

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### ***2.1 Hypertensive Heart Disease***

##### **2.1.1 Definisi**

HHD berkaitan dengan dampak sekunder pada jantung yang disebabkan oleh hipertensi sistemik yang berlangsung lama dan berkepanjangan. Hipertensi yang berkepanjangan dan tidak terkontrol menyebabkan perubahan pada struktur miokard, pembuluh darah dan sistem konduksi jantung. Perubahan yang terjadi dapat mengakibatkan komplikasi berupa *Left Ventricle Hypertrophy (LVH)*, penyakit jantung koroner, gangguan sistem konduksi jantung, disfungsi sistolik dan diastolik miokard yang akan bermanifestasi klinis sebagai angina (nyeri dada), infark miokard, aritmia jantung (terutama fibrilasi atrium) dan gagal jantung kongestif (Yogiantoro, 2014).

##### **2.1.2 Etiologi**

Etiologi HHD adalah interaksi kompleks dari berbagai faktor hemodinamik, struktural, neuroendokrin, seluler, dan molekuler. Faktor-faktor tersebut memiliki peran dalam perkembangan hipertensi dan komplikasinya (Riaz, 2020).

Obesitas telah dikaitkan dengan hipertensi dan LVH dalam berbagai studi epidemiologi, sebanyak 50% pasien obesitas memiliki beberapa derajat hipertensi dan sebanyak 60-70% pasien dengan hipertensi menjadi obesitas (Riaz, 2020).

Peningkatan tekanan darah menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi jantung dengan dua cara yaitu secara langsung maupun tidak langsung

Perubahan struktur secara langsung dengan peningkatan *afterload* sedangkan secara tidak langsung disebabkan oleh adanya perubahan neurohormonal dan vaskular terkait (Riaz, 2020).

### **2.1.3 Patogenesis**

HHD merupakan beban hemodinamik yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah meningkatkan tekanan dinding ventrikel kiri yang menyebabkan penebelan dinding ventrikel kiri dan peningkatan massa ventrikel kiri (Bakris & Sorrentino, 2018). LVH dapat dikategorikan sebagai konsentris atau eksentrik. Hipertrofi konsentrik didefinisikan sebagai peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri tanpa peningkatan yang sesuai pada radius ruang ventrikel kiri sedangkan hipertrofi eksentrik didefinisikan sebagai peningkatan ketebalan dan radius dinding ventrikel kiri. Hipertensi menyebabkan kerusakan matriks ekstraseluler yang ada mengakibatkan akumulasi kolagen tipe 1 dan tipe 3 dengan fibrosis. Remodeling jantung yang merugikan merupakan predisposisi fibrilasi atrium, aritmia ventrikel, dan gagal jantung. Baik hipertensi dan LVH telah secara kuat dan independen terkait dengan kematian jantung mendadak (Westaby *et al*, 2021).

### **2.1.4 Faktor Resiko**

HHD adalah istilah yang diterapkan untuk menyebutkan penyakit jantung secara keseluruhan, mulai dari LVH, disfungsi sistolik dan diastolik, dan manifestasi klinis termasuk aritmia dan gagal jantung. Paradigma klasik HHD

adalah dinding ventrikel kiri meneval sebagai respon terhadap peningkatan tekanan darah sebagai mekanisme kompensasi untuk meminimalkan tekanan dinding (Drazner, 2011)

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah yang bermanifestasi terhadap gangguan pada keseimbangan hemodinamik jantung dengan penyebab multifaktor (Yogiantoro, 2014). Terdapat dua faktor risiko hipertensi yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu umur, jenis kelamin dan genetik. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi merupakan faktor risiko yang diakibatkan perilaku tidak sehat dari penderita hipertensi yaitu merokok, diet rendah serat, dislipidemia, konsumsi garam berlebih, kurang aktivitas fisik, stres, obesitas dan konsumsi alkohol (P2PTM KemenKes RI, 2020).

## **2.2 Asam Urat**

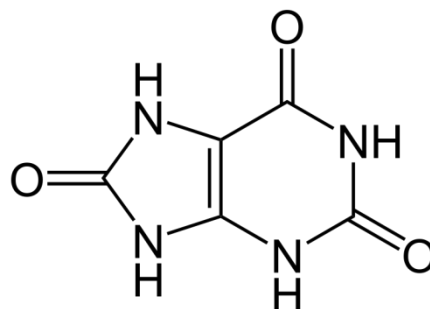
### **2.2.1 Definisi Asam Urat**

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme nukleotida purin dalam tubuh manusia. Kadar asam urat yang abnormal tinggi dalam darah biasa disebut dengan hiperurisemia, yang dapat menyebabkan radang sendi dan gout. Prevalensi hiperurisemia telah meningkat secara global. Studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa kadar asam urat berkorelasi positif dengan penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi, aterosklerosis, fibrilasi atrium, dan gagal

jantung. Hiperurisemia mendorong terjadinya dan perkembangan penyakit kardiovaskular dengan mengatur sinyal molekuler, seperti respon inflamasi, stres oksidatif, resistensi insulin (diabetes), stres retikulum endoplasma, dan disfungsi endotel (Yu & Cheng, 2020).

### 2.2.2 Struktur dan Sifat Asam Urat

Asam urat dengan rumus molekul  $C_5H_4N_4O_3$ , merupakan senyawa organik heterosiklik produk akhir dari metabolisme purin dengan berat molekul 168 Da (Maiuolo *et al*, 2016). Hampir seluruh asam urat dalam plasma dalam bentuk monosodium urat. Pada pH plasma (pH  $\sim$ 7), urat relatif tidak larut. Pada konsentrasi asam urat lebih dari 6,8 mg/dL, plasma menjadi jenuh. Akibatnya, kristal urat dapat terbentuk dan mengendap di jaringan. Dalam urin asam (pH < 5,75), asam urat adalah spesies yang dominan dan kristal asam urat dapat terbentuk (Bishop, 2018). Asam urat umumnya berperan sebagai antioksidan, namun pada konsentrasi tinggi dapat berubah menjadi pro-oksidan (Sumarya, 2019).



Struktur Molekul Asam Urat  
Sumber : Bishop, 2018

### 2.2.3 Metabolisme Asam Urat

Produksi dan metabolisme asam urat merupakan proses yang kompleks dengan melibatkan berbagai faktor. Asam urat setiap harinya dieksresikan melalui ginjal, sisanya dieksresikan melalui saluran cerna. Asam urat adalah produk akhir dari purin eksogen dan metabolisme purin endogen. Purin eksogen dapat diperoleh melalui diet, dan protein hewani berkontribusi signifikan terhadap golongan purin ini. Produksi endogen asam urat terutama di dalam hati, usus dan jaringan lain seperti otot, ginjal dan endotel vaskular (Chaudary, 2013).

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-fosforibosil-1-pirofosfat* (PRPP) yang didapat dari *ribose 5 fosfat* yang disintesis dengan *adenosine triphosphate* (ATP) dan merupakan sumber gugus ribosa. Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosilamin yang mempunyai sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP *glutamil amidotransferase*, suatu enzim yang dihambat oleh produk nukleotida *inosine monophosphat* (IMP), *adenosine monophosphat* (AMP) dan *guanosine monophosphat* (GMP). Ketiga nukleotida ini menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP (Dianati, 2015).

*Inosine monophosphat* (IMP) merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa *hipoxanthine*. *Inosine monophosphat* bekerja sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin.

*Adenosine monophosphat* (AMP) berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartat ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan *guanosine triphosphate* (GTP) (Dianati, 2015).

*Guanosine monophosphat* (GMP) berasal dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan ATP (Dianati, 2015).

*Adenosin monofosfat* mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanisin. Basa *hipoxanthine* terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi *xhantine* serta guanin akan mengalami deaminasi untuk juga menghasilkan *xhantine*. *Xhantine* akan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi asam urat (Dianati, 2015).

Purin, seperti adenin dan guanin dari pemecahan asam nukleat yang dicerna atau dari destruksi jaringan akan diubah menjadi asam urat, terutama di hati. Asam urat yang diangkut oleh plasma dari hati menuju ginjal akan melalui proses filtrasi di glomerulus. Reabsorpsi 98% sampai 100% asam urat dari filtrat glomerulus terjadi di tubulus proksimal. Sebagian kecil asam urat disekresikan oleh tubulus distal ke dalam urin. Sebesar 70% asam urat dieksresi dalam ginjal, sisanya melalui saluran cerna dan didegradasi oleh enzim bakteri (Bishop, 2018).

#### **2.2.4 Kadar Asam Urat**

Kadar asam urat dalam darah ditentukan oleh adanya keseimbangan antara produksi dan sekresi. Bila keseimbangan terganggu maka akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah diatas normal. Kadar asam urat dalam darah dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin, kadar asam urat normal pada umumnya 3,0-7,0 mg/dL pada laki-laki dan 2,4-6,0 mg/dL pada perempuan (Sutanto, 2013).

#### **2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Asam Urat**

Berbagai macam faktor dapat mempengaruhi kadar asam urat dalam darah. Faktor yang mempengaruhi kadar asam urat dapat dibagi menjadi tiga faktor yaitu faktor primer, faktor sekunder, dan faktor predisposisi. Faktor primer dipengaruhi oleh faktor genetik. Faktor sekunder dapat disebabkan oleh produksi asam urat yang berlebih atau penurunan ekskresi asam urat. Pada faktor predisposisi dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, dan iklim (Lantika, 2018).

Faktor risiko yang menyebabkan terjadinya penyakit asam urat adalah usia, jenis kelamin, asupan senyawa purin berlebihan, konsumsi alkohol berlebihan, obesitas, hipertensi dan penyakit jantung, obat-obatan tertentu (terutama diuretika) dan gangguan fungsi ginjal. Salah satu penyebab yang juga mempengaruhi kadar asam urat adalah olahraga atau aktifitas fisik (Astuti dkk, 2018).

Kadar asam urat yang abnormal tinggi dalam darah biasa disebut dengan hiperurisemia. Hiperurisemia dapat terjadi akibat produksi asam urat yang

berlebih atau penurunan ekskresi asam urat (Yunita dkk, 2018). Jika sintesis asam urat tinggi namun tingkat ekskresinya rendah, kadarnya dalam darah akan meningkat, kristal-kristal urat yang sukar larut dalam cairan tubuh akan mengendap di sendi-sendi dan jaringan hingga menimbulkan peradangan yang disebut dengan gout (Martillo, 2014).

### 2.2.6 Pemeriksaan Kadar Asam Urat

Pemeriksaan asam urat dapat dilakukan oleh beberapa macam metode yaitu enzimatik, biosensor, *High Performance Liquid Chromatography* dan PTA Kimia.

Pemeriksaan kadar asam urat secara enzimatik dengan metode pembacaan secara *endpoint enzymatic spectrophotometry*. Prinsip pemeriksaan kadar asam urat dengan metode enzimatik adalah enzim *uricase* mengoksidasi asam urat menjadi alantoin. Hidrogen peroksida yang dihasilkan bereaksi dengan 4-aminoantipyrine dan *N-ethyl-N-(hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidin (TOOS)* menjadi pewarna ungu biru. *Ascorbate oxidase* mencengah interferensi yang disebabkan oleh asam askorbat dan zat pereduksi lainnya (Proline, 2020).

Pemeriksaan kadar asam urat dengan biosensor merupakan metode alternatif yang sederhana cepat dan akurat untuk pemeriksaan asam urat. Biosensor asam urat dikembangkan berdasarkan reaksi oksidasi asam urat yang dikatalisis oleh enzim *uricase* menjadi  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dan allantoin. Berdasarkan reaksi tersebut telah dilakukan deteksi secara elektrokimia yaitu amperometri, potensiometri dan konduktometri (Ramadhan *et al*, 2015).



Pemeriksaan Metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Metode HPLC dengan menggunakan pertukaran ion atau *reversed-phase column* yang digunakan untuk memisahkan dan mengukur asam urat. The column effluent dilihat dengan panjang gelombang 293 nm untuk melihat luting asam urat (Nasrul, 2012).

Pemeriksaan Metode PTA Kimia. Metode yang populer untuk memeriksa asam urat adalah dengan menggunakan metode Henry Caraway, metode ini berdasarkan pada oksidasi asam urat pada larutan bebas protein, dengan mereduksi asam phosphotungstic menjadi tungsten biru (Nasrul, 2012).

## **2.3 Kolesterol LDL**

### **2.3.1 Definisi Kolesterol LDL**

Lipid beredar sebagai lipoprotein, terdiri dari kolesterol tidak teresterifikasi, trigliserida, fosfolipid, dan protein. Ada lima lipoprotein utama dalam darah yaitu kilomikron, *very low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan *high-density lipoprotein* (HDL). Masing-masing jenis lipoprotein ini mengangkut kolesterol dan trigliserida ke tujuan yang sudah ditentukan (Lee & Siddiqui, 2021).

Kolesterol LDL merupakan lemak yang beredar dalam darah, bertugas mengedarkan kolesterol ke seluruh tubuh, dibutuhkan untuk perbaikan sel dan penyimpanan (Pirahanchi *et al*, 2021).

LDL merupakan partikel yang berasal dari partikel VLDL dan IDL, serta mengandung lebih banyak kolesterol. LDL membawa sebagian besar kolesterol yang ada di dalam sirkulasi. Apolipoprotein yang dominan adalah B-100 dan setiap partikel LDL mengandung satu molekul Apo B-100. LDL memiliki spektrum partikel yang bervariasi dalam ukuran dan kepadatan (Feingold, 2021).

### **2.3.2 Struktur dan Sifat Kolesterol LDL**

Kolesterol LDL mempunyai densitas 1,019 – 1,063 g/ mL dan diameter 20-30 nm. Partikel kolesterol LDL mempunyai inti hidrofobik yang terdiri dari kolesterol ester (35-40%) dengan sedikit trigliserida (8-12%). Lapisan polar permukaan terdiri dari fosfolipid (20- 25%), kolesterol bebas (5-10%) dan apolipoprotein B (apo B-100) (20-24%) (Pusparini, 2016).

Sebagian besar kolesterol di dalam darah terikat pada kolesterol LDL. Kolesterol LDL mengandung paling banyak kolesterol yaitu sekitar 45% dari semua jenis lipoprotein, sehingga dapat dikatakan bahwa kolesterol LDL adalah pengangkut kolesterol utama dalam darah. Sel-sel jaringan tubuh memerlukan kolesterol untuk tumbuh kembang (Batjo, 2013).

### **2.3.3 Metabolisme Kolesterol LDL**

Metabolisme lipoprotein terdiri atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol LDL dan trigliserida, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* metabolisme kolesterol HDL (Jim, 2013).

Deposit lipid dalam hepatosit dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol ester. *Packaging* trigliserida hati dengan komponen lain VLDL *nascent* dimediasi oleh enzim *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP). Trigliserida dan fosfolipid yang digunakan untuk pembentukan VLDL disintesis dalam retikulum endoplasma, yang kemudian masuk ke aparatus Golgi, menyatu dengan permukaan lumen hepatosit, melepaskan VLDL ke celah Disse, dan masuk ke kapiler jaringan adiposa dan otot sebagai lipoprotein VLDL *nascent* dengan apoB-100 (Jim, 2013).

Apoprotein apoB-100 merupakan bentuk hepatic dari apoB. Selain itu, VLDL juga berisi apoE dan apoCs yang didapat dari HDL dalam sirkulasi. Trigliserida VLDL akan dihidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) dan *hepatic lipase* (HL) menjadi asam lemak bebas. Lipoprotein VLDL dikonversi ke IDL yang hanya mengandung apoB dan apoE. Lipoprotein IDL dapat diambil oleh reseptor LDL (LRP, *low density lipoprotein receptorrelated proteins*) di hati. Lipoprotein IDL dengan apoE normal dihidrolisis oleh LPL dan HL menjadi LDL (Jim, 2013).

Sebagian kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor kolesterol LDL, dimediasi oleh apoB-100. Lipoprotein LDL didegradasi di hepatosit dan akan melepaskan kolesterol yang digunakan untuk biosintesis VLDL dan sintesis membran atau menjadi prekursor biosintesis asam empedu.

Asam empedu dan kolesterol bebas dibawa ke kantong empedu. Sebagian kecil kolesterol LDL masuk ke subendotel, mengalami oksidasi, ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) makrofag, dan difagositosis oleh makrofag yang akan menjadi sel busa (*foam cell*) (Jim, 2013).

#### **2.3.4 Kadar Kolesterol LDL**

Nilai normal kolesterol LDL adalah <100 mg/dL. LDL berada dalam garis batas tinggi (*boderline high*) apabila kadarnya mencapai 130-159 mg/dL. Dikatakan tinggi apabila kadarnya mencapai 160-189 mg/dL. LDL dikatakan sangat tinggi apabila kadarnya > 190 mg/dL (Mumpuni & Wulandari, 2011).

#### **2.3.5 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol LDL**

Peningkatan LDL dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Hal ini umumnya terkait dengan diabetes, hipertensi, hipertrigliseridemia, dan aterosklerosis. Tanpa menimbulkan gejala, hiperkolesterolemia dapat muncul dengan sindrom metabolik, di mana pasien akan datang dengan hipertensi. Pada hiperkolesterolemia yang lebih parah, pasien mungkin datang dengan xantoma dengan nodul atau plak kuning pada tendon Achilles, misalnya xanthelasma pada kelopak mata atau cincin putih arkus kornea yang melapisi kornea (Pirahanchi, 2021).

LDL secara klinis sangatlah penting, karena sangat penting untuk memantau kadar LDL pada pasien dengan hipertensi dan diabetes. Perubahan gaya hidup sangat penting pada pasien obesitas untuk menurunkan berat badan

melalui olahraga dan kontrol diet. Diet dengan rendah lemak dan latihan aerobik dapat membantu mengurangi kadar kolesterol LDL. Modalitas farmakologis juga dapat digunakan untuk menurunkan kadar LDL, terutama penghambat HMG-Coa Reductase, seperti pravastatin dan lovastatin, membantu secara signifikan menurunkan kadar LDL serum dengan menghambat konversi HMG Coa menjadi Mevalonat, yang merupakan prekursor kolesterol. Inhibitor PCSK 9, seperti Evolocumab dan Alirocumab, juga secara signifikan menurunkan kadar LDL serum dengan menonaktifkan degradasi reseptor LDL pada jaringan target. Dengan ini, lebih banyak reseptor LDL tetap berada di jaringan target karena tidak terdegradasi, meningkatkan pembuangan LDL dari aliran darah (Pirahanchi, 2021).

### **2.3.6 Pemeriksaan Kolesterol LDL**

Pemeriksaan kolesterol LDL dapat dilakukan dengan dua cara, secara tidak langsung (*indirect*) atau langsung (*direct*). Metode *indirect* merupakan metode perhitungan kolesterol LDL dengan menggunakan parameter pemeriksaan lain, seperti pemeriksaan kolesterol total, trigliserida dan kolesterol HDL. Pemeriksaan yang termasuk metode *indirect* yaitu metode formula fridewald, elektroforesis, ultrasentrifugasi, presipitasi polianion, dan kombinasi. Sedangkan pemeriksaan kolesterol LDL metode *direct* dapat dilakukan dengan metode imunokimia, metode presipitasi dan metode *homogenassay*. Metode *direct* dapat mengukur

kadar kolesterol LDL secara langsung, tanpa perlu memeriksa kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol HDL.

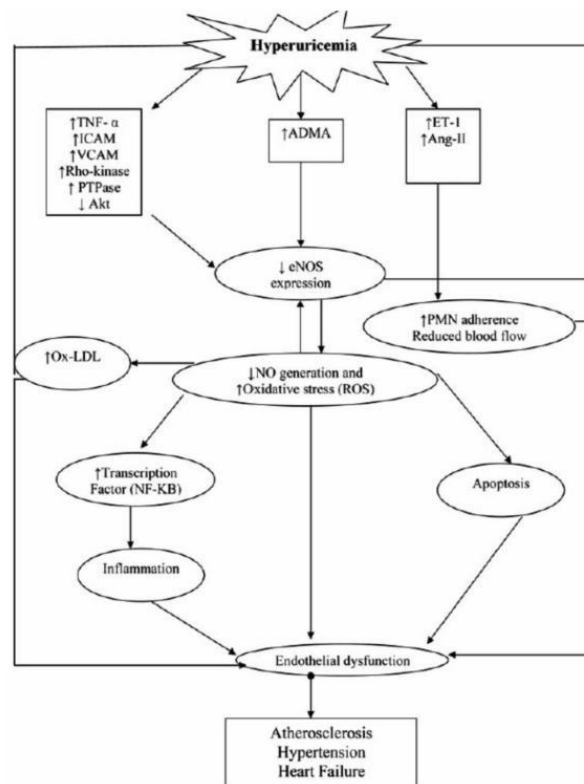
Prinsip dari metode ini adalah bahwa setiap lipoprotein bereaksi berbeda dengan surfaktan tergantung pada sifat fisikokimianya. Oleh karena itu, dua surfaktan yang berbeda digunakan. Surfaktan 1 ditambahkan pada reaksi pertama. Dapat mengubah struktur lipoprotein selain LDL, termasuk kilomikron, VLDL dan HDL. Dengan adanya surfaktan ini, lipoprotein selain LDL dieliminasi oleh aksi kolesterol oksidase dan kolesterol esterase. Surfaktan 2, yang mendorong reaksi enzimatik dari semua jenis lipoprotein, digunakan dalam reaksi kedua. Reaksi enzimatik dengan LDL-kolesterol yang tersisa dari yang pertama reaksi dimulai untuk menghasilkan perubahan warna (Seisuka, 2017).

#### **2.4 Hubungan Kadar Asam Urat dengan Kolesterol LDL pada HHD**

Disfungsi endotel vaskuler atau *vascular endothel dysfunction* (VED) merupakan suatu keadaan patologik yang kronik dimana pembentukan dan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) menurun dan menyebabkan berkurangnya ekspresi dan aktivasi eNOS. Endotel vaskuler memiliki fungsi sebagai biological barrier terhadap aliran sel darah dan berbagai larutan yang berasal dari sel-sel otot polos pembuluh darah atau *vascular smooth muscle cells* (VSMC) (Wantania, 2016).

Gangguan fungsi endotel merupakan permulaan terjadinya berbagai penyakit yang berhubungan dengan sistem kardiovaskuler seperti aterosklerosis,

penyakit jantung koroner, hipertensi, dislipidemia, resistensi insulin, diabetes melitus, hiperhomosisteinemia, dan beberapa penyakit lain seperti penyakit vaskulitis autoimun termasuk lupus (Darwin dkk, 2018).



Sumber: Balakumar P *et al*, 2009

Hiperurisemia menyebabkan terbentuknya agregasi platelet di pembuluh darah, yang dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Nilai trigliserida, apolipoprotein B dan apolipoprotein E meningkat dan nilai *high density lipoprotein* (HDL) menurun pada keadaan ini juga menyebabkan terbentuknya aterosklerosis. Meningkatnya kadar asam urat yang berlebih dalam tubuh dapat memicu terbentuknya radikal bebas, yang merangsang peroksidasi lipid sehingga meningkatkan proses penebalan intima. Selanjutnya, LDL yang teroksidasi

berpengaruh dalam penghambatan transkripsi dan ekspresi eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*). *Reactive oxygen species* menginduksi peroksidasi lipid yang dapat mengganggu struktur dan kekentalan membran biologi, sehingga memengaruhi fungsi vaskuler (Wantania, 2016).