

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asam Urat

2.1.1 Pengertian Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin dalam tubuh manusia. Purin adalah senyawa heterosiklik yang mengandung nitrogen dan merupakan komponen penting dalam pembentukan asam nukleat, yaitu DNA dan RNA. Senyawa purin berasal dari dua sumber utama, yaitu dari dalam tubuh melalui proses degradasi sel dan dari luar tubuh melalui makanan yang dikonsumsi. Ketika sel-sel tubuh mengalami pergantian atau kerusakan, asam nukleat akan dipecah menjadi nukleotida, kemudian diubah menjadi nukleosida, dan akhirnya dimetabolisme menjadi basa purin yang kemudian mengalami proses degradasi lebih lanjut hingga menghasilkan asam urat (Dalbeth, 2021)

Dalam kondisi fisiologis normal, metabolisme purin berlangsung secara teratur melalui serangkaian reaksi enzimatik yang kompleks. Purin pertama-tama diubah menjadi hipoksantin, kemudian menjadi xantin, dan akhirnya menjadi asam urat melalui aktivitas enzim xanthine oxidase. Pada manusia dan beberapa primata, asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin karena manusia tidak memiliki enzim uricase yang berfungsi mengubah asam urat menjadi allantoin yang lebih mudah larut dalam air. Hal ini menyebabkan kadar asam urat dalam tubuh manusia relatif lebih tinggi dibandingkan dengan sebagian besar mamalia lainnya (Richette, 2020).

Secara fisiologis, asam urat sebenarnya memiliki peran yang bermanfaat bagi tubuh, terutama sebagai antioksidan alami dalam plasma darah. Asam urat mampu menangkap radikal bebas serta melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh stres oksidatif. Beberapa penelitian bahkan menunjukkan bahwa sekitar setengah dari kapasitas antioksidan dalam plasma manusia berasal dari asam urat. Oleh karena itu, dalam kadar normal, asam urat memiliki fungsi protektif terhadap berbagai kerusakan sel akibat radikal bebas (Johnson, 2020).

Namun demikian, apabila kadar asam urat dalam darah meningkat melebihi batas normal, kondisi tersebut dapat menyebabkan gangguan metabolisme yang dikenal sebagai hiperurisemia. Hiperurisemia dapat memicu pembentukan kristal monosodium urat yang dapat mengendap pada jaringan sendi, jaringan lunak, dan organ tertentu. Endapan kristal tersebut dapat memicu respon inflamasi yang menyebabkan peradangan, nyeri sendi, serta berbagai gangguan kesehatan lainnya (Dalbeth, 2021).

Secara klinis, kadar normal asam urat dalam serum darah berkisar antara 3,5–7,0 mg/dL pada pria dan 2,5–6,0 mg/dL pada wanita. Perbedaan kadar ini dipengaruhi oleh hormon estrogen pada wanita yang berperan dalam meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Setelah menopause, kadar asam urat pada wanita cenderung meningkat dan mendekati kadar yang ditemukan pada (FitzGerald, 2020).

Kadar asam urat yang tinggi tidak hanya berkaitan dengan penyakit gout, tetapi juga memiliki hubungan dengan berbagai penyakit metabolik lain

seperti hipertensi, penyakit ginjal kronik, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, asam urat sering digunakan sebagai salah satu indikator penting dalam menilai status metabolik dan kesehatan seseorang (Stamp, 2022).

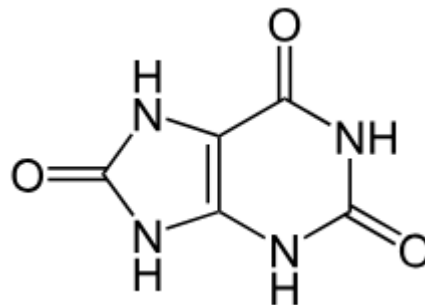
Dengan demikian, asam urat tidak hanya sekadar produk akhir metabolisme purin, tetapi juga memiliki peran fisiologis yang kompleks dalam tubuh. Keseimbangan kadar asam urat sangat penting untuk menjaga fungsi metabolisme yang normal serta mencegah berbagai penyakit degeneratif yang berkaitan dengan gangguan metabolisme purin.

2.1.2 Fisiologi dan Mekanisme Pembentukan Asam Urat

Metabolisme purin dalam tubuh manusia merupakan proses biokimia yang kompleks yang melibatkan berbagai jalur metabolik dan enzim. Secara umum, metabolisme purin berlangsung melalui dua jalur utama yaitu jalur *synthesis de novo* (*de novo synthesis*) dan jalur daur ulang purin (*salvage pathway*). Kedua jalur ini berperan penting dalam menjaga keseimbangan kadar purin dalam tubuh (Nelson, 2021).

Jalur *de novo synthesis* merupakan proses pembentukan purin dari molekul prekursor sederhana seperti ribosa-5-fosfat yang berasal dari jalur pentosa fosfat. Proses ini melibatkan berbagai reaksi enzimatik yang menghasilkan nukleotida purin seperti *adenosin monofosfat* (AMP) dan *guanosin monofosfat* (GMP). Nukleotida tersebut kemudian digunakan dalam berbagai proses biologis seperti sintesis DNA, RNA, serta metabolisme energi dalam sel (Nelson, 2021).

Sementara itu, salvage pathway merupakan proses daur ulang basa purin yang berasal dari degradasi asam nukleat. Dalam jalur ini, basa purin seperti hipoksantin dan guanin dapat digunakan kembali untuk membentuk nukleotida purin melalui bantuan enzim tertentu seperti *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* (HGPRT). Jalur ini berfungsi untuk menghemat energi dan mencegah akumulasi purin yang berlebihan dalam tubuh.



Gambar 1.1 Struktur Asam Urat (Moula dkk., 2017)

Apabila purin tidak digunakan kembali melalui salvage pathway, maka purin akan mengalami proses degradasi yang menghasilkan asam urat sebagai produk akhir. Proses degradasi purin dimulai dari pemecahan nukleotida menjadi nukleosida, kemudian menjadi basa purin seperti hipoksantin dan xantin. Selanjutnya, hipoksantin akan diubah menjadi xantin dan kemudian menjadi asam urat melalui aktivitas enzim xanthine oxidase yang terdapat di hati dan jaringan lainnya (Dalbeth, 2021)

Setelah terbentuk, asam urat akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan kemudian dieliminasi dari tubuh melalui ginjal dan sebagian kecil melalui saluran gastrointestinal. Sekitar 70% asam urat diekskresikan melalui ginjal,

sedangkan sisanya sekitar 30% diekskresikan melalui usus dengan bantuan mikrobiota usus yang dapat memetabolisme asam urat (Stamp, 2022)

Di ginjal, asam urat mengalami beberapa proses penting yaitu filtrasi glomerulus, reabsorpsi di tubulus proksimal, sekresi ke dalam lumen tubulus, serta reabsorpsi kembali sebelum akhirnya diekskresikan dalam urin. Proses ini melibatkan berbagai protein transporter yang berperan dalam mengatur keseimbangan kadar asam urat dalam tubuh.

Beberapa transporter utama yang berperan dalam pengaturan ekskresi asam urat antara lain:

1. URAT1 (Urate Transporter 1) yang berfungsi dalam proses reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal.
2. GLUT9 (Glucose Transporter 9) yang juga berperan dalam transport asam urat di ginjal.
3. OAT1 dan OAT3 (Organic Anion Transporters) yang berperan dalam proses sekresi asam urat ke dalam urin (Stamp, 2022).

Gangguan pada fungsi transporter tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam ekskresi asam urat sehingga meningkatkan kadar asam urat dalam darah. Selain itu, faktor lain seperti gangguan fungsi ginjal, konsumsi makanan tinggi purin, serta penggunaan obat-obatan tertentu juga dapat mempengaruhi metabolisme dan ekskresi asam urat. Dengan demikian, fisiologi pembentukan dan ekskresi asam urat melibatkan interaksi kompleks antara metabolisme purin, aktivitas enzim, serta fungsi ginjal dalam mengatur keseimbangan kadar asam urat dalam tubuh.

2.1.3 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat

Kadar asam urat dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berinteraksi, baik faktor genetik, lingkungan, maupun gaya hidup. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi produksi maupun ekskresi asam urat sehingga menentukan keseimbangan kadar asam urat dalam tubuh (Dalbeth, 2021).

Salah satu faktor penting yang mempengaruhi kadar asam urat adalah faktor genetik. Variasi genetik pada gen yang mengkode protein transporter asam urat seperti SLC2A9 dan SLC22A12 dapat mempengaruhi kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat. Individu dengan variasi genetik tertentu memiliki risiko lebih tinggi mengalami hiperurisemia dan gout (Stamp, 2022).

Selain faktor genetik, pola konsumsi makanan juga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kadar asam urat. Makanan yang mengandung purin tinggi seperti daging merah, jeroan, makanan laut, serta beberapa jenis kacang-kacangan dapat meningkatkan produksi asam urat dalam tubuh. Konsumsi minuman beralkohol, terutama bir, juga diketahui dapat meningkatkan kadar asam urat karena alkohol dapat meningkatkan produksi purin serta menghambat ekskresi asam urat melalui ginjal (Johnson, 2020).

Minuman yang mengandung fruktosa tinggi juga berperan dalam peningkatan kadar asam urat. Fruktosa dapat meningkatkan degradasi *adenosin trifosfat* (ATP) dalam sel sehingga menghasilkan peningkatan produksi purin dan akhirnya meningkatkan produksi asam urat.

Selain faktor diet, beberapa kondisi kesehatan juga dapat mempengaruhi kadar asam urat, antara lain:

1. Gangguan fungsi ginjal, yang menyebabkan penurunan ekskresi asam urat.
2. Obesitas, yang meningkatkan produksi purin serta resistensi insulin.
3. Hipertensi, yang berkaitan dengan gangguan metabolisme dan fungsi ginjal.
4. Diabetes mellitus, yang dapat mempengaruhi metabolisme purin dan ekskresi asam urat.
5. Penggunaan obat-obatan tertentu, seperti diuretik yang dapat menghambat ekskresi asam urat (Richette, 2020).

Faktor lain yang juga berpengaruh adalah usia dan jenis kelamin. Secara umum, pria memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi dibandingkan wanita. Hal ini disebabkan oleh pengaruh hormon estrogen pada wanita yang meningkatkan ekskresi asam urat melalui ginjal. Namun setelah menopause, kadar asam urat pada wanita cenderung meningkat karena penurunan kadar estrogen. Dengan demikian, kadar asam urat dalam tubuh merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor genetik, gaya hidup, pola makan, serta kondisi kesehatan seseorang.

2.1.4 Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan kondisi dimana kadar asam urat dalam darah meningkat melebihi batas normal. Kondisi ini dapat terjadi akibat peningkatan produksi asam urat, penurunan ekskresi asam urat melalui ginjal, atau kombinasi dari kedua mekanisme tersebut (FitzGerald, 2020).

Secara klinis, hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat serum di atas 7 mg/dL pada pria dan 6 mg/dL pada wanita. Ketika kadar asam urat dalam darah melebihi titik kelarutan, asam urat dapat membentuk kristal monosodium urat yang dapat mengendap pada jaringan sendi dan jaringan lunak. Kristal monosodium urat yang terbentuk dapat dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing sehingga memicu reaksi inflamasi. Proses ini melibatkan aktivasi inflammasom NLRP3 yang menyebabkan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (Dalbeth, 2021).

Aktivasi sitokin tersebut menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi akut yang ditandai dengan nyeri sendi, pembengkakan, kemerahan, serta peningkatan suhu lokal pada sendi yang terkena. Kondisi ini dikenal sebagai *gout arthritis*, yang merupakan manifestasi klinis paling umum dari hiperurisemia (Stamp, 2022).

Selain gout, hiperurisemia juga memiliki hubungan dengan berbagai penyakit kronis lainnya seperti hipertensi, penyakit ginjal kronik, penyakit jantung koroner, serta sindrom metabolik. Oleh karena itu, hiperurisemia saat ini tidak hanya dipandang sebagai gangguan metabolisme purin semata, tetapi juga sebagai faktor risiko penting dalam perkembangan berbagai penyakit degeneratif.

2.1.5 Asam Urat pada Lanjut Usia

Lanjut Usia merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam peningkatan kadar asam urat dalam tubuh. Seiring bertambahnya usia, terjadi berbagai perubahan fisiologis yang dapat mempengaruhi metabolisme purin serta kemampuan tubuh dalam mengekskresikan asam urat (Ferrucci, 2021).

Pada lansia, fungsi ginjal cenderung mengalami penurunan secara bertahap. Penurunan fungsi ginjal ini dapat mengurangi kemampuan ginjal dalam mengekskresikan asam urat sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah. Selain itu, lansia juga sering mengalami berbagai penyakit kronis seperti hipertensi, diabetes mellitus, dan penyakit ginjal kronik yang dapat memperburuk kondisi hiperurisemia (Johnson, 2020).

Perubahan pola makan dan aktivitas fisik pada lansia juga dapat mempengaruhi kadar asam urat. Lansia yang memiliki pola makan tinggi purin serta aktivitas fisik yang rendah cenderung memiliki risiko lebih tinggi mengalami peningkatan kadar asam urat.

Selain itu, penggunaan obat-obatan tertentu yang sering dikonsumsi oleh lansia, seperti obat diuretik untuk pengobatan hipertensi, juga dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah karena obat tersebut dapat menghambat ekskresi asam urat melalui ginjal.

Dengan demikian, lansia merupakan kelompok populasi yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami hiperurisemia dan gout arthritis dibandingkan kelompok usia lainnya. Oleh karena itu, pemantauan kadar asam urat serta

pengaturan pola hidup sehat sangat penting dalam upaya pencegahan dan pengendalian hiperurisemia pada kelompok Lanjut Usia.

2.2 *Rheumatoid Factor (RF)*

2.2.1 Pengertian Rheumatoid Factor

Rheumatoid Factor (RF) merupakan autoantibodi yang diproduksi oleh sistem imun tubuh yang bereaksi terhadap bagian Fc dari imunoglobulin G (IgG). RF umumnya termasuk dalam kelas imunoglobulin M (IgM), meskipun dalam beberapa kondisi juga dapat ditemukan dalam bentuk imunoglobulin lain seperti IgG dan IgA. Secara imunologis, RF terbentuk ketika sistem imun mengalami disfungsi sehingga menghasilkan antibodi yang menyerang komponen tubuh sendiri, khususnya antibodi lain yang secara normal berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh (Aletaha, 2020)

Dalam praktik klinis, RF sering digunakan sebagai salah satu marker serologis penting dalam diagnosis penyakit autoimun, terutama rheumatoid arthritis (RA). Rheumatoid arthritis merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai oleh peradangan pada membran sinovial sendi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan sendi secara progresif. Pemeriksaan RF sering digunakan sebagai bagian dari kriteria diagnostik rheumatoid arthritis karena sekitar 60–80% pasien RA menunjukkan hasil RF positif (Smolen, 2020).

Secara biologis, keberadaan *Rheumatoid Factor* dalam serum mencerminkan adanya aktivitas sistem imun yang abnormal. Sistem imun yang normal seharusnya mampu membedakan antara antigen asing dan komponen

tubuh sendiri (self antigen). Namun, pada kondisi autoimunitas terjadi gangguan toleransi imunologis yang menyebabkan tubuh memproduksi autoantibodi terhadap antigen tubuh sendiri. RF merupakan salah satu bentuk autoantibodi yang dihasilkan dalam kondisi tersebut (Firestein, 2021).

RF pertama kali ditemukan pada tahun 1940 oleh Waaler dan Rose melalui penelitian yang menunjukkan adanya faktor dalam serum pasien rheumatoid arthritis yang mampu menyebabkan aglutinasi sel darah merah yang dilapisi antibodi. Penemuan ini kemudian menjadi dasar pengembangan berbagai metode pemeriksaan serologis untuk mendeteksi RF dalam serum pasien dengan penyakit autoimun (Smolen, 2020).

Walaupun RF sering dikaitkan dengan rheumatoid arthritis, keberadaannya tidak sepenuhnya spesifik untuk penyakit tersebut. RF juga dapat ditemukan pada beberapa kondisi medis lainnya, seperti penyakit autoimun lain, infeksi kronis, penyakit hati kronis, serta pada beberapa individu sehat terutama pada kelompok Lanjut Usia. Oleh karena itu, interpretasi hasil pemeriksaan RF harus selalu dikaitkan dengan gejala klinis, riwayat penyakit, serta hasil pemeriksaan laboratorium lainnya (Firestein, 2021).

Selain berperan sebagai marker diagnostik, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa kadar RF dapat berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit rheumatoid arthritis. Pasien dengan kadar RF yang tinggi cenderung memiliki aktivitas penyakit yang lebih berat, kerusakan sendi yang lebih

progresif, serta risiko komplikasi sistemik yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar RF rendah atau negatif (Smolen, 2020).

Dengan demikian, *Rheumatoid Factor* merupakan komponen penting dalam evaluasi penyakit autoimun karena dapat memberikan informasi mengenai aktivitas sistem imun, tingkat inflamasi, serta kemungkinan adanya proses autoimunitas dalam tubuh.

2.2.2 Mekanisme Terbentuknya Rheumatoid Factor

Pembentukan *Rheumatoid Factor* berkaitan erat dengan gangguan regulasi sistem imun, khususnya pada sistem imun humoral yang melibatkan sel B sebagai penghasil antibodi. Dalam kondisi normal, sistem imun memiliki mekanisme toleransi yang mencegah pembentukan antibodi terhadap antigen tubuh sendiri. Namun, pada kondisi autoimunitas, mekanisme toleransi tersebut mengalami gangguan sehingga sel B dapat menghasilkan autoantibodi seperti *Rheumatoid Factor* (Firestein, 2021).

Proses pembentukan RF biasanya dimulai dengan adanya stimulus antigenik yang berasal dari berbagai faktor, seperti infeksi kronis, faktor genetik, atau paparan antigen lingkungan. Stimulus ini dapat memicu aktivasi sel penyaji antigen (antigen-presenting cells/APC) seperti makrofag dan sel dendritik. Sel-sel ini kemudian mempresentasikan antigen kepada sel T helper yang selanjutnya mengaktifkan sel B untuk memproduksi antibodi (Smolen, 2020).

Sel B yang telah teraktivasi kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi imunoglobulin. Pada kondisi autoimun, sel B dapat menghasilkan autoantibodi yang menargetkan fragmen Fc dari imunoglobulin G (IgG). Autoantibodi inilah yang dikenal sebagai Rheumatoid Factor. RF yang terbentuk akan berikatan dengan IgG membentuk kompleks imun (immune complex) yang dapat beredar dalam sirkulasi darah atau mengendap pada jaringan tertentu (Firestein, 2021).

Kompleks imun yang terbentuk antara RF dan IgG dapat memicu aktivasi sistem komplemen melalui jalur klasik. Aktivasi sistem komplemen ini akan menghasilkan berbagai mediator inflamasi yang dapat meningkatkan respons inflamasi dalam jaringan. Selain itu, kompleks imun juga dapat diambil oleh sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil yang kemudian melepaskan enzim proteolitik serta radikal bebas yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan (Smolen, 2020).

Dalam konteks rheumatoid arthritis, kompleks imun yang mengandung RF dapat mengendap pada membran sinovial sendi. Endapan ini akan merangsang pelepasan berbagai mediator inflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6). Mediator inflamasi tersebut akan menyebabkan proliferasi sel sinovial, peningkatan produksi cairan sinovial, serta kerusakan tulang rawan dan tulang di sekitar sendi (Firestein, 2021).

Selain faktor imunologis, faktor genetik juga memiliki peran penting dalam pembentukan RF. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa

variasi gen tertentu, khususnya pada gen Human Leukocyte Antigen (HLA), dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap penyakit autoimun dan produksi *Rheumatoid Factor* (Smolen, 2020).

Dengan demikian, pembentukan *Rheumatoid Factor* merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor genetik, faktor lingkungan, serta gangguan regulasi sistem imun yang menyebabkan produksi autoantibodi terhadap komponen tubuh sendiri.

2.2.3 Klasifikasi dan Interpretasi Pemeriksaan Rheumatoid Factor

Rheumatoid Factor dapat ditemukan dalam beberapa kelas imunoglobulin, yang masing-masing memiliki karakteristik imunologis yang berbeda. Secara umum, RF diklasifikasikan menjadi tiga jenis utama, yaitu:

1. IgM Rheumatoid Factor

IgM RF merupakan jenis RF yang paling sering ditemukan dan paling banyak digunakan dalam pemeriksaan laboratorium klinis. IgM RF memiliki kemampuan yang kuat untuk membentuk kompleks imun dengan IgG sehingga berperan penting dalam proses inflamasi pada rheumatoid arthritis.

2. IgG Rheumatoid Factor

Jenis RF ini relatif lebih jarang ditemukan dibandingkan IgM RF, namun memiliki peran dalam memperkuat pembentukan kompleks imun dan meningkatkan aktivitas inflamasi.

3. IgA Rheumatoid Factor

IgA RF sering ditemukan pada pasien dengan rheumatoid arthritis yang memiliki aktivitas penyakit yang lebih berat dan berkaitan dengan komplikasi ekstraartikular.

Dalam pemeriksaan laboratorium, deteksi *Rheumatoid Factor* dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain:

1. **Latex Agglutination Test**

Metode ini merupakan metode pemeriksaan RF yang paling sederhana dan banyak digunakan di laboratorium klinik. Prinsip pemeriksaan ini adalah reaksi aglutinasi antara partikel lateks yang dilapisi IgG dengan RF yang terdapat dalam serum pasien.

2. **Nephelometry**

Metode ini menggunakan prinsip pengukuran hamburan cahaya oleh kompleks imun yang terbentuk antara RF dan antigen IgG. Metode nephelometry memiliki sensitivitas dan akurasi yang lebih tinggi dibandingkan metode aglutinasi.

3. **Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)**

ELISA merupakan metode yang lebih spesifik dan sensitif dalam mendeteksi berbagai kelas Rheumatoid Factor, termasuk IgM, IgG, dan IgA RF (Smolen, 2020).

Nilai normal *Rheumatoid Factor* dalam serum biasanya kurang dari 20 IU/mL, meskipun nilai referensi dapat bervariasi tergantung pada metode pemeriksaan yang digunakan oleh masing-masing laboratorium. Nilai RF yang meningkat dapat menunjukkan kemungkinan adanya penyakit autoimun,

terutama rheumatoid arthritis. Namun demikian, hasil pemeriksaan RF harus diinterpretasikan secara hati-hati karena nilai RF positif juga dapat ditemukan pada kondisi lain seperti infeksi kronis, penyakit hati, dan pada individu Lanjut Usia (Firestein, 2021)

2.2.4 Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Rheumatoid Factor

Beberapa faktor dapat mempengaruhi peningkatan kadar *Rheumatoid Factor* dalam darah. Faktor-faktor tersebut dapat berasal dari kondisi fisiologis maupun patologis yang mempengaruhi aktivitas sistem imun.

Salah satu faktor utama yang mempengaruhi peningkatan RF adalah proses penuaan. Seiring bertambahnya usia, sistem imun mengalami perubahan yang dikenal sebagai *immunosenescence*, yaitu penurunan fungsi imun yang disertai dengan peningkatan produksi autoantibodi (Ferrucci, 2021).

Selain faktor usia, infeksi kronis juga dapat memicu peningkatan Rheumatoid Factor. Beberapa infeksi yang diketahui berkaitan dengan peningkatan RF antara lain hepatitis B, hepatitis C, tuberkulosis, dan infeksi bakteri kronis lainnya. Infeksi kronis dapat menyebabkan aktivasi sistem imun yang berkepanjangan sehingga meningkatkan produksi autoantibodi (Firestein, 2021).

Faktor lain yang dapat meningkatkan kadar RF adalah penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik, sindrom Sjögren, dan mixed connective tissue disease. Pada kondisi tersebut, sistem imun mengalami gangguan regulasi sehingga menghasilkan berbagai autoantibodi termasuk *Rheumatoid Factor* (Smolen, 2020).

Selain itu, beberapa penyakit inflamasi kronis seperti penyakit paru kronis, penyakit hati kronis, dan penyakit ginjal juga dapat menyebabkan peningkatan kadar RF dalam serum.

2.2.5 Rheumatoid Factor pada Lanjut Usia

Lanjut Usia merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam peningkatan prevalensi *Rheumatoid Factor* dalam populasi. Seiring bertambahnya usia, sistem imun mengalami berbagai perubahan struktural dan fungsional yang mempengaruhi kemampuan tubuh dalam mempertahankan toleransi imunologis.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sekitar 5–10% individu Lanjut Usia yang sehat dapat memiliki hasil RF positif meskipun tidak menunjukkan gejala klinis rheumatoid arthritis (Smolen, 2020). Fenomena ini berkaitan dengan proses *immunosenescence*, yaitu perubahan sistem imun yang terjadi selama proses penuaan.

Pada kondisi *immunosenescence*, terjadi penurunan fungsi sel T regulator yang berperan dalam menjaga toleransi imun. Selain itu, terjadi peningkatan aktivitas sel B yang dapat menghasilkan autoantibodi secara spontan. Akibatnya, produksi autoantibodi termasuk *Rheumatoid Factor* dapat meningkat pada individu Lanjut Usia (Ferrucci, 2021).

Selain *immunosenescence*, proses inflamming juga berperan dalam peningkatan RF pada lansia. Inflamming merupakan kondisi peradangan kronis tingkat rendah yang terjadi akibat proses penuaan dan ditandai dengan peningkatan kadar mediator inflamasi dalam tubuh. Kondisi ini dapat

menyebabkan aktivasi sistem imun secara terus-menerus sehingga meningkatkan kemungkinan terbentuknya autoantibodi termasuk Rheumatoid Factor. Oleh karena itu, interpretasi hasil pemeriksaan RF pada kelompok Lanjut Usia harus dilakukan dengan hati-hati dan mempertimbangkan kondisi klinis pasien secara keseluruhan. Pemeriksaan tambahan seperti anti-CCP (*anti-cyclic citrullinated peptide*) serta evaluasi gejala klinis sangat penting untuk menegakkan diagnosis penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis.

2.3 Hubungan antara Asam Urat dan Rheumatoid Factor

Hubungan antara kadar asam urat dan *Rheumatoid Factor* (RF) menjadi salah satu topik yang menarik dalam kajian penyakit inflamasi dan autoimun, khususnya pada kelompok Lanjut Usia. Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang dalam kondisi normal berfungsi sebagai antioksidan dalam tubuh. Namun, apabila kadarnya meningkat secara berlebihan, kondisi tersebut dapat menyebabkan hiperurisemia yang berpotensi memicu proses inflamasi sistemik. Di sisi lain, *Rheumatoid Factor* merupakan autoantibodi yang sering ditemukan pada berbagai penyakit autoimun, terutama rheumatoid arthritis, serta beberapa kondisi inflamasi kronis lainnya.

Dalam beberapa dekade terakhir, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa terdapat keterkaitan antara proses inflamasi yang dipicu oleh hiperurisemia dengan peningkatan aktivitas sistem imun yang dapat memicu pembentukan autoantibodi, termasuk Rheumatoid Factor. Hubungan ini menjadi semakin relevan ketika dikaitkan dengan kelompok Lanjut Usia,

dimana terjadi perubahan fisiologis pada sistem imun yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap proses inflamasi dan autoimunitas.

Selain itu, hiperurisemia juga diketahui dapat memicu aktivasi berbagai jalur inflamasi molekuler yang berperan dalam respons imun tubuh. Kristal monosodium urat yang terbentuk akibat peningkatan kadar asam urat dapat merangsang aktivasi sel imun seperti makrofag dan neutrofil, yang kemudian menghasilkan berbagai mediator inflamasi. Mediator tersebut tidak hanya berperan dalam proses inflamasi akut pada sendi, tetapi juga dapat memicu aktivasi sistem imun adaptif yang berpotensi meningkatkan produksi autoantibodi seperti RF.

Dengan demikian, hubungan antara asam urat dan *Rheumatoid Factor* tidak hanya berkaitan dengan gangguan metabolisme purin, tetapi juga melibatkan mekanisme imunologis yang kompleks, termasuk proses inflamasi kronis, aktivasi sel imun, serta perubahan fungsi sistem imun yang terjadi pada proses penuaan.

2.3.1 Dasar Teori Hubungan Inflamasi

Hiperurisemia diketahui memiliki peran penting dalam memicu proses inflamasi dalam tubuh. Kondisi ini terjadi ketika kadar asam urat dalam darah meningkat melebihi batas normal sehingga memungkinkan terbentuknya kristal monosodium urat yang dapat mengendap pada jaringan tubuh, terutama pada sendi. Kristal tersebut dapat dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing yang kemudian memicu respons inflamasi (Dalbeth, 2021)

Salah satu mekanisme utama yang terlibat dalam proses inflamasi akibat hiperurisemia adalah aktivasi *inflammasom NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3)*. Inflammasom NLRP3 merupakan kompleks protein dalam sel imun yang berfungsi sebagai sensor terhadap berbagai sinyal bahaya, termasuk kristal monosodium urat. Ketika inflammasom ini teraktivasi, terjadi proses aktivasi enzim caspase-1 yang selanjutnya mengubah pro-interleukin-1 β menjadi bentuk aktif yaitu interleukin-1 β (IL-1 β).

Sitokin IL-1 β merupakan mediator inflamasi yang sangat penting dalam respons imun. Molekul ini berperan dalam meningkatkan rekrutmen sel imun seperti neutrofil dan makrofag ke lokasi inflamasi, serta merangsang pelepasan sitokin proinflamasi lainnya seperti *tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)* **dan** *interleukin-6 (IL-6)*. Proses ini dapat memperkuat respons inflamasi lokal maupun sistemik (Stamp, 2022).

Selain itu, inflamasi kronis yang disebabkan oleh hiperurisemia juga dapat memicu aktivasi sistem imun adaptif. Aktivasi ini melibatkan sel T dan sel B yang berperan dalam pembentukan antibodi. Pada kondisi tertentu, aktivasi sel B dapat menyebabkan produksi autoantibodi terhadap komponen tubuh sendiri, termasuk Rheumatoid Factor.

Dengan demikian, hiperurisemia tidak hanya berkaitan dengan gangguan metabolisme purin, tetapi juga dapat memicu serangkaian proses inflamasi yang kompleks yang melibatkan sistem imun bawaan (innate immunity) maupun sistem imun adaptif. Proses inflamasi kronis ini diduga

berperan dalam meningkatkan kemungkinan terbentuknya autoantibodi seperti Rheumatoid Factor.

2.3.2 Teori Autoimunitas dan Inflamasi pada Lansia

Proses penuaan merupakan faktor penting yang mempengaruhi fungsi sistem imun manusia. Seiring bertambahnya usia, sistem imun mengalami berbagai perubahan struktural dan fungsional yang dikenal dengan istilah *immunosenescence*. *Immunosenescence* merujuk pada penurunan kemampuan sistem imun dalam merespons infeksi dan mempertahankan keseimbangan imunologis tubuh (Ferrucci, 2021).

Pada kondisi *immunosenescence*, terjadi penurunan jumlah dan fungsi sel T naïve serta peningkatan proporsi sel T memori yang kurang efektif dalam merespons antigen baru. Selain itu, terjadi pula perubahan pada fungsi sel B yang dapat menyebabkan peningkatan produksi autoantibodi. Akibatnya, lansia menjadi lebih rentan terhadap berbagai penyakit autoimun dan inflamasi kronis.

Selain *immunosenescence*, proses penuaan juga dikaitkan dengan fenomena yang disebut *inflammaging*, yaitu kondisi inflamasi kronis tingkat rendah yang terjadi secara sistemik pada lansia. *Inflammaging* ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi darah seperti IL-6, TNF- α , dan C-Reactive Protein (CRP).

Kondisi *inflammaging* dapat meningkatkan kerentanan terhadap berbagai penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, serta penyakit autoimun termasuk rheumatoid arthritis. Pada keadaan

ini, sistem imun cenderung berada dalam kondisi aktif secara kronis sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya produksi autoantibodi seperti Rheumatoid Factor.

Selain itu, lansia juga sering mengalami berbagai penyakit kronis yang dapat memperburuk kondisi inflamasi dalam tubuh. Penyakit seperti hipertensi, obesitas, dan penyakit ginjal kronis dapat memperkuat proses inflamasi sistemik yang pada akhirnya dapat mempengaruhi aktivitas sistem imun.

Oleh karena itu, kelompok Lanjut Usia memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami peningkatan kadar *Rheumatoid Factor* dibandingkan kelompok usia yang lebih muda. Kondisi ini menjadikan lansia sebagai populasi yang penting dalam penelitian mengenai hubungan antara hiperurisemia dan peningkatan RF.

2.3.3 Mekanisme Biologis yang Menghubungkan Keduanya

Beberapa mekanisme biologis telah diusulkan untuk menjelaskan hubungan antara kadar asam urat yang tinggi dengan peningkatan Rheumatoid Factor. Salah satu mekanisme utama adalah melalui jalur inflamasi yang dipicu oleh kristal monosodium urat.

Kristal monosodium urat yang terbentuk pada kondisi hiperurisemia dapat mengaktifasi berbagai sel imun seperti makrofag, neutrofil, dan sel dendritik. Aktivasi sel-sel tersebut menyebabkan pelepasan berbagai mediator inflamasi yang dapat memperkuat respons imun tubuh (Dalbeth, 2021).

Mediator inflamasi tersebut tidak hanya berperan dalam proses inflamasi lokal pada sendi, tetapi juga dapat mempengaruhi aktivitas sistem

imun secara sistemik. Aktivasi kronis sistem imun ini dapat merangsang proliferasi sel B yang berperan dalam produksi antibodi.

Dalam kondisi inflamasi kronis, sel B dapat mengalami disregulasi yang menyebabkan produksi autoantibodi terhadap komponen tubuh sendiri. Salah satu autoantibodi yang sering dihasilkan dalam kondisi tersebut adalah Rheumatoid Factor, yaitu antibodi yang menargetkan fragmen Fc dari imunoglobulin G (IgG).

Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa hiperurisemia dapat meningkatkan stres oksidatif dalam tubuh. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan perubahan struktur protein yang kemudian dikenali sebagai antigen oleh sistem imun. Kondisi ini dapat memicu respons autoimun yang berpotensi meningkatkan produksi RF.

Mekanisme lain yang mungkin terlibat adalah hubungan antara hiperurisemia dengan gangguan metabolisme dan penyakit kronis seperti obesitas dan sindrom metabolik. Kondisi-kondisi tersebut diketahui dapat meningkatkan aktivitas inflamasi sistemik yang pada akhirnya dapat mempengaruhi regulasi sistem imun. Dengan demikian, hubungan antara asam urat dan *Rheumatoid Factor* kemungkinan melibatkan interaksi kompleks antara proses inflamasi, stres oksidatif, aktivasi sel imun, serta faktor metabolik yang saling berinteraksi dalam tubuh.

2.3.4 Hasil Penelitian Terdahulu

Beberapa penelitian sebelumnya telah meneliti hubungan antara kadar asam urat dengan berbagai marker inflamasi dan autoimunitas. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa hiperurisemia tidak hanya berkaitan dengan gout arthritis, tetapi juga dengan berbagai kondisi inflamasi sistemik.

Penelitian yang dilakukan oleh (Dalbeth, 2021) menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat dalam darah berkaitan dengan peningkatan aktivitas inflamasi sistemik. Dalam penelitian tersebut ditemukan bahwa individu dengan hiperurisemia memiliki kadar sitokin proinflamasi yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan kadar asam urat normal.

Penelitian lain oleh (Smolen, 2020) menunjukkan bahwa proses inflamasi kronis dapat memicu aktivasi sistem imun adaptif yang berpotensi meningkatkan produksi autoantibodi, termasuk Rheumatoid Factor. Studi tersebut menyoroti pentingnya peran inflamasi dalam perkembangan berbagai penyakit autoimun.

Selain itu, beberapa penelitian epidemiologi juga menunjukkan bahwa individu dengan kadar asam urat tinggi memiliki risiko lebih besar mengalami gangguan inflamasi kronis. Kondisi ini dapat memperkuat hipotesis bahwa hiperurisemia dapat berperan sebagai faktor yang memicu aktivasi sistem imun dan pembentukan autoantibodi.

Namun demikian, tidak semua penelitian menunjukkan hasil yang konsisten mengenai hubungan langsung antara kadar asam urat dan Rheumatoid Factor. Beberapa studi menemukan bahwa peningkatan RF lebih

dipengaruhi oleh faktor lain seperti usia, penyakit autoimun, atau infeksi kronis.

Perbedaan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa hubungan antara hiperurisemia dan *Rheumatoid Factor* masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat dipahami secara lebih mendalam. Faktor-faktor seperti usia, kondisi kesehatan, serta variasi metode penelitian dapat mempengaruhi hasil yang diperoleh.

Oleh karena itu, penelitian mengenai hubungan antara kadar asam urat dan *Rheumatoid Factor* pada kelompok Lanjut Usia menjadi penting untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme hubungan antara kedua variabel tersebut serta implikasinya terhadap kesehatan masyarakat.

2.4 Lanjut Usia

Lanjut Usia merupakan salah satu tahap dalam siklus kehidupan manusia yang ditandai dengan terjadinya proses penuaan secara biologis, psikologis, dan sosial. Proses penuaan merupakan suatu proses alami yang tidak dapat dihindari dan berlangsung secara bertahap sejak seseorang memasuki usia dewasa hingga mencapai Lanjut Usia. Penuaan ditandai dengan menurunnya kemampuan jaringan dan organ tubuh dalam mempertahankan fungsi normalnya, sehingga tubuh menjadi lebih rentan terhadap berbagai penyakit, terutama penyakit degeneratif (Ferrucci, 2021).

Menurut World Health Organization (WHO), lansia atau Lanjut Usia adalah individu yang berusia 60 tahun ke atas. WHO juga mengklasifikasikan

kelompok Lanjut Usia menjadi beberapa kategori, yaitu lansia awal (60–74 tahun), lansia tua (75–89 tahun), dan lansia sangat tua (≥ 90 tahun). Pembagian kategori ini didasarkan pada perubahan biologis dan tingkat kemandirian individu dalam menjalankan aktivitas sehari-hari (WHO, 2021). Di Indonesia sendiri, batasan Lanjut Usia juga mengacu pada Undang-Undang Nomor 13 Tahun 1998 tentang Kesejahteraan Lanjut Usia yang menyatakan bahwa lansia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas.

Secara biologis, proses penuaan terjadi akibat akumulasi kerusakan sel dan jaringan tubuh yang berlangsung dalam jangka waktu lama. Kerusakan tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti stres oksidatif, perubahan metabolisme, penurunan kemampuan regenerasi sel, serta perubahan sistem imun. Proses ini menyebabkan terjadinya penurunan fungsi berbagai organ tubuh termasuk sistem kardiovaskular, sistem saraf, sistem muskuloskeletal, sistem metabolisme, serta sistem imun (. Kirkwood, 2020)

Salah satu perubahan penting yang terjadi pada lansia adalah penurunan fungsi ginjal. Fungsi ginjal yang menurun akan mempengaruhi kemampuan tubuh dalam menyaring zat sisa metabolisme dari darah, termasuk asam urat. Seiring bertambahnya usia, laju filtrasi glomerulus (glomerular filtration rate/GFR) akan mengalami penurunan sekitar 1% setiap tahun setelah usia 40 tahun. Penurunan fungsi ginjal ini dapat menyebabkan gangguan dalam proses ekskresi asam urat sehingga meningkatkan risiko terjadinya hiperurisemia pada kelompok Lanjut Usia (Johnson, 2020).

Selain itu, lansia juga mengalami perubahan metabolisme tubuh yang berhubungan dengan penurunan aktivitas enzim, perubahan komposisi tubuh, serta menurunnya aktivitas fisik. Komposisi tubuh pada lansia cenderung mengalami peningkatan massa lemak dan penurunan massa otot (sarkopenia). Perubahan tersebut dapat mempengaruhi metabolisme berbagai zat dalam tubuh, termasuk metabolisme purin yang berperan dalam pembentukan asam urat (Ferrucci, 2021).

Perubahan lain yang sangat penting pada lansia adalah perubahan pada sistem imun. Seiring bertambahnya usia, sistem imun mengalami proses yang disebut *immunosenescence*, yaitu penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh yang ditandai dengan berkurangnya kemampuan tubuh dalam merespons infeksi dan meningkatnya produksi autoantibodi. Selain itu, lansia juga mengalami kondisi yang dikenal sebagai inflammaging, yaitu peningkatan aktivitas inflamasi kronis tingkat rendah dalam tubuh (Franceschi, 2020).

Kondisi inflammaging ini ditandai dengan meningkatnya kadar berbagai mediator inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan *C-Reactive Protein* (CRP) dalam sirkulasi darah. Peningkatan mediator inflamasi tersebut dapat memicu berbagai penyakit kronis yang sering terjadi pada lansia, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, arthritis, dan penyakit metabolik lainnya (Ferrucci, 2021).

Perubahan sistem imun pada lansia juga berkaitan dengan peningkatan produksi autoantibodi, termasuk *Rheumatoid Factor* (RF). *Rheumatoid Factor* merupakan autoantibodi yang dapat muncul akibat proses inflamasi kronis atau

gangguan regulasi sistem imun. Pada lansia, peningkatan RF tidak selalu menunjukkan adanya penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis, tetapi dapat terjadi sebagai bagian dari perubahan sistem imun akibat proses penuaan (Smolen, 2020).

Selain perubahan fisiologis, lansia juga lebih rentan mengalami berbagai penyakit kronis degeneratif. Penyakit degeneratif merupakan penyakit yang terjadi akibat penurunan fungsi organ tubuh secara bertahap. Beberapa penyakit kronis yang sering ditemukan pada lansia antara lain hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, penyakit ginjal kronik, serta penyakit sendi seperti osteoarthritis dan gout arthritis (Prince, 2021).

Kondisi penyakit kronis tersebut dapat memperburuk keadaan inflamasi dalam tubuh dan mempengaruhi berbagai parameter biokimia, termasuk kadar asam urat dan Rheumatoid Factor. Misalnya, pada penderita hipertensi dan penyakit ginjal kronik, gangguan fungsi ginjal dapat menghambat ekskresi asam urat sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah. Demikian pula pada kondisi inflamasi kronis, sistem imun dapat mengalami aktivasi yang berlebihan sehingga meningkatkan produksi autoantibodi termasuk RF (Dalbeth, 2021).

Faktor gaya hidup juga berperan penting dalam kondisi kesehatan lansia. Pola makan yang tidak seimbang, konsumsi makanan tinggi purin, kurangnya aktivitas fisik, serta kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dapat meningkatkan risiko gangguan metabolik pada lansia. Makanan yang mengandung purin tinggi seperti daging merah, jeroan, dan makanan laut dapat

meningkatkan produksi asam urat dalam tubuh sehingga memperbesar risiko terjadinya hiperurisemia (Richette, 2020).

Selain itu, lansia juga sering mengalami perubahan pola aktivitas fisik yang cenderung menurun. Penurunan aktivitas fisik dapat menyebabkan peningkatan berat badan dan obesitas yang merupakan faktor risiko penting dalam peningkatan kadar asam urat. Obesitas dapat meningkatkan produksi asam urat melalui peningkatan turnover sel serta gangguan metabolisme insulin yang mempengaruhi ekskresi asam urat oleh ginjal (Johnson, 2020).

Dari segi epidemiologi, jumlah populasi lansia di dunia terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Menurut data dari World Health Organization, pada tahun 2020 terdapat lebih dari 1 miliar orang berusia 60 tahun ke atas di dunia, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 2,1 miliar pada tahun 2050. Peningkatan jumlah lansia ini membawa konsekuensi meningkatnya prevalensi penyakit kronis dan degeneratif yang berkaitan dengan proses penuaan (WHO, 2021)

Di Indonesia, peningkatan jumlah lansia juga terjadi secara signifikan seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup masyarakat. Peningkatan populasi lansia ini memerlukan perhatian khusus dalam bidang kesehatan, terutama dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit kronis yang sering terjadi pada kelompok usia tersebut.

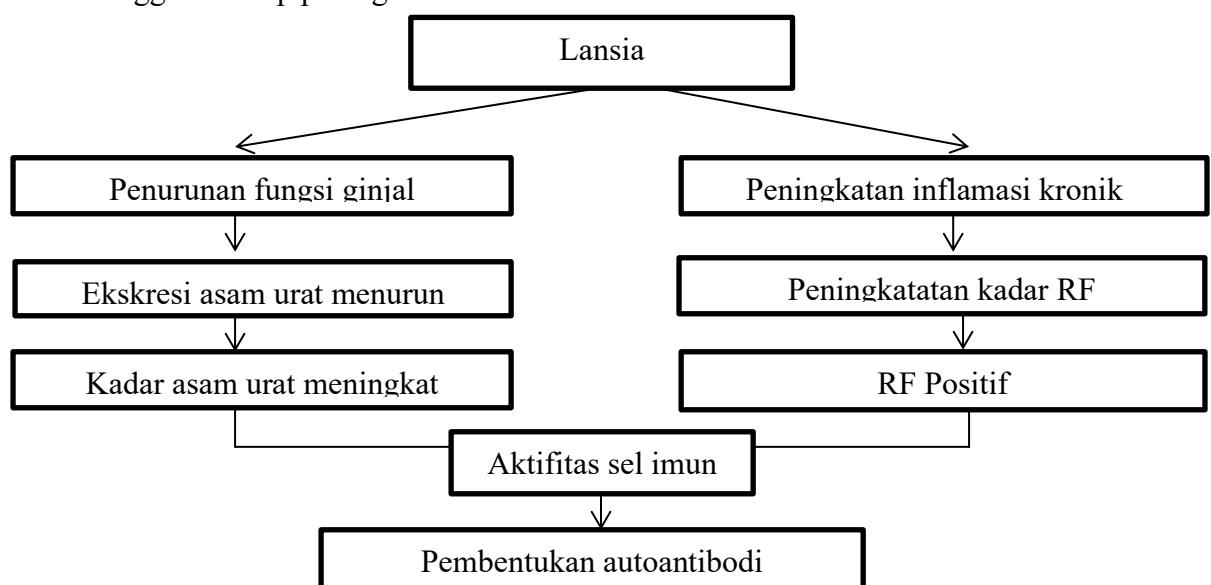
Dengan berbagai perubahan fisiologis, metabolik, dan imunologis yang terjadi pada lansia, kelompok usia ini memiliki risiko lebih tinggi mengalami gangguan metabolisme termasuk hiperurisemia serta peningkatan marker

inflamasi seperti Rheumatoid Factor. Oleh karena itu, pemahaman mengenai kondisi kesehatan lansia sangat penting dalam upaya pencegahan, diagnosis, dan penatalaksanaan berbagai penyakit yang berkaitan dengan proses penuaan.

2.5 Kerangka Konsep

Peningkatan usia menyebabkan perubahan fisiologis seperti penurunan fungsi metabolik dan ginjal serta peningkatan inflamasi kronis. Pada lansia, kondisi ini dapat meningkatkan kadar asam urat dan memengaruhi respons imun. Penurunan fungsi ginjal menghambat ekskresi asam urat sehingga memicu hiperurisemia, yang dapat menimbulkan inflamasi melalui aktivasi kristal urat.

Di sisi lain, *Rheumatoid Factor* (RF) merupakan autoantibodi yang muncul akibat proses inflamasi atau autoimun. Pada lansia, proses *immunosenescence* meningkatkan risiko terbentuknya autoantibodi. Oleh karena itu, kadar asam urat yang tinggi dapat berhubungan dengan peningkatan RF melalui mekanisme inflamasi kronis, sehingga lansia dengan hiperurisemia cenderung memiliki risiko lebih tinggi terhadap peningkatan RF.



Gambar 2.2 . Bagan Dasar Pikir Penelitian

2.6 Hipotesis Penelitian

- a. H_a = Ada korelasi kadar asam urat dan *Rheumatoid Factor* pada pasien lansia.
- b. H_o = Tidak ada korelasi kadar asam urat dan *Rheumatoid Factor* pada pasien lansia.