasi |
|-------------------------------|--------------------|
| < 18,5 | <i>Underweight</i> |
| 18,5 – 22,9 | Normal |
| ≥ 23,0 | <i>Overweight</i> |
| a. 23,0 – 24,9 | Berisiko Obesitas |
| b. 25,0 – 29,9 | <i>Obese I</i> |
| c. ≥ 30,0 | <i>Obese II</i> |

Berdasarkan data WHO, pada tahun 2014 didapatkan rata-rata BMI dari seluruh populasi di dunia adalah 24 kg/m². Dari sumber yang sama pula, dikatakan lebih dari 1,9 miliar orang dewasa di seluruh dunia yang berusia 18 tahun ke atas mengalami overweight (BMI > 25,0 kg/m²) dan dari angka ini, didapatkan 600 juta orang dewasa yang mengalami obesitas (BMI > 30,0 kg/m²). Prevalensi obesitas telah meningkat lebih dari dua kali lipat dalam kurun waktu antara 1980 dan 2014 (World Health Organization, 2015).

Prevalensi obesitas (BMI > 27 kg/m²) pada laki-laki dan wanita dewasa di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 meningkat jika dibandingkan dengan Riskesdas 2007. Angka obesitas pria pada tahun 2013 adalah 19,7%, meningkat 13,9% dari hasil Riskesdas 2007. Persentasenya obesitas pada wanita meningkat dari 13,9% di tahun 2007 menjadi 32,9% di tahun 2013.

2.3 *Overweight* dan Obesitas sebagai Faktor Risiko Gout

Overweight dan obesitas adalah kondisi penumpukan lemak berlebih atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan seseorang (World Health Organization, 2015). Individu dengan obesitas lebih cenderung terdiagnosis penyakit sindrom metabolik yang dapat mempengaruhi tingginya kadar asam urat serum oleh karena peningkatan sintesis (berhubungan dengan aktivitas enzim xanthine oksidase dan kadar trigliserida) dan penurunan ekskresi (berhubungan dengan hipertensi dan resistensi insulin) asam urat (de Oliveira dan Burini, 2012). Dao dan kawan-kawan (2010) melakukan penelitian dengan menganalisis komposisi tubuh menggunakan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) dan berkesimpulan bahwa pasien gout cenderung memiliki massa lemak yang lebih tinggi, khususnya pada bagian badan.

Sebuah studi terhadap hewan coba yang dilakukan di Jepang pada tahun 2013 membuktikan bahwa jaringan adiposa memiliki aktivitas xanthine oxidoreduktase (XOR) yang tinggi. Pada kondisi *overweight*, jaringan adiposa dalam tubuh semakin banyak, sehingga akan terjadi peningkatan aktivitas katabolisme purin yang berpengaruh pada peningkatan kadar asam urat darah (Tsushima, et al., 2013). Peningkatan kadar asam urat darah (Takahashi, et al., 1997) dianggap sangat berkaitan dengan peningkatan akumulasi lemak visceral yang ditemukan pada obesitas sentral.

Diet merupakan faktor yang turut mempengaruhi hubungan antara obesitas dengan kadar asam urat darah. Orang yang memiliki kondisi obesitas cenderung memiliki frekuensi dan porsi asupan makanan yang tinggi tanpa diiringi dengan kegiatan sehari-hari yang seimbang. Pilihan makanan juga turut berpengaruh dalam kondisi ini. Kebiasaan konsumsi diet tinggi purin (daging dan makanan laut)

yang terbukti sebagai faktor risiko kejadian gout pada laki-laki dalam penelitian Choi dkk. (2004).

2.3.1 Kaitan BMI dengan Gout

Berdasarkan studi lapangan, peningkatan *Body Mass Index* (BMI) turut meningkatkan risiko kejadian gout pada seseorang. Dibandingkan pasien dengan BMI 21 – 22,9 kg/m², *relative risk* yang telah disesuaikan dengan usia dari kejadian gout adalah 1,40 untuk BMI 23 – 24,9 kg/m², 2,35 untuk BMI of 25 – 29,9 kg/m², 3,26 untuk BMI of 30 – 34,9 kg/m², dan 4,41 untuk BMI ≥ 35 kg/m² (Choi, et al., 2005). Williams (2008) melaporkan bahwa risiko kejadian gout meningkat 16 kali lipat pada pasien dengan BMI > 27,5 kg/m² dibandingkan dengan pasien dengan BMI < 20 kg/m². McAdams DeMarco dan kawan-kawan (2011) melaporkan bahwa pasien dengan obesitas (BMI > 30 kg/m²) memiliki onset kejadian gout 3,1 tahun lebih awal dibandingkan pasien tidak obesitas (BMI < 25 kg/m²).

Peningkatan BMI berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat yang menjadi salah satu kriteria dalam diagnosis gout. Sebuah studi *cross-sectional* di China yang dilakukan oleh Wang dan kawan-kawan (2014) mendapatkan adanya peningkatan kadar asam urat pada kelompok dengan BMI yang lebih tinggi. Prevalensi hiperurisemia ditemukan 2,98 kali lebih tinggi pada individu dengan *overweight* (BMI 23,0 – 27,5 kg/m²) dan 5,96 kali lebih tinggi pada individu dengan obesitas (BMI ≥ 27,5 kg/m²), jika dibandingkan dengan individu dengan *underweight* (BMI < 18,5 kg/m²). Namun hubungan antara BMI dengan kadar asam urat tidak selamanya ditemukan. Penelitian Kumalasari dan kawan-kawan (2009) tidak mendapati adanya korelasi antara BMI dengan kadar asam urat. Kumalasari menyatakan bahwa hasil tersebut dipengaruhi oleh beberapa hal, antara lain usia responden, BMI responden yang sebagian besar normal, kadar asam urat sebagian besar normal, dan adanya variabel pengganggu yang masih

tidak dapat dikendalikan, yaitu diet purin dalam penelitian tersebut. Astuti dan Tjahjono (2014) mendapati kesimpulan yang sama yaitu tidak ada hubungan antara BMI dengan kadar asam urat, namun mendapati adanya hubungan positif antara diet tinggi purin dengan kadar asam urat pada responden penelitian tersebut.

2.4 Kuisisioner WHO-ILAR-COPCORD

Nyeri muskuloskeletal dan arthritis merupakan masalah umum yang sangat sering dijumpai namun sulit untuk diukur dan dijadikan data. Pada tahun 1981, *International League of Association for Rheumatology* (ILAR) dan WHO bekerjasama untuk mengeluarkan kuisisioner *Community Oriented Programme for Control of Rheumatic Diseases* (COPCORD) untuk memudahkan peneliti dalam melengkapi kekurangan data mengenai nyeri muskuloskeletal dan arthritis pada negara berkembang. COPCORD adalah program yang tidak membutuhkan biaya besar, infrastruktur yang rumit, dan dapat dilakukan oleh sumber daya manusia sekitar yang telah terlatih. COPCORD dibagi menjadi tiga fase yaitu fase 1 (survei/ skrining), fase 2 (definisi nyeri, informasi-informasi terkait nyeri, kasus kejadian, dan edukasi kesehatan), dan fase 3 (pemeriksaan standard dan peningkatan layanan kesehatan melalui strategi preventif dan *controlling*) (Chopra, 2013).

Dengan menggunakan pendekatan yang hampir serupa, survey COPCORD fase pertama telah dilakukan di Australia, Bangladesh, Brazil, Chili, China, Kuba, Filipina, Guatemala, India, Indonesia, Iran, Kuwait, Lebanon, Malaysia, Mesir, Meksiko, Pakistan, Peru, Thailand, Tunisia, dan Vietnam. Jumlah sampel yang representatif (> 1500) direkomendasikan pada setiap negara, dan sampel ini didapat dari populasi non-migran dan terdapat pada daerah yang memiliki akses bantuan logistik, infrastruktur, dan layanan kesehatan yang cukup. Walau tidak diwajibkan, beberapa survey menggunakan teknik randomisasi.

Populasi diskriming menggunakan survey *cross-sectional* dari rumah ke rumah untuk mengidentifikasi responden dengan nyeri muskuloskeletal dan arthritis baik sekarang maupun terdahulu dengan menilik adanya nyeri, kekakuan, atau bengkak. Definisi nyeri dan informasi relevan lainnya dicatat dalam fase 2 dan lokasi nyeri ditunjukkan pada manekin tubuh manusia. Setelah dilakukan skrining dan pencatatan nyeri, dilakukan pemeriksaan rheumatologi standar pada fase 3 (Chopra, 2013).

Untuk mempermudah penggunaan kuisiener COPCORD di Indonesia, kuisiener ini telah diadaptasikan ke Bahasa Indonesia dan telah teruji validitasnya dalam diagnosis penyakit sendi dan muskuloskeletal. Anshory (2016) mengemukakan bahwa kuisiener COPCORD yang diadaptasi ke Bahasa Indonesia memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik.

