

TINJAUAN UMUM PENYAKIT HIPERURESEMIA DAN GOUT



Disusun Oleh:

Yuktiana Kharisma, dr., M.Kes

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG**

2017

BAB I

PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Batasan pragmatis hiperurisemia yang sering digunakan adalah jika kadar asam urat darah di atas 7,0 mg/dl pada laki-laki dan 6,0 mg/dl pada perempuan (Crowther, 2006). Hiperurisemia ini bisa saja asimtomatik atau tanpa gejala (Hawkins, 2005).

Apabila keadaan hiperurisemia ini berkepanjangan dapat menyebabkan gout atau artritis pirai, namun tidak semua hiperurisemia akan menimbulkan kelainan patologi berupa gout (Putra, 2006). Gout atau artritis pirai merupakan penyakit yang diakibatkan oleh deposisi kristal monosodium urat pada sendi atau jaringan lunak (Harris, 1999; Hawkins, 2005).

Pada studi populasi menunjukkan bahwa kadar urat darah (dan resiko gout) berhubungan dengan umur, kreatinin serum, nitrogen urea darah, gender laki-laki, tekanan darah, berat badan dan intake alkohol (Hawkins, 2005). Gout merupakan penyakit radang sendi yang lebih dominan pada laki-laki dewasa (>40 tahun) daripada perempuan (10:1) (Harris, 1999; Shipley, 2002; Hawkins, 2005; Tehupeiory, 2006). Sebagaimana disampaikan oleh Hippocrates bahwa gout jarang pada laki-laki sebelum masa remaja (*adolesence*), sedangkan pada perempuan jarang sebelum menopause (Tehupeiory, 2006). Pada tahun 1986 dilaporkan prevalensi gout di Amerika Serikat adalah 13,6/1000 laki-laki dan 6,4/1000 perempuan (Harris, 1999; Tehupeiory, 2006). Di Indonesia belum banyak publikasi epidemiologik tentang gout ini.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperurisemia

2.1.1 Definisi

Hiperurisemia adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar asam urat darah di atas normal. Secara statistik, hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat darah di atas dua standar deviasi hasil laboratorium pada rata-rata populasi (Shiple, 2002; Hawkins, 2005). Akan tetapi terkait resiko gout, hiperurisemia didefinisikan sebagai hipersaturasi kadar asam urat (Hawkins, 2005). Kadar asam urat rata-rata menurut umur dan gender dapat dilihat pada tabel 2.1.

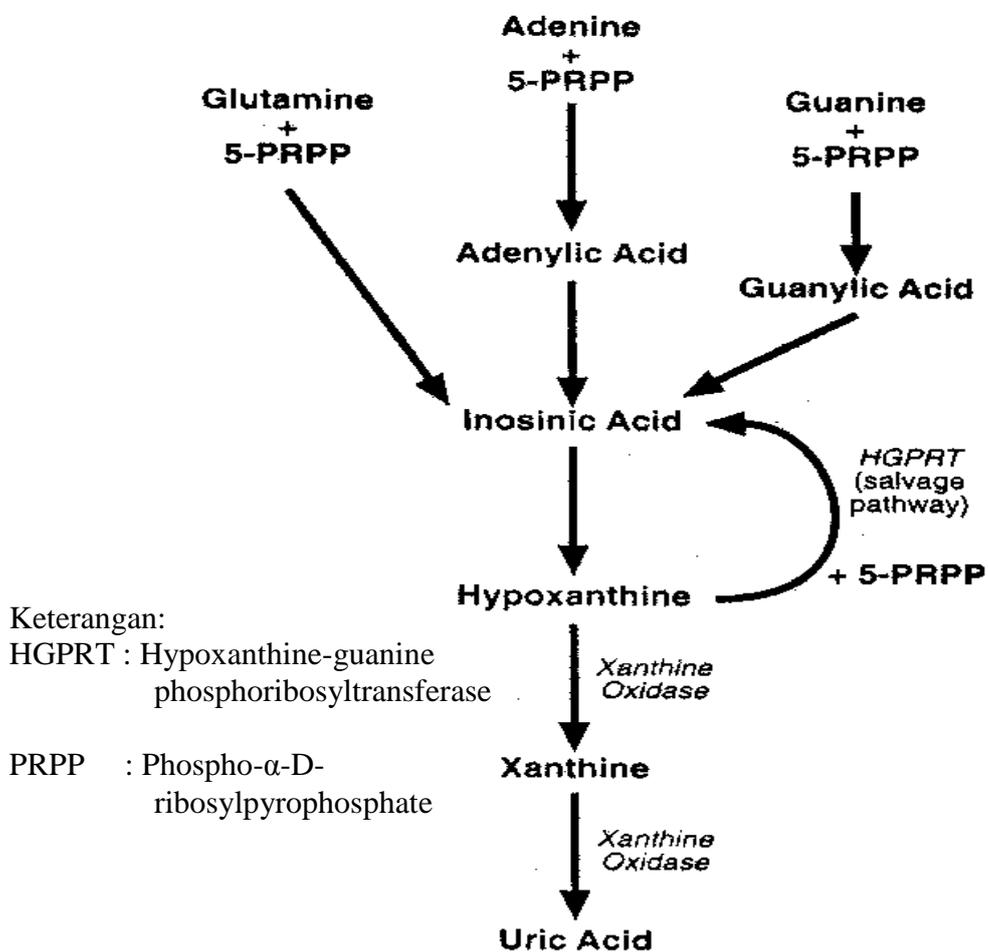
Tabel 2.1 Kadar asam urat rata-rata menurut umur dan gender (Crowther, 2006)

<i>Karakteristik</i>	<i>Kadar asam urat rata-rata</i>
Prepubertas	3,5 mg/dl
Laki-laki (pada pubertas)	Meningkat sampai 5,2 mg/dl
Perempuan (pubertas s.d premenopause)	Meningkat sampai ~4,0 mg/dl
Perempuan (setelah menopause)	4,7 mg/dl
Hiperurisemia	
Laki-laki	7,0 mg/dl
Perempuan	6,0 mg/dl

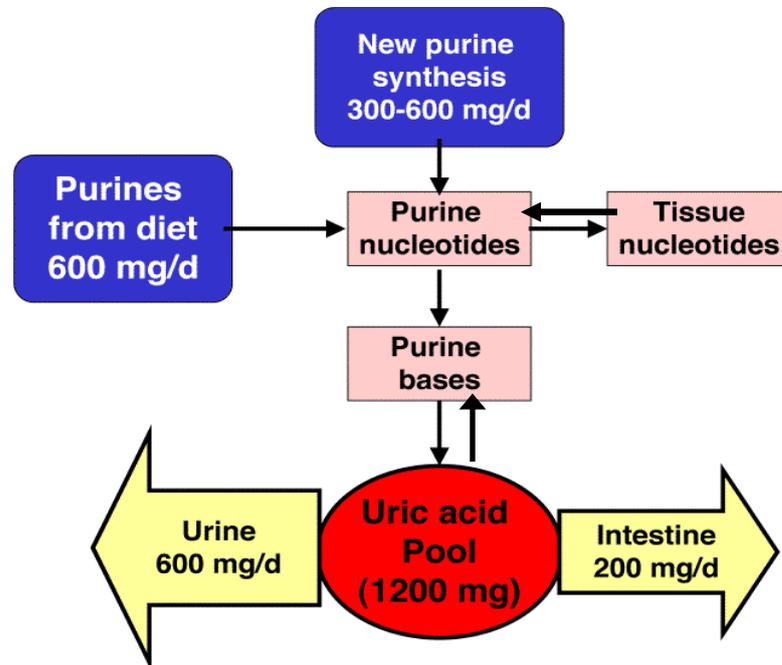
2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi

Asam urat adalah produk akhir dari degradasi atau metabolisme purin (Gambar 2.1) (Shiple, 2002; Hawkins, 2005; Qazi, 2005). Kadar asam urat dalam darah tergantung dari keseimbangan antara metabolisme purin dan asupan

makanan mengandung purin, dan eliminasi atau ekskresi asam urat oleh ginjal dan intestin (Gambar 2.2) (Shipley, 2002). Dengan kata lain, hiperurisemia dapat disebabkan oleh *overproduction* asam urat, *underexcretion* asam urat, dan kombinasi keduanya (Hawkins, 2005; Qazi, 2005). Penyebab hiperurisemia secara umum tercantum dalam tabel 2.3.



Gambar 2.1 Metabolisme purin (Crowther, 2006 dengan modifikasi)

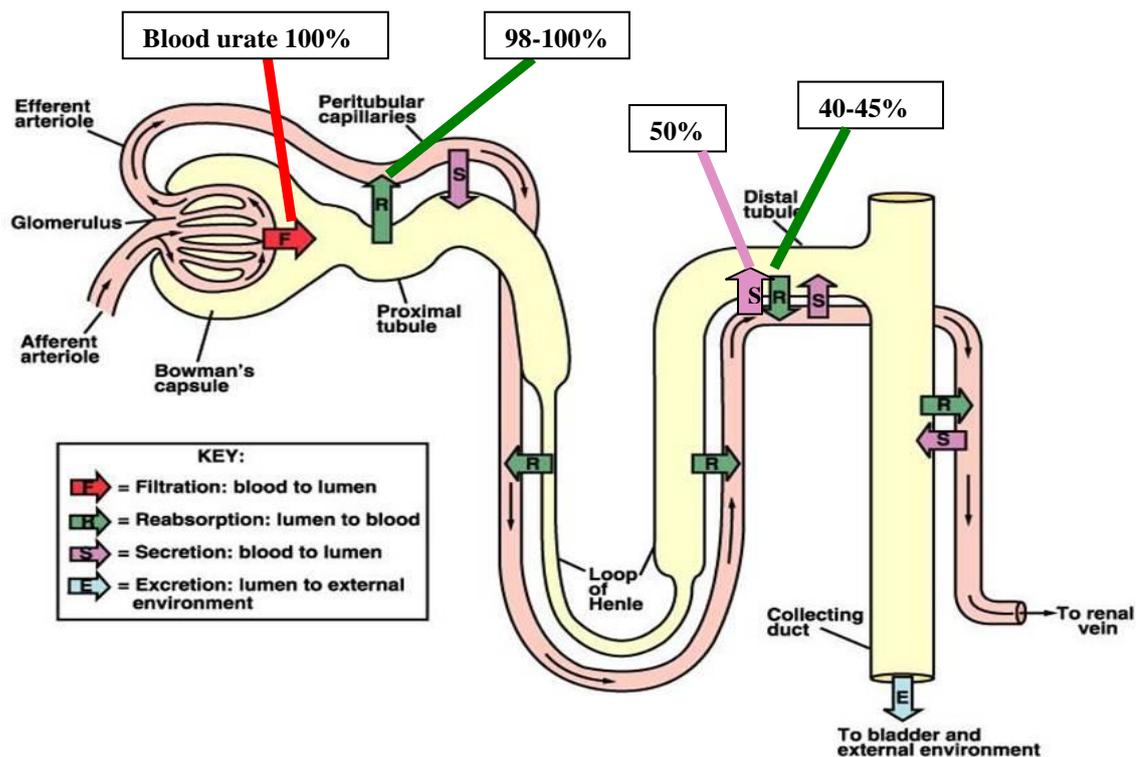


Gambar 2.2 Sintesis dan Eliminasi asam urat (Crowther, 2006 dengan modifikasi)

Sumber sintesis asam urat ada tiga yaitu diet purin, konversi asam urat menjadi nukleotid purin dan sintesis *de novo*. Pada keadaan normal, rata-rata produksi asam urat manusia sekitar 600-800 mg per hari (Hawkins, 2005).

Eliminasi asam urat dapat melalui dua cara, yaitu ginjal dan intestin. Sekitar 70% (atau 2/3) asam urat total harian diekskresikan melalui ginjal dan sisanya melalui intestin setelah mengalami degradasi enzimatis oleh koloni bakteri (Hawkins, 2005; Qazi, 2005).

Pada ginjal, asam urat difiltrasi secara lengkap oleh glomerulus, kemudian 98-100% direabsorpsi pada tubulus proksimal (kemungkinan melalui mekanisme transport aktif dan pasif serta ada hubungannya dengan reabsorpsi natrium) dan 50% disekresi oleh tubulus distal (kemungkinan melalui transport aktif). Reabsorpsi post-sekresi dapat terjadi juga pada tubulus distal sekitar 40-45% (Shibley, 2002; Hawkins, 2005). Proses ini dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Ekskresi asam urat (Shiple, 2002; Wortmann, 2005 dengan modifikasi)

Tabel 2.2 Makanan dan minuman yang mengandung purin (Harris, 1999)

Sumber Purin

Tinggi

Paling baik harus dihindari:

Hati, ginjal, ikan-ikan kecil, sarden, ikan laut, remis, daging babi, ikan cod, tiram, ikan air tawar, haddock, daging sapi, daging rusa, turkey, minuman beralkohol

Sedang

Boleh dimakan kadang-kadang:

Asparagus, daging sapi, ayam, kepiting, daging bebek, ham, lentils, lima beans, mushrooms, lobster, oysters, pork, shrimp, bayam

Rendah

Tidak ada batasan:

Kopi, buah-buahan, roti, gandum, macaroni, keju, telur, produk susu, gula, tomat and dan sayuran hijau

Tabel 2.3 Etiologi Hiperurisemia (Wortmann, 2005)

<i>Overproduction asam urat</i>	<i>Underexcretion asam urat</i>	<i>Kombinasi</i>
Primary idiopathic hyperuricemia	Primary idiopathic hyperuricemia	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase deficiency	Renal insufficiency	Fructose-1-phosphate aldolase deficiency
Phosphoribosylpyrophosphate synthetase overactivity	Polycystic kidney disease	Alcohol
Hemolytic processes	Diabetes insipidus	Shock
Lymphoproliferative disease	Hypertension	
Myeloproliferative disease	Acidosis	
Polycythemia vera	--Lactic acidosis	
Psoriasis (severe)	--Diabetic ketoacidosis	
Paget's disease	Down syndrome	
Rhabdomyolysis	Starvation ketosis	
Exercise	Berylliosis	
Alcohol	Sarcoidosis	
Obesity	Lead intoxication	
Purine-rich diet	Hyperparathyroidism	
	Hypothyroidism	
	Toxemia of pregnancy	
	Barter's syndrome	
	Drug ingestion	
	--Salicylates (less than 2 g per day)	
	--Diuretics	
	--Alcohol	
	--Levodopa-carbidopa (Sinemet)	
	--Ethambutol (Myambutol)	
	--Pyrazinamide	
	--Nicotinic acid (niacin; Nicolar)	
	--Cyclosporine (Sandimmune)	

2.1.2.1 *Overproduction* asam urat

Overproduction asam urat dapat terjadi melalui peningkatan asupan diet purin atau peningkatan pemecahan nukleotid (Wortmann, 2005).

- ◆ Idiopatik
- ◆ Defisiensi HGPRT (*Lesch-Nyhan Syndrome*) : merupakan *inherited X-linked disorder*. HGPRT (*Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*) mengkatalisasi konversi *hypoxanthine* menjadi *inosinic acid*, dimana PRPP sebagai donor fosfatnya. Defisiensi enzim ini menyebabkan akumulasi dari PRPP yang dapat mempercepat biosintesis purin sehingga hasil akhirnya peningkatan produksi asam urat (Gambar 2.1). Selain dapat menjadi gout dan nefrolitiasis asam urat, pasien dapat berkembang menjadi gangguan neurologik seperti *choreoathetosis*, spastisitas, retardasi mental dan *self-mutilation* (Hawkins, 2005; Wortmann, 2005; Crowther 2006).
- ◆ Defisiensi parsial HGPRT (*Kelley-Seegmiller syndrome*) : merupakan kelainan terkait-X juga. Pasien biasanya berkembang menjadi artritis gout pada dekade kedua atau ketiga, memiliki insidensi nefrolitiasis asam urat yang tinggi dan mungkin memiliki defisit neurologik (Qazi, 2005; Wortmann, 2005).
- ◆ Meningkatnya aktivitas *PRPP synthetase* : Jarang terkait-X tetapi terjadi akibat mutasi enzimnya. Pasien berkembang menjadi gout pada usia 15-30 tahun dan memiliki insidensi terbentuknya batu asam urat yang tinggi (Wortmann, 2005).
- ◆ Diet tinggi purin : makan daging, organ-organ dalam seperti ginjal, alkohol dll. Dapat menyebabkan overproduksi asam urat (Tabel 2.2) (Wortmann, 2005).
- ◆ Peningkatan *turnover* asam nukleotid : Hal ini mungkin dapat diamati pada orang dengan anemia hemolitik dan keganasan hematologik seperti limfoma, mieloma atau leukemia (Wortmann, 2005).

2.1.2.2 *Underexcretion* asam urat

Undersecretion asam urat ini merupakan etiologi yang paling banyak menyebabkan hiperurisemia (Tabel 2.3).

- ◆ Idiopatik
- ◆ Insufisiensi renal : Gagal ginjal adalah salah satu penyebab yang paling umum pada hiperurisemia. Pada gagal ginjal kronik, kadar asam urat tidak langsung meningkat sampai kliren kreatininnya turun sampai 20mL/min dan setidaknya ada faktor lain yang berkontribusi pada peningkatan ini. Penurunan kliren urat karena berkompetisi dalam sekresi dengan asam organik. Pada kelainan ginjal tertentu seperti *medullary cystic disease* dan penyakit kronik yang mengarah padanefropati, hiperurisemia umumnya terjadi bahkan pada insufisiensi ginjal yang minimal (Wortmann, 2005).
- ◆ Obat : Diuretik, salisilat dosis kecil, siklosporin, pirazinamid, etambutol, levodopa dan metoksifluran (Hawkins, 2005; Wortmann, 2005).
- ◆ Hipertensi (Wortmann, 2005).
- ◆ Asidosis : laktat asidosis, diabetik ketoasidosis, alkoholik ketoasidosis dan starvasi ketoasidosis (Wortmann, 2005).

2.1.2.3 Kombinasi

- ◆ Alkohol : Etanol meningkatkan produksi asam urat dengan meningkatkan *turnover* dari nukleotid adenin. Alkohol juga menurunkan ekskresi asam urat oleh ginjal karena sebagian menyebabkan produksi asam laktat (Wortmann, 2005).
- ◆ Defisiensi aldolase B (*fructose-1-phosphate aldolase*) : merupakan kelainan turunan yang sering menyebabkan gout (Wortmann, 2005).
- ◆ *Glucose-6-phosphatase deficiency (glycogenesis type I, von Gierke disease)*: merupakan kelainan autosomal resesif yang ditandai dengan gejala peningkatan hipoglikemia dan hepatomegali selama 12 bulan pertama kehidupan. Ciri-ciri lainnya bisa berupa pembesaran ginjal, adenoma hepar, hiperurisemia, hiperlipidemia dan peningkatan laktat (Wortmann, 2005).

2.1.3 Pemeriksaan Penunjang

Secara umum penyebab hiperurisemia dapat ditentukan dengan anamnesa, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang diperlukan. Pada anamnesa terutama ditujukan untuk mendapatkan faktor keturunan dan kelainan atau penyakit lain sebagai penyebab sekunder hiperurisemia. Apakah ada keluarga yang menderita hiperurisemia atau gout. Untuk mencari penyebab hiperurisemia sekunder perlu ditanyakan apakah pasien peminum alkohol, memakan obat-obatan tertentu secara teratur, adanya kelainan darah, kelainan ginjal atau penyakit lainnya. Pemeriksaan fisik untuk mencari kelainan atau penyakit sekunder, terutama menyangkut tanda-tanda anemia atau phletora, pembesaran organ limfoid, keadaan kardiovaskular dan tekanan darah, keadaan dan tanda kelainan ginjal serta kelainan pada sendi. Pemeriksaan penunjang ditujukan untuk mengarahkan dan memastikan penyebab hiperurisemia. Pemeriksaan penunjang yang dikerjakan dipilih berdasarkan perkiraan diagnosis setelah dilakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan yang rutin dikerjakan adalah pemeriksaan darah rutin asam urat, kreatinn darah, pemeriksaan urin rutin, kadar asam urat urin 24 jam, kadar kreatinin urin 24 jam, dan pemeriksaan lainnya. Pemeriksaan enzim dilakukan atas indikasi dari diagnosis (Qazi, 2005; Putra, 2006).

Pemeriksaan kadar asam urat dalam urin 24 jam penting dikerjakan untuk mengetahui penyebab hiperurisemia *overproduction* atau *underexcretion*. Kadar asam urat dalam urin 24 jam di bawah 600mg/hari adalah normal pada orang dewasa yang makan bebas purin selama 3-5 hari sebelum pemeriksaan. Namun sering anjuran makan bebas purin ini tidaklah praktis. Maka pada orang yang makan biasa tanpa pantang purin kadar asam urat urin 24 jam di atas 1000 mg/hari adalah abnormal (*overproduction*), dan kadar 800 s.d 1000 mg/hari adalah borderline (Hawkins, 2005; Putra 2006).

2.2 Gout

2.2.1 Definisi

Gout adalah kumpulan gejala (sindrom) yang disebabkan oleh respons inflamasi akibat peningkatan kadar asam urat dalam darah dan cairan tubuh lainnya termasuk cairan sinovial (Crowther, 2006).

Gout atau artritis pirai merupakan penyakit yang diakibatkan oleh deposisi kristal monosodium urat pada jaringan atau supersaturasi asam urat di dalam cairan ekstraseluler (Tehupeiory, 2006).

2.2.2 Etiologi dan Patofisiologi

Etiologi dan patofisiologi gout berhubungan erat dengan hiperurisemia. Ketika asam urat dalam cairan tubuh mencapai kadar tertentu, akan mengkristal membentuk presipitat yang tidak larut dan akan terdeposit dalam jaringan lunak di seluruh tubuh. Beberapa mekanisme yang mungkin terlibat dalam deposisi monosodium urat adalah:

1. Presipitat monosodium urat pada tubuh bagian perifer, ketika suhu tubuh menurun akan mengurangi kelarutan monosodium urat.
2. Penurunan kadar albumin atau glikosaminoglikan yang dapat menurunkan kelarutan urat.
3. Perubahan kadar ion dan penurunan pH yang merangsang deposisi urat.
4. Trauma yang merangsang presipitasi kristal urat. (Crowther, 2006).

Kristalisasi pada cairan sinovial menyebabkan inflamasi sendi yang akut dan sangat nyeri, keadaan ini disebut artritis gout. Inflamasi merupakan reaksi pertahanan tubuh non spesifik untuk menghindari kerusakan jaringan akibat agen penyebab yaitu monosodium urat pada sendi. Tujuan dari proses inflamasi ini adalah menetralkan dan menghancurkan agen penyebab dan mencegah perluasan ke jaringan yang lain. Mekanisme inflamasi ini belum diketahui pasti namun diduga berhubungan dengan peranan mediator kimia dan seluler yang salah satunya mengaktifkan jalur komplemen (Crowther, 2006; Tehupiory, 2006).

Adanya kristal urat akan merangsang respon inflamasi akut, selama masa ini netrofil dan makrofag keluar dari sirkulasi darah dan mulai memfagosit (mencerna) kristal. Kristal diselubungi dengan IgG yang kemudian berikatan dengan reseptor *crystalizable fragment (Fc)* pada *responding cell*, kemudian merangsang fagositosis dengan pembentukan fagolisosom. Ketika fagolisosom melepaskan IgG dari permukaan kristal akan terbuka ikatan hidrogen yang akan merangsang pemecahan membran dari fagolisosom dan menyebabkan ruptur sel itu sendiri. Bukti terbaru menunjukkan bahwa selubung lipoprotein-E pada kristal akan menghambat fagositosis dan respon seluler (Gambar 2.4). Beberapa mediator inflamasi dilepaskan saat respon kristal-sel, termasuk faktor kemotaktik, enzim lisosom, eikosanoid, prostaglandin E (PGE_2), interleukin (IL-1 dan IL-6), radikal oksigen dan kolagenase. Beberapa mediator merangsang masuknya netrofil, monosit dan limfosit. Pada cairan sendi, kristal urat sebagian bereaksi dengan netrofil, monosit dan limfosit. Kerusakan jaringan mulai terjadi ketika netrofil mengeluarkan isi dari fagolisosom yang akan memperlama inflamasi (Crowther, 2006).

2.2.3 Manifestasi Klinis

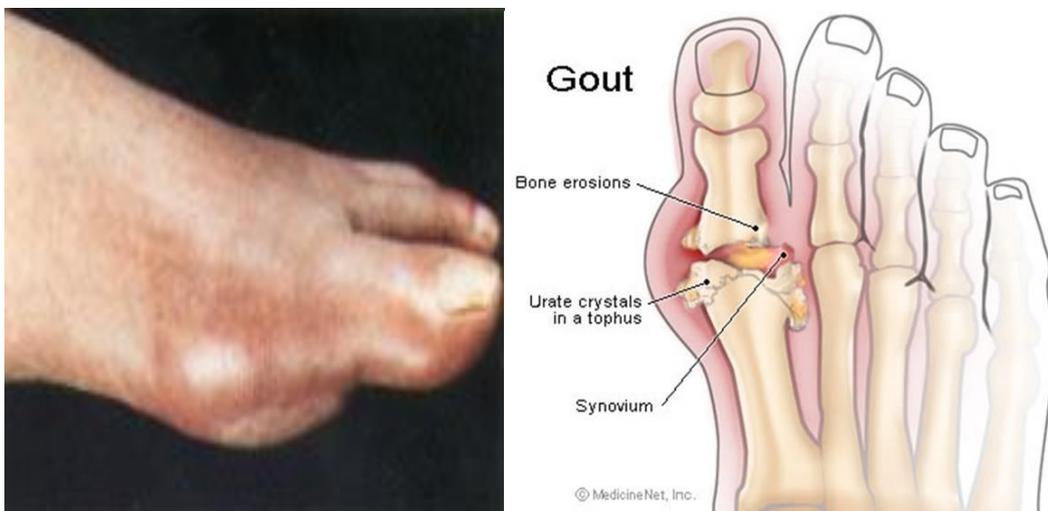
2.2.3.1 Hiperurisemia asimtomatik

Hiperurisemia asimtomatik adalah keadaan dimana kadar asam urat dalam darah tinggi tetapi tidak menimbulkan gejala seperti artritis gout, topi dan nefrolitiasis. Keadaan ini akan tetap ada semasa hidup penderita dan umumnya tidak perlu diterapi secara khusus namun dapat memodifikasi penyebab hiperursemianya (yang didapat bukan karena keturunan, lihat tabel 2.3) (Harris, 1999; Crowther, 2006).

Gambar 2.4 Patogenesis gout (Crowther, 2006)

2.2.3.2 Atritis gout akut

Serangan akut artritis gout ditandai dengan onset cepat dari nyeri hebat, pembengkakan, dan inflamasi (Hawkins, 2005). Pada awalnya, serangan ini hanya mempengaruhi satu sendi saja (monoartikular), paling sering pada sendi metatarsophalangeal (MTP) (*great toe*), tapi apabila proses penyakit berlanjut bisa juga pada lutut, pergelangan kaki, tangan, siku dan pergelangan tangan (Hawkins, 2005; Reginato, 2005). 90% pada pasien gout mengalami serangan pada MTP ini (Gambar 2.5) (Reginato, 2005).



Gambar 2.5 Atritis Gout Akut (Harris, 1999)

Serangan ini dapat sembuh beberapa hari sampai beberapa minggu, bila tidak diobati akan menjadi rekuren yang multipel, interval antar serangan singkat dan dapat hilang dalam beberapa jam atau hari (Tehupeiory, 2006). Faktor pencetus serangan akut antara lain berupa trauma lokal, diet tinggi purin, kelelahan fisik, stres, tindakan operasi, pemakaian obat diuretik atau penuunan dan peningkatan asam urat (Hawkins, 2005; Tehupeiory, 2006).

2.2.3.3 Gout interkritisal

Stadium ini merupakan kelanjutan stadium akut dimana terjadi periode interkritisal asimtomatik. Walaupun secara klinik tidak didapatkan tanda-tanda

radang akut, namun pada aspirasi sendi ditemukan kristal urat. Hal ini menunjukkan bahwa proses inflamasi terus berlanjut, walaupun tanpa ada keluhan. Keadaan ini dapat terjadi satu atau beberapa kali pertahun, atau dapat 10 tahun tanpa ada serangan akut. Apabila tanpa penanganan yang baik dan pengaturan asam urat yang tidak benar, maka dapat timbul serangan akut yang lebih sering, mengenai beberapa sendi dan biasanya lebih berat, kemudian dapat berlanjut menjadi stadium kronis (menahun) dengan pembentukan tofi (Tehupeiory, 2006).

2.2.3.4 Chronic tophaceous gout



Gambar 2.6 Tofi pada cuping telinga

Stadium ini terjadi umumnya pada pasien yang mengobati sendiri (*self medication*) sehingga dalam waktu lama tidak berobat secara teratur pada dokter. Arthritis gout kronik ini biasanya disertai tofi (deposit asam urat pada jaringan, misalnya pada kartilage) yang banyak dan terdapat pada banyak sendi (poliartikular). Tofi ini sering pecah dan sulit sembuh dengan obat, yang kadang-kadang dapat timbul infeksi sekunder. Pada tofus yang besar dapat dilakukan ekstirpasi, namun hasilnya kurang memuaskan. Lokalisasi tofi paling sering pada cuping telinga, MTP-1, olekranon, tendon Achilles dan jari tangan

(Gambar 2.6). Pada stadium ini kadang-kadang disertai nefrolitiasis asam urat dan nefropati (Hawkins, 2005; Tehupeiory, 2006).

2.2.4 Diagnosis (Tehupeiory, 2006)

Dengan menemukan kristal urat dalam tofi merupakan diagnosis spesifik untuk gout (Gambar 2.7). Akan tetapi tidak semua pasien mempunyai tofi, sehingga tes diagnostik kurang spesifik. Oleh karena itu kombinasi dari penemuan-penemuan di bawah ini dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis:

- ◆ Riwayat inflamasi artritis monoartikuler khusus pada sendi MTP-1;
- ◆ Diikuti oleh stadium interkritik dimana bebas simptom
- ◆ Resolusi sinovitis yang cepat dengan pengobatan kolkisisn
- ◆ Hiperurisemia



Gambar 2.7 Kristal monosodium urat pad tofus, diamati dengan *polarized light microscopy*.

2.3 Pencegahan Gout

Pencegahan penyakit gout sama penting dengan pengobatannya. Pencegahan gout dapat ditempuh dengan cara :

1. Mengatur intake cairan yang adekuat.
2. Pengurangan berat badan (pada pasien obesitas).
3. Perubahan pola makan dengan mengurangi konsumsi makanan tinggi purin.
4. Mengurangi konsumsi alkohol. .(Ruddy, 2000;Koopman, 2003)

Mengatur intake cairan adekuat dapat mencegah munculnya penyakit gout. Intake cairan yang adekuat mampu mengurangi resiko terbentuknya batu ginjal pada pasien hiperurisemia. Pengurangan berat badan mampu menurunkan resiko serangan gout rekuren. Hal ini dapat ditempuh dengan cara mengurangi konsumsi makanan berkalori tinggi , dikombinasikan dengan program latihan aerobik secara regular.(Ruddy, 2000;Koopman, 2003)

Perubahan pola makan dengan membatasi pengkonsumsian makanan dengan kandungan purin tinggi mampu mengurangi kadar asam urat dalam darah. Contoh makanan tinggi purin seperti kerang, daging, liver, otak, ginjal, gandum. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa konsumsi daging dan seafood meningkatkan resiko serangan gout akut, sedangkan produk hasil olahan susu mengurangi resiko tersebut. .(Ruddy, 2000;Koopman, 2003)

Ada beberapa persyaratan terapi diet pada penderita gout yang harus dipenuhi (Persagi, 1991), diantaranya :

1. rendah purin, dalam keadaan normal, kadar purin makanan dapat mencapai 600-1000mg / hari, sedangkan dalam diet rendah purin, dianjurkan untuk mengkonsumsi 120-150mg purin/hari
2. cukup kalori, protein, mineral, dan vitamin
3. tinggi karbohidrat untuk membantu pengeluaran asam urat

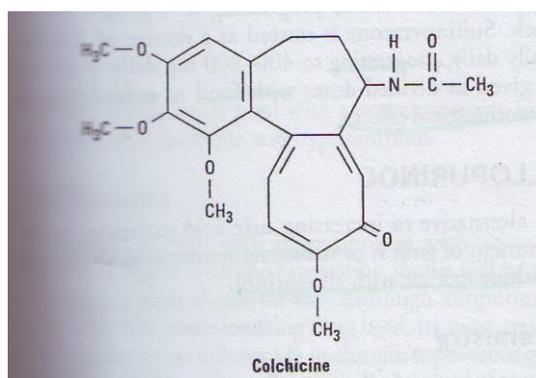
4. kandungan lemak sedang karena lemak cenderung mengambat pengeluaran asam urat, serat
5. mengandung banyak cairan untuk membantu mengeluarkan asam urat.

Total konsumsi alkohol sangat berkaitan dengan peningkatan resiko penyakit gout. Alkohol mempunyai efek diuretik yang mampu berkontribusi untuk memacu terjadinya dehidrasi sehingga memperlambat ekskresi asam urat melalui ginjal dan menyebabkan prsipitasi kristal urat. Di samping itu, alkohol juga mempengaruhi metabolisme asam urat dan mampu menyebabkan hiperurisemia. (Ruddy, 2000;Koopman, 2003)

2.4 Aspek-aspek Farmakologis Obat-obat yang Digunakan Pada Terapi Gout

2.4.1 Kolkisin

Kolkisin merupakan alkaloid yang diisolasi dari *Colchicum autumnale*. Digunakan untuk terapi serangan gout akut dan terapi profilaksis. Kolkisin mampu mengurangi frekuensi serangan gout akut, mengurangi inflamasi dan nyeri (Mycek, 2000). Berikut gambaran struktur kimiawinya :



(Wagner,2004)

Gambar 2.8 Struktur kimiawi kolkisin

Mekanisme kerja

Kolkisin berikatan dengan protein intraseluler tubulin, lalu mencegah polimerisasinya menjadi mikrotubul. Proses tersebut mengakibatkan terganggunya fungsi seluler granulosit. Terjadi penurunan kemampuan mobilisasi dan fagositosis granulosit. Kolkisin mampu menghambat pembelahan sel dengan berikatan dengan spindle mitotik dan juga mampu menghambat sintesis dan pelepasan leukotrien B₄.(Insel, 1992;Wagner, 2004)

Farmakokinetik

Kolkisin dapat dimasukkan per oral maupun intravena. Ketika dimasukkan per oral, akan diabsorpsi dengan cepat dari saluran pencernaan, lalu mencapai puncak kadar plasmanya tercapai dalam waktu 2jam. Kolkisin diekskresikan melalui faeces dan urine. (Wagner, 2004)

Penggunaan Terapi

Aktivitas antiinflamasi dari kolkisin relatif spesifik terhadap gout. Kolkisin mempunyai efikasi yang jarang pada terapi arthritis jenis lain. tiMampu menghilangkan nyeri pada gout akut dalam waktu 12 jam. Meskipun kolkisin lebih spesifik sebagai terapi gout dibandingkan dengan obat golongan NSAIDs, obat lain (contoh :indometasin) menjadi lebih superior dalam terapi gout akut, disebabkan karena adanya efek samping yang cukup mengganggu. Kolkisin juga digunakan sebagai terapi profilaksis episode arthritis gout yang rekuren. Selain itu, kolkisin digunakan untuk mencegah serangan demam Mediterania akut dan mempunyai sedikit efek keuntungan dalam terapi arthritis sarkoid dan sirosis hepatis. .(Insel, 1992;Wagner, 2004)

Interaksi Obat

Mampu meningkatkan toksisitas obat simpatomimetik dan efek depresan SSP (Susunan Saraf Pusat). (Qazi, 2006)

Efek Samping

Beberapa efek samping kolkisin diakibatkan oleh kemampuannya menghambat polimerisasi tubulin dan pembelahan sel. Kolkisin sering menyebabkan diare, mual, muntah dan nyeri abdomen. Penggunaan secara kronis menyebabkan myopathy, agranulositosis, anemia aplastik, neuritis perifer dan alopesia. (Wagner, 2004)

Intoksikasi akut setelah memakan alkaloid kolkisin dalam jumlah besar (non- terapeutik) ditandai dengan nyeri dan sensasi rasa terbakar pada tenggorokan, diare berdarah, syok, hematuria dan oligouria. Juga dilaporkan terjadinya depresi SSP *ascending* yang dapat diterapi secara suportif. (Wagner, 2004)

Kontraindikasi

Riwayat hipersensitifitas, koma hepatic, anuria, keadaan depletion elektrolit berat mempunyai penyakit kardiovaskulet dan ginjal. Sebaiknya obat ini tidak diberikan pada ibu yang sedang hamil. (Wagner, 2004)

Regimen Dosis

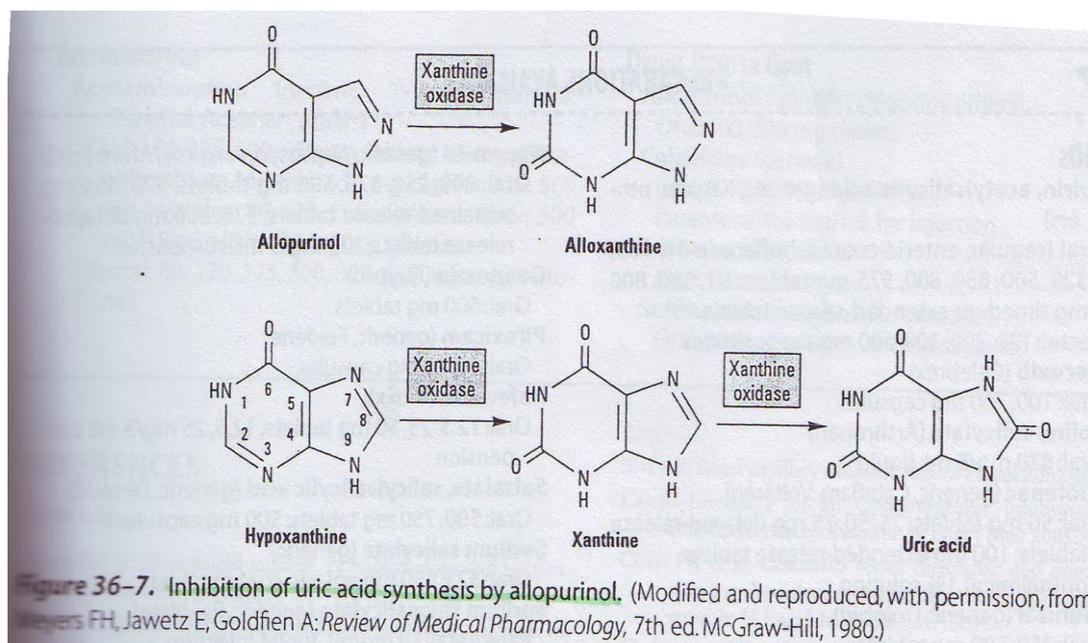
Dosis profilaksis kolkisin adalah 0,6mg 1-3 kali sehari. Untuk menghilangkan nyeri serangan gout akut, dosis yang diperlukan 0,6-1,2mg diikuti oleh 0,6mg setiap 2jam sampai nyeri hilang, atau timbul mual dan diare. Dosis total dapat diberikan secara intravena jika perlu, pemberiannya harus terus dipantau jangan sampai melewati batas maksimumnya yaitu 6mg. (Harris, 1999; Wagner, 2004)

2.4.2 Allopurinol (Zyloprim)

Allopurinol diperkenalkan oleh Hitchings dan Elion. Pada mulanya, allopurinol dibuat sebagai obat antineoplastik. Dalam perkembangannya, allopurinol mempunyai kemampuan antimetabolisme yang rendah untuk mengobati kanker, namun ternyata justru allopurinol ini mampu menjadi substrat dan inhibitor bagi enzim xanthin oksidase. (Ellion, 1978)

Mekanisme kerja

Allopurinol merupakan obat yang efektif untuk terapi hiperurikemia primer maupun hiperurikemia sekunder yang diakibatkan kelainan hematologis maupun terapi antineoplastik. Allopurinol menghambat tahap terminal dari biosintesis asam urat. Sejak produksi asam urat berlebih memberikan kontribusi pada sebagian besar pasien gout, allopurinol mampu memberi pendekatan rasional dalam terapi. (Insel, 1992). Allopurinol merupakan analog purin yang mampu mengurangi produksi asam urat dengan menghambat secara kompetitif dua tahap terakhir proses biosintesis asam urat yang dikatalisasi oleh enzim xanthine oksidase (Mycek, 2000). Berikut gambaran struktur kimiawinya :



Gambar 2.9 Penghambatan sintesis asam urat oleh allopurinol

Diet purin sebetulnya bukan merupakan sumber utama asam urat. Sumber utamanya adalah hasil degradasi asam nukleat yang diubah menjadi hipoxantin atau xantin yang mengalami pengoksidasian menjadi asam urat. Allopurinol merupakan analog (isomer) hipoxantin, keduanya mampu menjadi substrat enzim xantin oksidase. Begitu juga dengan metabolit allopurinol yaitu alloxanthin (oxypurinol). Ketika tahap ini dihambat, terjadi penurunan kadar urat dalam plasma dan penurunan penyimpanan urat disertai peningkatan kadar xantin dan hipoxantin yang lebih terlarut dalam plasma.

Farmakokinetik

Allopurinol dapat diabsorpsi sekitar 80% setelah pemberian per oral. Allopurinol dimetabolisme oleh enzim xantin oksidase. Metabolit yang dihasilkan, oxypurinol juga mempunyai kemampuan untuk menghambat enzim xantin oksidase. Sehingga, pemberian terapi allopurinol mempunyai DOA (Duration of Action) yang cukup panjang dan cukup diberikan sekali dalam sehari. (Wagner, 2004)

Penggunaan Terapi

Terapi gout dengan allopurinol seperti halnya obat urikosurik, diawali dengan harapan bahwa terapi ini akan berlangsung sementara, tidak seumur hidup. Meskipun allopurinol merupakan pilihan pertama obat penurun kadar urat, terdapat urutan indikasi penggunaannya secara rasional sebagai berikut :

1. Pada kasus gout kronis bertopi.
2. Pada pasien gout yang kadar asam urat dalam urin 24 jamnya mencapai 600-700mg (dengan diet bebas purin)
3. Pada pasien dengan reaksi hipersensitifitas terhadap probenecid dan sulfinpirazon.
4. Untuk terapi batu ginjal rekuren.

5. Pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal.
6. Pada pasien dengan kadar urat dalam serum yang sangat tinggi. Dalam terapi, kita harus dapat menurunkan kadar urat dalam serum hingga mencapai angka kurang dari 6,5mg/dl.

Disamping penggunaannya dalam gout, allopurinol juga digunakan sebagai antiprotozoa dan diindikasikan untuk mencegah urikosuria masiv yang dapat menimbulkan efek pembentukan batu ginjal. (Wagner, 2004)

Interaksi Obat

Kemoterapeutik (antikanker) mercaptopurin yang diberikan bersamaan dengan allopurinol, dosisnya harus dikurangi sekitar 75%. Allopurinol juga mampu meningkatkan efek siklofosamid dan azathioprine. Allopurinol menghambat metabolisme probenecid, oral antikoagulan dan dapat meningkatkan konsentrasi Fe pada liver. Keamanan penggunaannya pada anak dan wanita hamil belum diteliti. (Mycek,2000;Wagner, 2004)

Efek Samping

Serangan gout akut dapat terjadi pada terapi awal menggunakan allopurinol. Untuk mencegah terjadinya serangan akut ini, kolkisin ataupun indometasin harus diberikan pada periode awal terapi dengan menggunakan allopurinol. Kecuali, jika allopurinol diberikan bersama-sama dengan probenecid maupun sulfinpirazon. (Mycek,2000;Wagner, 2004)

Intoleransi gastrointestinal dapat terjadi, seperti mual, muntah dan diare. Reaksi hipersensitivitas seperti kemerahan pada kulit adalah gejala yang sering dan muncul pada sekitar 3% pengguna allopurinol. Terdapat neuritis perifer, vaskulitis nekrotik, depresi sumsum tulang, dan juga anemia aplastik. Pada kasus yang sangat jarang, allopurinol dapat berikatan dengan lensa mata dan menyebabkan katarak. (Mycek,2000;Wagner, 2004)

Regimen Dosis

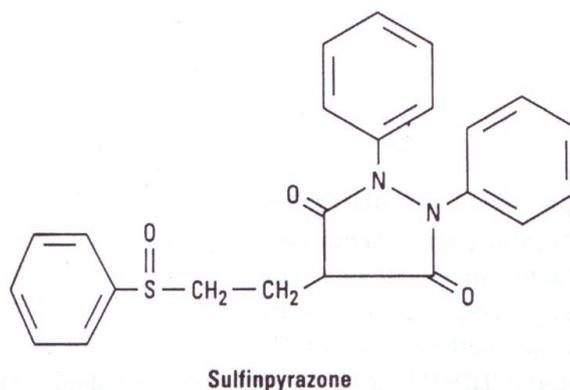
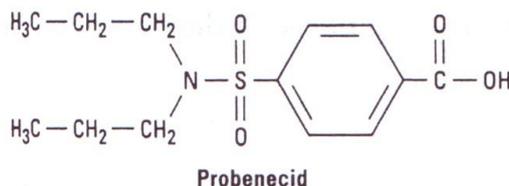
Dosis awal allopurinol adalah 100mg per hari. Bisa diingkatkan sampai 300mg per hari, tergantung kadar asam urat dalam serum. Kolkisin atau NSAIDs sebaiknya diberikan pada minggu-minggu awal pemberian allopurinol untuk mencegah serangan gout akut yang terkadang dapat terjadi. (Wagner, 2004)

2.4.3 Obat-obat Urikosurik

Probenecid dan *sulfinpyrazone* adalah obat urikosurik yang dipakai untuk mengurangi timbunan urat tubuh pada pasien dengan pirai tofus atau pada mereka dengan serangan pirai yang terus meningkat. (Wagner, 2004)

Susunan kimia

Obat-obat urikosurik adalah asam organik dan dengan demikian bekerja pada tempat pengangkutan anionik dari tubulus ginjal. *Sulfinpyrazone* adalah metabolik dari analog *phenylbutasone*.



Gambar. 2.10 Struktur Kimia Probenecid dan Sulfinpyrazone (Wagner, 2004)

Farmakokinetik

Probenecid diserap kembali seluruhnya oleh tubulus ginjal dan dimetabolisme dengan sangat lambat. *Sulfinpyrazone* diekresikan dengan cepat oleh ginjal. Sekalipun demikian, durasi efeknya setelah pemakaian oral hampir sama panjangnya seperti durasi *probenecid*. (Wagner, 2004)

Farmakodinamik

Asam urat difiltrasi dengan bebas pada glomerulus. Seperti banyak asam lemah lainnya, ia juga diserap kembali dan disekresi dibagian tengah dari tubulus proksimal. Obat-obat urikosurik yaitu *probenecid* dan *sulfinpyrazone* mempengaruhi tempat-tempat pengangkutan aktif ini sehingga reabsorpsi bersih dari asam urat dalam tubulus proksimal dikurangi. Karena ekskresi asam urat meningkat maka timbunan uratpun menurun. Dengan bertambahnya ekresi asam urat maka predisposisi pembentukan batu ginjal lebih besar sehingga volume urin harus dipertahankan pada tingkat tinggi dan paling tidak pada awal pengobatan pH urin dipertahankan diatas 6,0 dengan pemberian alkali. (Wagner, 2004)

Indikasi

Terapi urikosurik harus dimulai jika terjadi beberapa serangan artritis pirai akut, bilamana bukti tofus tampak, atau bilamana kadar plasma asam urat pada pasien dengan pirai begitu tinggi sehingga kerusakan jaringan hampir tidak bisa dihindari. Terapi sebaiknya tidak dimulai sebelum 2-3 minggu sesudah serangan akut. (Wagner, 2004)

Efek-efek yang tidak diinginkan

Efak-efak yang tidak diinginkan tidak memberi dasar untuk menyukai suatu agen urikosurik atau yang lainnya saja. Kedua asam organik ini menyebabkan iritasi gastrointestinal, tetapi *sulfinpyrazone* lebih aktif dalam hal ini. *Probenecid* lebih mungkin menyebabkan dermatitis alergika, tetapi ruam bias nampak sesudah

penggunaan salah satu dari keduanya. Sindrom nefrotik telah terjadi akibat pemakaian *probenesid*. *Sulfinpyrazone* dan *probenecid* sekalipun jarang bisa menyebabkan anemia aplastik. (Wagner, 2004)

Kontraindikasi dan kewaspadaan

Sangat penting sekali untuk mempertahankan volume air seni yang besar untuk mengurangi pembentukan batu. (Wagner, 2004)

Dosis

Probenecid biasanya dimulai pada dosis 0,5 mg secara oral setiap hari dalam dosis terbagi, meningkat sampai 1 gram sehari setelah satu minggu *Sulfinpyrazone*. dimulai pada dosis oral 200 mg sehari, meningkat sampai 400-800 mgsehari. Harus diberikan dalam dosis terbagi bersama makanan untuk mengurangi efak gastrointestinal yang tidak diinginkan. (Wagner, 2004)

2.4.4 Anti Inflamasi Non Steroid

Selain menghambat sintesis prostaglandin, AINS juga menghambat fagositosis kristal urat. Sejumlah AINS yang lebih baru juga telah digunakan dan secara sukses berhasil pada episode akut. Semua AINS lain kecuali aspirin, salisilat dan tolmetin telah berhasil baik dalam mengobati episode pirai akut. (Wagner, 2004)

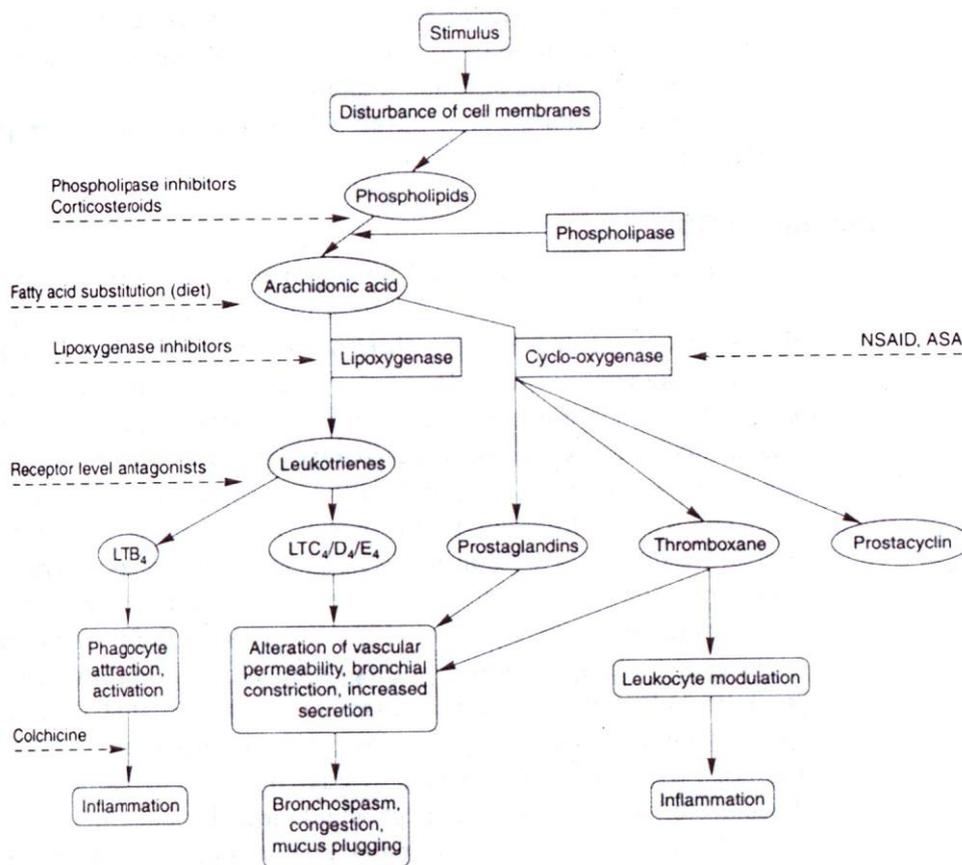
Farmakokinetik

AINS dikelompokkan dalam berbagai kelompok kimiawi. Keanekaragaman kimiawi ini memberi sebuah rentang karakteristik farmakokinetik yang luas. Sekalipun ada banyak perbedaan dalam kinetika AINS, mereka mempunyai beberapa karakteristik umum yang sama. Semua kecuali satu dari AINS adalah asam organik lemak. Perkecualian tersebut adalah *nabumetone*, merupakan suatu produk keton yang dimetabolisme menjadi obat aktif yang asam. Sebagian besar dari obat-obat ini diserap dengan baik, dan makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas mereka secara substansial. Sebagian besar dari obat AINS sangat dimetabolisme. (Wagner, 2004)

Sekalipun ekskresi ginjal adalah rute yang paling penting untuk eliminasi terakhir, hampir semuanya melalui berbagai tingkat empedu dan penyerapan kembali (sirkulasi enterohepatik). Kenyataannya tingkat iritasi saluran cerna bagian bawah berkorelasi dengan jumlah sirkulasi enterohepatik. Sebagian besar dari AINS berikatan protein tinggi ($\geq 98\%$), biasanya dengan albumin. Semua AINS didapatkan dalam cairan sinovial setelah pemberian berulang kali. (Wagner, 2004)

Farmakodinamik

Aktivitas anti inflamasi dari AINS terutama diperantarai melalui hambatan biosintesis prostaglandin. AINS memiliki kemampuan untuk menekan tanda-tanda dan gejala inflamasi. Obat-obat ini mempunyai efek antipiretik dan analgesik, tetapi sifat-sifat antiinflamasi merekalah yang membuat mereka paling baik dalam menangani gangguan-gangguan dengan rasa sakit yang dihubungkan dengan intensitas proses inflamasi. (Wagner, 2004) AINS bekerja menghambat aktivitas Siklooksigenase sehingga mengurangi pembentukan prostaglandin yang memodulasi beberapa aspek inflamasi. (Mycek, 2000))



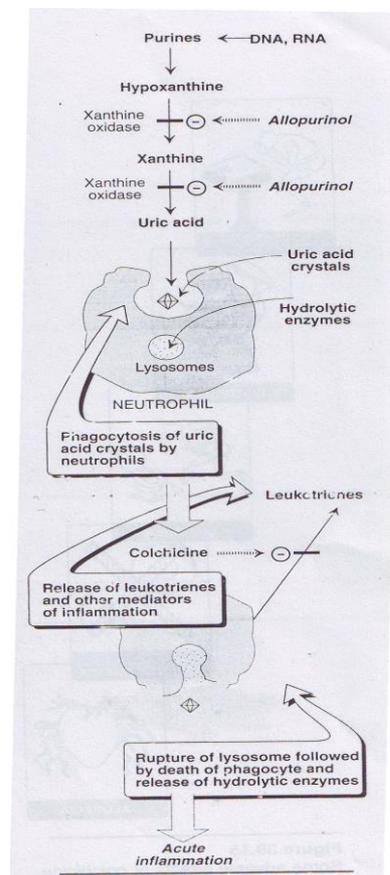
Gambar 2.11 Skema dari Mediator-Mediator yang Berasal dari Asam Arakhidonat dan Intervensi Farmakologi (Wagner, 2004)

2.5 Terapi Gout

Secara umum, pengobatan gout mempunyai tujuan untuk meredakan serangan gout akut, mencegah terjadinya episode gout rekuren, melisiskan kristal urat dan juga mencegah komplikasi deposit kronis kristal urat pada persendian, ginjal dan jaringan lainnya. (Mycek, 2000; Hawkins, 2005) Strategi terapi gout terbanyak melibatkan penurunan kadar asam urat di bawah titik saturasi sehingga mencegah terbentuknya deposit kristal urat. Hal tersebut dapat tercapai dengan jalan (gb.2):

1. menghambat sintesis asam urat melalui allopurinol
2. meningkatkan ekskresi asam urat dengan probenecid atau sulfinpyrazone
3. menghambat masuknya leukosit terhadap persendian yang mengandung kristal urat melalui kolkisin

4. mengurangi nyeri dan inflamasi melalui penggunaan kortikosteroid, NSAIDs (*Non-Steroid Anti Inflammation Drugs*)- terkecuali aspirin -, analgesik (Mycek,2000)



Gambar. 2. 12 Intervensi farmakologi pada gout

Terdapat perbedaan penatalaksanaan terapi gout, tergantung kepada manifestasi klinis gout yang muncul.

2.5.1 Terapi Hiperurisemia Asimtomatis

Ketika seseorang teridentifikasi mengalami hiperurisemia, faktor-faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar asam urat sebaiknya terus dikontrol, seperti keadaan obesitas, hiperkolesterolemia, pengonsumsi alkohol maupun makanan tinggi purin. (Harris, 1999). Banyak pertanyaan mengenai keadaan hiperurisemia asimtomatis apakah juga merupakan indikasi untuk pemberian obat atau tidak. Hal yang perlu diwaspadai pada keadaan hiperurisemia adalah adanya

kemungkinan munculnya serangan gout akut, nefrolitiasis dan juga nefropati akibat deposit kronis kristal urat. (Hawkins, 2005)

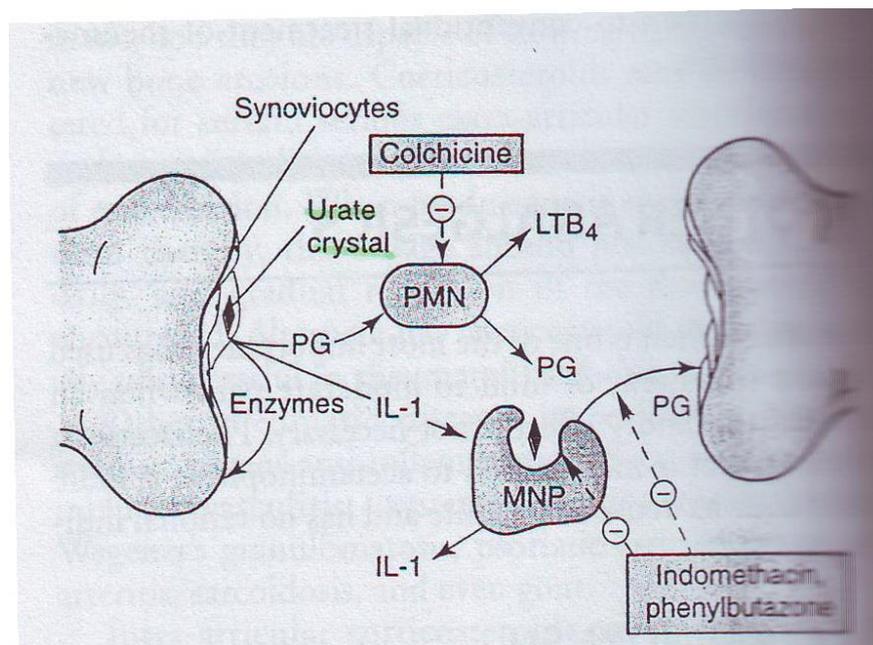
Munculnya serangan gout akut dan nefrolitiasis pada keadaan hiperurisemia asimtomatis dapat dicegah dengan mengontrol pola makan, mengurangi konsumsi alkohol, mengurangi obesitas dan intake cairan adekuat. (Harris, 1999). Pencegahan nefropati akibat deposit kronis kristal urat menjadi indikasi kuat pentingnya pemberian terapi obat. Namun, ternyata berdasarkan data-data yang ada, nefropati gout sangat jarang terjadi pada keadaan klinis hiperurisemia tanpa gout (asimtomatis). Fakta yang ada juga menunjukkan adanya peningkatan kadar asam urat berpengaruh sangat lemah terhadap munculnya penyakit ginjal. Penyebab penyakit ginjal terbesar adalah hipertensi dan atherosklerosis. (Hawkins, 2005)

Dapat disimpulkan bahwa pada keadaan hiperurisemia simptomatis tidak direkomendasikan terapi pengobatan. (Harris, 1999; Hawkins, 2005; Qazi, 2006). Hal tersebut belum dipandang perlu karena komplikasi yang mungkin terjadi dari keadaan hiperurisemia asimtomatis dapat dicegah dengan pengontrolan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap peningkatan kadar asam urat, seperti keadaan obesitas, hiperkolesterolemia, pengkonsumsian alkohol maupun makanan tinggi purin. (Harris, 1999)

2.5.2 Terapi Gout Akut

Serangan gout akut terjadi akibat terjadinya reaksi inflamasi terhadap kristal sodium urat yang terdapat pada jaringan sendi. Respon inflamasi yang terjadi melibatkan infiltrasi local dari granulosit yang memfagosit kristal urat. Produksi laktat dalam jumlah yang tinggi pada jaringan sinovial mampu menurunkan pH yang pada akhirnya memperberat deposit asam urat. (Insel, 1992)

Terapi serangan arthritis gout akut diberikan berdasarkan pemahaman terhadap tahapan patofisiologis yang terjadi pada penyakit gout. (gb.2)



Gb 2.13 Intervensi obat kolkisin dan NSAIDs (Wagner, 2004)

Pada awalnya, kristal urat difagositosis oleh sinoviosit yang mampu melepaskan prostaglandin, enzim lisosom dan interleukin-1. Karena tertarik oleh mediator-mediator kemotaktik tersebut, leukosit polimorfonuklear bermigrasi ke dalam ruang persendian dan memperkuat reaksi inflamasi yang terjadi. Pada fase selanjutnya dari serangan akut, terjadi peningkatan jumlah fagosit mononuclear (makrofag) yang mampu memfagosit kristal urat dan melepaskan mediator kimia dalam jumlah yang lebih banyak. Berdasarkan tahapan patofisiologisnya, obat yang paling efektif untuk terapi kristal urat akut yang diinduksi oleh reaksi inflamasi adalah obat yang menekan fase-fase yang berbeda pada aktivasi leukosit. (Wagner, 2004)

Terdapat 4 golongan obat yang dapat digunakan sebagai terapi serangan gout akut yaitu NSAIDs, kolkisin, kortikosteroid dan analgesic. (Harris, 1999)

Tabel 2.4 Terapi Gout Akut

Obat	Dosis
NSAIDs (terpilih)	
Indometasin (Indocin)	25 – 50 mg 4 x sehari
Naproxen (Naprosin)	500 mg 2 x sehari
Ibuprofen(Motrin)	800 mg 4 x sehari
Sulindak (Klinoril)	200 mg 2 x sehari
Ketoprofen(Orudis)	75 mg 4 x sehari
Kolkisin	0,5 – 0,6 mg per oral setiap jam sampai mereda, atau efek samping muncul atau sampai dosis maksimum 6 mg tercapai
Kortikosteroid	
Oral	Prednison, 0,5 mg per kg pada hari I, <i>tapering off</i> 5mg setiap hari sesudahnya
Intramuskular	Triamnisolon asetonid (Kenalog), 60mg I.M, diulang 24 am jika perlu
Intra-artikular	Sendi besar : 10 -40mg Sendi kecil : 5 – 20mg
ACTH (rawat)	40 – 80 IU I.M diulang setiap 8 jam seperlunya

NSAIDs = Non-Steroid Anti Inflammation Drugs ; ACTH = Adrenocorticotropic hormone; I.M = intramuskular

(Harris, 1999)

NSAIDs merupakan terapi terpilih untuk pengobatan pasien tanpa komplikasi. indometasin (Indosin) merupakan NSAID pilihan pertama yang digunakan sebagai terapi gout. NSAIDs yang lain : ibuprofen (Motrin), naproxen(Naprosyn), sulindak(klinoril), piroxikam (Feldene) dan ketoprofen (Orudis) juga efektif dalam mengobati gout akut.(Wallace,1988). Dosis maksimum harus diberikan segera setelah munculnya gejala atau saat diagnosis dan dilanjutkan selama 24 jam setelah resolusi komplit dari serangan akut, turunkan dosis secara cepat dalam waktu 2 samapi 3 hari.(Harris, 1999)

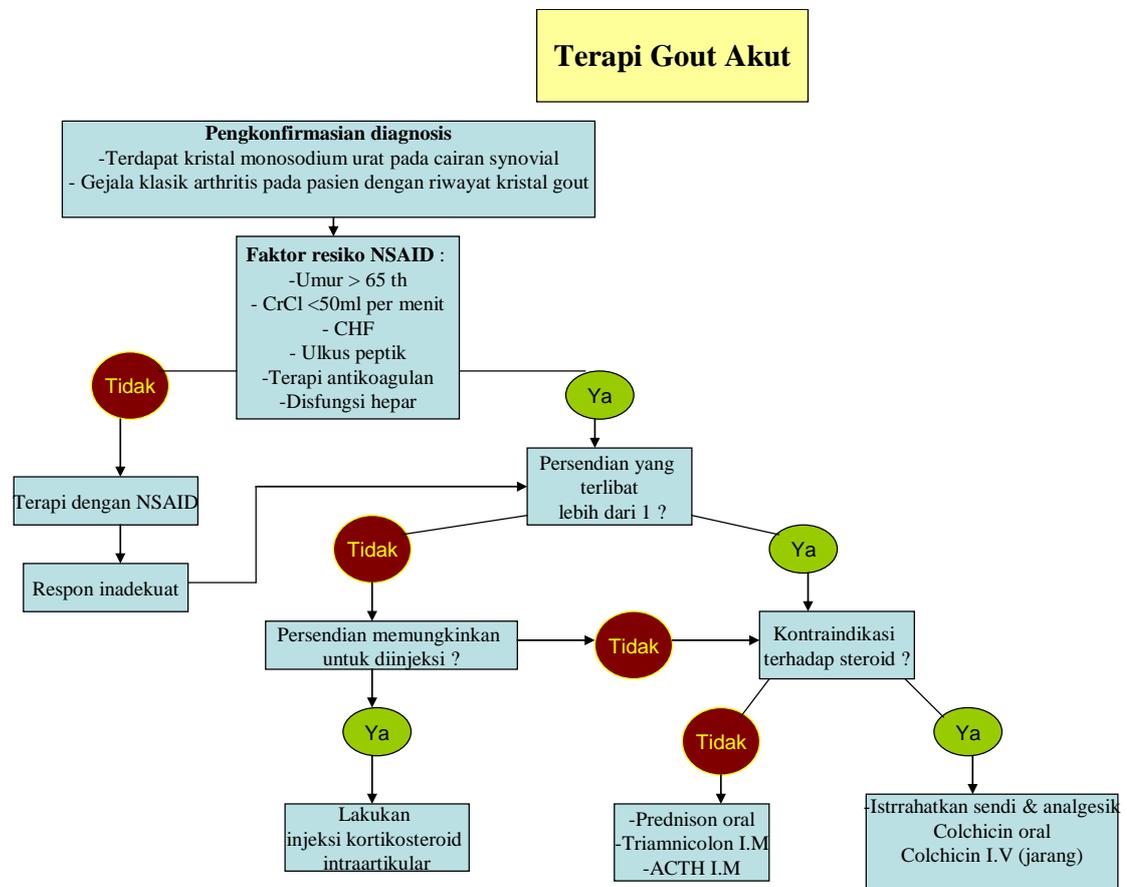
Yang paling menentukan keberhasilan pengobatan bukanlah obat NSAIDs mana yang dipilih, namun lebih kepada seberapa cepat terapi NSAIDs diberikan. Lebih dari 90% pasien, mengalami resolusi komplit serangan dalam waktu 5-8 hari

terapi.(Agudelo,1989). Sayangnya, penggunaan NSAIDs dibatasi oleh efek samping yang ditimbulkannya. Terapi dengan NSAIDs harus dicegah pada pasien dengan ulkus peptic, klirens kreatinin rendah, penyakit liver, *poorly compensated CHF* dan pada pasien yang sedang menjalani terapi antikoagulan.(Allison,1992;Sandler,1991). Efek samping NSAIDs juga harus diwaspadai pada pasien usia tua. (>65th).(Dieppe,1991)

Kolkisin, salah satu obat gout paling tua, cukup efektif sebagai terapi penyakit ini. Walaupun demikian, 80% pasien mengalami efek samping gastrointestinal, seperti mual, muntah dan diare pada dosis terapi.(Wallace,1988). Terlebih lagi, kolkisin kurang efektif jika diberikan sebagai terapi pada serangan gout akut yang sudah bertahan beberapa hari. Kolkisin secara intravena dapat dilakukan, namun mempunyai rasio toksisitas-terapi yang sempit. Sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan ginjal dan hepar, klirens kreatinin yang kurang dari 10ml per menit (0,17ml per detik), atau pada pasien dengan obstruksi biliaris ekstrahepatik ataupun pada pasien yang sudah mendapat terapi kolkisin oral. Terapi kolkisin intravena yang tidak tepat menyebabkan supresi sumsum tulang, gagal ginjal, DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), nekrosis jaringan akibat ekstrasvasasi ekstravaskuler dan kematian. (Harris, 1999)

Toksisitas sistemik yang berkaitan dengan pemberian kolkisin intravena telah dilaporkan.(Wallace, 1998). Oleh sebab itu, penggunaan kolkisin intravena sebisa mungkin dihindarkan, pengobatan menggunakan analgesik maupun kortikosteroid lebih diutamakan. Bagaimanapun, jika kolkisin intravena digunakan, dosis awal adalah 1mg sampai 2mg dalam 20ml normal saline, infus obat dijalankan selama 1 jam. Dosis di bawah 1mg dapat diberikan 6 jam kemudian jika pasien belum merasakan ada perbaikan. Sekali kolkisin intravena digunakan, maka kolkisin per oral harus dihentikan dan tidak ada penambahan kolkisin selama 1 minggu. Sebab, kolkisin merupakan obat yang mempunyai laju ekskresi lambat. (Harris, 1999)

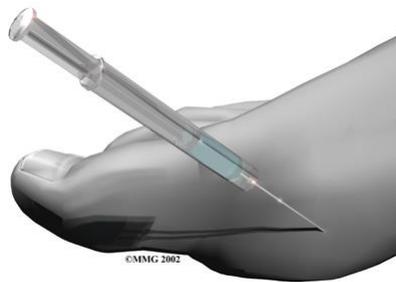
Berikut algoritma terapi gout akut :



(Harris, 1999; Hawkins, 2005)

Gb. 2. 14 Algoritma Terapi Gout Akut

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) juga dapat digunakan sebagai terapi gout akut. Dosis 40 IU diberikan secara intramuskuler dan diulangi setiap 8 jam sampai 24 jam, sesuai keperluan, mempunyai keefektifan yang sama indometasin (Indosin) pada dosis 50mg 3 kali sehari.(Axelrod, 1988 ; Mikadashi, 1994). Meskipun ACTH parenteral cukup efektif, dibutuhkan beberapa injeksi berulang dan tidak dapat digunakan pada pasien yang sedang menggunakan steroid sistemik. (Harris, 1999)



Gb 2.15 Aspirasi cairan sinovial

Pada hampir setiap kasus, persendian harus diaspirasi untuk diagnosis dan kultur cairan synovial sebelum pemasukan steroid intra-artikuler. (Harris, 1999)

Kortikosteroid dapat dimasukkan secara intra-artikuler, intravena, intramuskuler maupun per oral. Kortikosteroid cukup efektif sebagai terapi gout akut. Pada kasus gout yang mengenai satu atau dua persendian yang dapat diinjeksi, dapat dilakukan injeksi intra-artikuler (pada persendian besar : 10–40mg triamnisolon heksasetonid [Aristospan Intralesional], triamnisolon asetonid [Kenalog], atau metylprednisolon [Medrol] ; pada persendian kecil: 5-20mg) dengan efek samping minimal. Triamnisolon asetonid sangat berguna sebagai terapi pada pasien yang mempunyai kontraindikasi terhadap NSAIDs. Dosis tunggal triamnisolon asetonid cukup efektif pada sebagian besar pasien. Bagaimanapun, pasien dengan serangan polyartikuler membutuhkan dosis berulang. (Harris, 1999)

Prednison oral merupakan obat pilihan saat dosis berulang dibutuhkan secara berulang. Regimen dosis sebesar 0,5 mg prednison per kg pada hari I dan diturunkan secara bertahap 5mg setiap harinya juga sangat efektif. Pemberian obat ini membutuhkan waktu 1 minggu. (Harris, 1999)

2.5.2 Terapi Gout Interkritikal

Kolkisin dosis rendah digunakan sebagai terapi profilaksis arthritis gout pertama kali pada tahun 1936.(Cohen, 1936). Terapi yang sangat umum digunakan

oleh para rheumatologist menggunakan kolkisin dosis rendah (0,6-1,2mg) bersamaan dengan terapi *urate-lowering drug*.(Bellemy, 1988; Medellin, 1997). Terapi profilaksis ini cukup efektif pada pasien yang mempunyai toleransi terhadap kolkisin dan mampu mencegah 85% serangan gout akut. (Kelly, 1993) Kolkisin hanya digunakan dalam terapi profilaksis bersamaan dengan urate-lowering agents. Kolkisin sendiri tidak mampu merubah deposit urat atau kerusakan jaringan.(Arellano, 1993). Kolkisin dosis rendah digunakan sebagai profilaksis sampai kadar urat dalam serum stabil berada dalam rentang yang diinginkan dan pasien bebas dari serangan gout akut selama 3-6 bulan. Pasien yang tidak bisa menggunakan kolkisin dosis rendah secara harian dapat menggunakan NSAIDs dosis rendah. (Harry, 1999)

2.5.3 Terapi Gout Kronik

Pada penderita dengan gout kronik maka diberikan obat penurun asam urat dan tindakan operatif untuk penangananan tofus atau komplikasi yang terjadi akibat timbunan asam urat pada jaringan dan organ seperti gangguan fungsi sendi dan batu ginjal. (Harris, 1999)

Tabel 2.5 Daftar Obat Penurun Asam Urat (Harris, 1999)

Drug	Dosage	Cost*	Indications	Side effects/comments
Sulfinpyrazone (Anturane)	Begin with 50 mg three times daily, gradually titrating upward until the serum urate level is <6 mg per dL (355 μ mol per L); maximum dosage: 800 mg per day	\$16.75; generic: 12.25	Recurrent gout in patients who require antiplatelet therapy; aspirin use may block the effects of probenecid	Uricosuric agent best used in patients on a regular diet who underexcrete uric acid (i.e., <800 mg of urate in 24 hours [4.76 mmol per day]); inherent antiplatelet activity

Probenecid (Benemid)	Begin with 250 mg twice daily, gradually titrating upward until the serum urate level is <6 mg per dL (355 μ mol per L); maximum dosage: 3 g per day	4.50 to 5.25	Recurrent gout in patients who are allergic or intolerant to allopurinol; may be combined with allopurinol in select patients with resistant hyperuricemia; for use in patients able to maintain oral hydration	Uricosuric agent best used in patients who undersecrete uric acid; creatinine clearance must be >60 mL per minute (1.00 mL per s); therapeutic effect reversed by high-dose aspirin therapy; avoid concurrent daily aspirin use; contraindicated in patients with a history of urolithiasis; may precipitate gouty attack or renal calculi at start of therapy; rash or gastrointestinal side effects may occur
Allopurinol (Zyloprim)	Begin with 50 to 100 mg daily, gradually titrating upward until the serum urate level is <6 mg per dL (355 μ mol per L); typical dosage: 200 to 300 mg daily	6.50; generic: 2.50 to 3.00	Chronic tophaceous "erosive" gouty arthritis; secondary hyperuricemia related to the use of cytolytics in the treatment of hematologic malignancies; gout complicated by renal disease or renal calculi	Inhibits uric acid synthesis; best for patients who overproduce uric acid (i.e., those who excrete >800 mg of urate in 24 hours [4.76mmol per day]); peak effect in reduction of urate synthesis occurs at two weeks; side effects include rash, gastrointestinal symptoms, headache, urticaria and interstitial nephritis; rare, potentially fatal hypersensitivity syndrome may occur (usually in patients with underlying renal insufficiency or concurrent thiazide use)