



## TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

# Losartan sebagai Regimen Penurun Serum Asam Urat pada Penderita Gout dengan Hipertensi: Sebuah Tinjauan Pustaka

Ronald Torang Marsahala Panggabean<sup>1</sup>, Florence Pribadi<sup>2\*</sup>, Angelarita Djami Raga<sup>1</sup>, Ellysia Yuvena Maheswari<sup>1</sup>, Berlian Ester Wakas<sup>1</sup>, Almer Fathoni Syahda<sup>1</sup>, Lola Adriani<sup>1</sup>, Kevin Luke<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra

<sup>2</sup>Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

\*Korespondensi:  
florence.pribadi@ciputra.ac.id

### Abstrak

Asam urat (AU) merupakan produk akhir dari metabolisme purin yang terdistribusi pada plasma dan cairan synovial. Solubilitas AU pada air sangat rendah, sehingga pada konsentrasi 6.8 mg/dL dapat membentuk kristal, yaitu monosodium urat. Kristal yang mengendap di sendi dapat memicu proses inflamasi yang disebut dengan gout arthritis (GA). Penatalaksanaan GA yang tidak optimal menyebabkan penurunan kualitas hidup yang signifikan. Losartan merupakan obat hipertensi yang bekerja dengan memblokir reseptor Angiotensin I, sekaligus memiliki efek menurunkan kadar AU. Losartan diduga menghambat transporter URAT1 pada tubulus ginjal, sehingga mengganggu reabsorpsi AU dan menyebabkan efek urikosurik. Tinjauan ini akan membahas potensi Losartan sebagai regimen terapi penurunan AU pada penderita gout dengan hipertensi.

**Kata Kunci:** Losartan, Asam Urat, Gout, Hipertensi, Urikosurik

## PENDAHULUAN

Asam urat (AU) merupakan produk akhir dari metabolisme purin. Hiperurisemia merupakan kondisi penumpukan asam urat dalam darah. Kristal asam urat yang menumpuk pada sendi, menimbulkan inflamasi dan nyeri yang disebut gout arthritis (GA).<sup>1</sup>

GA merupakan penyakit sendi yang umum di masyarakat. Hingga saat ini tercatat prevalensi GA di dunia adalah <1% hingga 6.8% dengan rerata insiden sebesar 0.58-2.89 per 1.000 orang-tahun.<sup>2</sup> Sedangkan prevalensi GA di Indonesia sekitar 14.5-29.2%.<sup>3</sup> Walau kejadiannya yang cukup sering, hanya satu dari tiga pasien mendapatkan terapi yang optimal. Penatalaksanaan GA yang tidak optimal menyebabkan deformitas sendi, serta penurunan kualitas hidup yang signifikan.<sup>4</sup>

Losartan merupakan obat hipertensi yang bekerja dengan memblokir reseptor Angiotensin I (ATI).<sup>5</sup> Studi terdahulu menyatakan bahwa Losartan memiliki efek urikosuria yang

mampu menurunkan kadar AU.<sup>6</sup> Tinjauan ini akan membahas potensi Losartan sebagai terapi penurunan AU pada pasien GA dengan hipertensi.

## Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin. Purin memiliki dua asam nukleat utama yaitu adenosin monofosfat (AMP) dan guanin monofosfat (GMP), kedua asam nukleat ini memiliki jalur metabolisme yang berbeda. Proses metabolisme AMP lebih kompleks karena melibatkan lebih banyak proses dan enzim. Awalnya, AMP diubah menjadi Inosin dengan enzim nukleotidase dan adenosin deaminase. Inosin akan mengalami fosforilasi membentuk hipoxantin. Proses selanjutnya diatur oleh enzim xantin oksidase yang memegang peranan kunci, yaitu mengubah hipoxantin menjadi xantin, sekaligus mengubah xantin menjadi AU. Sedangkan GMP memiliki alur metabolisme yang lebih sederhana. GMP diubah menjadi guanin dan guanin dengan enzim nukleotidase. Selanjutnya,



proses deaminasi guanin akan menghasilkan xantin dan diikuti dengan proses oksidasi membentuk AU.<sup>1,7,8</sup>

Asam urat merupakan asam organik lemah dengan pKa sebesar 5.8. AU terdistribusi pada plasma dan cairan synovial dengan bentuk paling umum berupa garam. Pada kondisi fisiologis, kadar AU berkisar antara 1.5-6.0 mg/dL pada wanita dan 2.5-7.0 mg/dL pada pria.<sup>7</sup>

Ginjal merupakan organ utama yang mengatur ekskresi AU melalui urin. Sekitar 65% AU diekskresikan melalui urin, sedangkan sisanya melalui saluran pencernaan. Selain itu, 90% AU yang terfiltrasi akan direabsorpsi pada tubulus proximal ginjal melalui beberapa transporter, seperti urate transporter 1 (URAT1), organic anion transporter 4 (OAT4), OAT10, dan glucose transporter 9 (GLUT9).<sup>9,10</sup>

Solubilitas AU pada air sangat rendah, sehingga bila konsentrasi AU pada darah mencapai titik tertentu (6.8 mg/dL), maka dapat membentuk kristal.<sup>7</sup> Monosodium urat (MSU) merupakan bentuk kristal yang paling umum, yaitu satu molekul urat yang berikatan dengan satu atom Natrium dan satu molekul air. Secara makroskopis, MSU memiliki bentuk seperti jarum.<sup>1</sup>

## Hiperurisemia dan Gout

Hiperurisemia merupakan kondisi peningkatan kadar asam urat dalam darah, yaitu batas atas normal 6.8 mg/dL atau lebih dari 7 mg/dL. Keseimbangan kadar asam urat sendiri diatur oleh dua faktor, yaitu produksi dan ekskresi. Peningkatan produksi asam urat dapat diakibatkan oleh diet tinggi purin, gangguan metabolisme purine, atau pemecahan sel yang meningkat. Sedangkan gangguan ginjal, asidosis, hypovolemia, dan obat-obatan tertentu dapat mengganggu ekskresi asam urat pada urine, sehingga meningkatkan kadar asam urat pada darah. Gangguan ekskresi AU biasanya merupakan faktor risiko yang lebih dominan, yaitu sekitar 90% dibandingkan peningkatan produksi AU, yaitu sekitar 10%.<sup>10,11</sup>

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, kondisi oversaturasi asam urat pada darah dapat memicu terbentuknya kristal MSU. Kristal ini mengendap pada sendi dan memicu proses

inflammasi yang disebut dengan GA.<sup>7,12</sup> Perjalanan penyakit GA meliputi empat fase utama, yaitu hiperurisemia asimtomatik, serangan GA akut, GA interkritikal, dan GA kronis.<sup>12,13</sup>

Serangan GA akut merupakan bentuk artritis inflammatory akut yang ditandai dengan rasa nyeri yang hebat, tiba-tiba, bengkak, hangat, dan eritema. Kondisi ini dikenal dengan podagra. Sekitar 90% GA akut terjadi pada sendi metatarsophalangeal (MTP) I. Di antara serangan GA akut, terdapat periode asimtomatis yang disebut fase interkritikal.<sup>13</sup> Bila terapi GA tidak adekuat, maka kristal MSU dapat menumpuk pada sendi membentuk tofus hingga deformitas. Bila kristal MSU menumpuk pada ginjal dapat meningkatkan risiko nefrolitiasis. Kondisi ini termasuk pada fase GA kronis.<sup>12</sup>

Diagnosis definitif GA dapat ditegakkan bila terdapat kristal MSU pada cairan synovial atau aspirasi tofus. Pada praktik klinis, Perhimpunan Reumatologi Indonesia merekomendasikan diagnosis GA berdasarkan beberapa kondisi yaitu: (1) hiperurisemia asimptomatis (kadar serum AU >6.8 mg/dL); (2) serangan GA akut ditandai dengan nyeri hebat, tiba-tiba, bengkak, dengan/tanpa eritema pada satu sendi dalam 6-12 jam. Manifestasi tipikal berupa podagra berulang; dan (3) pemeriksaan radiografi tipikal mengarah ke GA kronis.<sup>3</sup>

Tatalaksana GA meliputi pendekatan non-farmakologis dan farmakologis. Semua pasien hiperurisemia wajib mendapatkan tatalaksana non-farmakologis meliputi informasi mengenai GA, modifikasi gaya hidup berupa aktivitas fisik dan diet rendah purin. Sedangkan terapi farmakologis GA meliputi terapi akut dan penurunan kadar AU.<sup>3,14</sup>

Terapi pada GA akut bertujuan untuk meredakan nyeri. Tiga regimen yang direkomendasikan berupa Kolkisin, obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), dan kortikosteroid sistemik. Kolkisin sangat efektif pada 12-24 jam pertama sejak onset serangan. Dosis awal Kolkisin adalah 1 mg, diikuti 0,5 mg pada 1 jam selanjutnya. Terapi OAINS juga efektif pada terapi akut GA. Regimen yang umum diberikan berupa Natrium Diklofenak 25-50 mg selama 3-5 hari. Bila terdapat Kolkisin dan OAINS tidak memberikan respon yang baik atau terdapat kontraindikasi, maka dapat diberikan



kortikosteroid sistemik berupa prednison 2-3 x 5 mg/hari selama 3 hari.<sup>14</sup>

Sedangkan regimen terapi farmakologis penurunan AU dapat berupa penghambat xantin oksidase dan uricosuria. Penghambat xantin oksidase seperti Allopurinol dan Febuxostat merupakan regimen lini pertama dalam penurunan AU. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat enzim xantin oksidase, sehingga proses oksidasi hipoxantin dan xantin menjadi asam urat berkurang.<sup>3,14,15</sup>

Urikosuria merupakan obat yang menghambat transporter AU di ginjal, sehingga proses reabsorpsi berkurang dan lebih banyak AU yang tereliminasi melalui urine. Obat-obatan uricosuria biasanya merupakan obat tambahan bila kadar AU belum mencapai target. Contoh obat-obatan urikosuria adalah Probenesid dan Lesinurad.<sup>15,16</sup>

Manajemen yang komprehensif dan adekuat sangat penting dalam tatalaksana GA. Pengobatan yang tidak adekuat menyebabkan deformatasi sendi dan menurunnya kualitas hidup yang signifikan. Sebuah systematic review menyimpulkan bahwa pasien GA memiliki aspek fisik health-related quality of life (HRQoL) yang buruk dengan beberapa prediktor seperti frekuensi serangan, intensitas serangan, nyeri saat fase interkritikal, dan jumlah sendi yang terlibat.<sup>4</sup>

## Losartan

Losartan merupakan obat anti-hipertensi yang bekerja dengan memblokir reseptor AT1 atau angiotensin-receptor blocker (ARB) yang paling umum digunakan.<sup>17</sup> Aktivasi AT1 oleh angiotensin II sendiri menyebabkan kontraksi otot polos vascular, peningkatan reabsorpsi sodium, retensi cairan, dan peningkatan tekanan darah sistemik, sehingga blokade reseptor AT1 dapat menyebabkan penurunan tekanan darah.<sup>18</sup>

Losartan pertama kali ditemukan pada tahun 1986, setelah seorang ilmuwan bernama P.C. Wong melakukan kesalahan yaitu menyuntikan prototipe Losartan (S-8307) ke tikus dengan dosis 100mg/kg atau setara dengan 7 gram pada manusia dengan berat 70 kg. Walau demikian, kesalahan ini menunjukkan spesifisitas S-8307 pada reseptor angiotensin.<sup>19</sup>

Losartan diberikan secara per oral dengan dosis 50-100 mg/hari. Losartan memiliki waktu paruh yang paling cepat dibandingkan ARB lain, yaitu 2 jam dengan bioavailabilitas sekitar 33%. Losartan merupakan pro-drug yang dimetabolisme oleh sitokrom P450 tipe 2C9 dan 3A4 untuk menghasilkan metabolit aktif EXP3174. Sebagian besar Losartan diekskresikan melalui saluran empedu (60%) dan urin (35%).<sup>20</sup>

Secara umum, indikasi Losartan mirip dengan obat golongan angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-i). Losartan dapat digunakan pada kasus intoleransi obat golongan ACE-i, hipertensi dengan/tanpa hipertrofi ventrikel kiri, nefropati diabetik, dan penggunaan off-label pada kasus sindroma Marfan, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung.<sup>5</sup> Selain itu, kajian terbaru menunjukkan bahwa Losartan memiliki potensi menguntungkan pada stroke, fibrilasi atrium, diabetes mellitus, disfungsi ereksi, penurunan kognitif, dan pencegahan penyakit kardiovaskular.<sup>21</sup>

## Losartan sebagai Terapi Hiperurisemia

Selain efek anti-hipertensi, Losartan juga memiliki efek menurunkan kadar asam urat serum. Beberapa kajian bahkan menyimpulkan bahwa efek urikosurik ini tidak didapatkan pada obat golongan ARB lainnya, melainkan khas pada Losartan saja.<sup>6,22</sup> Sebuah studi di Jepang melibatkan 1.315 pasien hipertensi dengan diabetes mellitus tipe 2 dan membandingkan efek penurunan kadar asam urat oleh lima obat golongan ARB, yaitu Losartan, Valsartan, Telmisartan, Candesartan, dan Olmesartan. Studi tersebut menyimpulkan bahwa hanya Losartan yang menunjukkan penurunan asam urat yang signifikan dibandingkan empat obat ARB lainnya. (vs Valsartan [mean: 0.186, 95%KI: 0.0824-0.289, p=0.0012]; vs Telmisartan [mean: 0.150, 95%KI: 0.0239-0.275, p=0.0172]; vs Candesartan [mean: 0.153, 95%KI: 0.0755-0.231, p=0.0013]; vs Olmesartan [mean: 0.166, 95%KI: 0.0413-0.290, p=0.0089]).<sup>23</sup> Studi lain menunjukkan bahwa Irbesartan juga memiliki efek anti-hipertensi serta penurunan AU.<sup>24</sup> Namun, penurunan AU oleh



Losartan lebih superior dibandingkan Irbesartan (63 vs 12  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.0001$ ).<sup>25,26</sup>

Berbagai studi sebelumnya telah menunjukkan efek penurunan AU Losartan pada pasien gout dengan hipertensi. Sebuah meta-analysis telah menganalisa 31 randomized controlled trials dan menyimpulkan bahwa Losartan 50-100 mg/hari mampu menurunkan kadar AU secara signifikan (weighted mean difference:  $-1.57$  mg/dL, 95%KI:  $-1.83$ — $-1.30$ ,  $p < 0.001$ ), tetapi memiliki efek anti-hipertensi yang serupa dibandingkan obat anti-hipertensi lain (sistolik [weighted mean difference:  $0.61$  mmHg, 95%KI:  $-0.32$ - $1.54$ ,  $p = 0.199$ ] dan diastolik [weighted mean difference:  $0.16$  mmHg, 95%KI:  $-0.56$ - $0.88$ ,  $p = 0.663$ ]). Selain itu, efek samping berupa pusing dan nyeri kepala tidak berbeda bermakna.<sup>27</sup> Perhimpunan Reumatologi Indonesia juga merekomendasikan Losartan sebagai agen urikosurik pada pasien GA dengan hipertensi, walaupun tidak ada anjuran dosis yang dicantumkan.<sup>3</sup>

Pada berbagai kondisi, Losartan tetap menunjukkan efek penurunan AU. Sebuah studi mengkonfirmasi efek ini pada pasien yang mendapatkan transplantasi ginjal. Pemberian Losartan 50 mg/hari mampu meningkatkan eksresi AU hingga 17% dan menurunkan kadar AU dalam darah hingga 8%.<sup>28</sup> Losartan juga mampu menurunkan AU sebesar 3.69% (95%KI  $-1.31$ — $-3.93$ %) pada pasien pediatric dengan proteinuria.<sup>29</sup> Analisa post-hoc dari RENAAL trial bahkan menunjukkan bahwa efek penurunan AU ini berhubungan dengan efek renoproteksi Losartan, yaitu setiap penurunan 0.5 mg/dL AU berhubungan dengan penurunan risiko gangguan ginjal sebesar 6% (95%KI  $-10$ — $-3$ %). Setelah dilakukan penyesuaian statistik, sekitar 20% efek renoproteksi ginjal oleh Losartan berhubungan dengan kadar AU dalam darah.<sup>30</sup>

Losartan diduga menghambat transporter URATI pada tubulus ginjal, sehingga mengganggu reabsorpsi AU dan menyebabkan efek urikosurik. Sebuah studi menunjukkan bahwa mutasi gen transporter URATI pada pasien hipertensi menghilangkan efek urikosurik Losartan.<sup>31</sup> Temuan ini juga dikonfirmasi oleh studi lain yang

menunjukkan bahwa polimorfisme gen URATI pada alel rs3825016 atau rs1529909 terbukti menurunkan efektivitas urikosurik Losartan ( $p = 0.001$  dan  $p < 0.0001$ ).<sup>32</sup>

## KESIMPULAN

Losartan memiliki efek urikosurik dan dapat dipertimbangkan sebagai terapi penurunan asam urat pada pasien gout dengan hipertensi. Dosis Losartan yang direkomendasikan adalah 50 mg/hari.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(2):1–13.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):380–90.
3. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. 2018. 1–33 p.
4. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2013/08/11. 2013 Nov;52(11):2031–40.
5. Enna SJ, Bylund DB. Losartan. *xPharm Compr Pharmacol Ref.* 2022 Feb 9;1–2.
6. Sutton Burke EM, Kelly TC, Shoales LA, Nagel AK. Angiotensin Receptor Blockers Effect on Serum Uric Acid—A Class Effect? *J Pharm Pract.* 2020;33(6):874–81.
7. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8–14.
8. Furuhashi M. New insights into purine metabolism in metabolic diseases: Role of xanthine oxidoreductase activity. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2020;319(5):E827–34.
9. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(6).
10. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-hetmańczyk A, Maciążek-chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia.* 2020;58(5):312–23.
11. George C, Minter DA. Hyperuricemia. *Urol a Glance.* 2021 Jul 20;107–9.
12. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):495–511.
13. Kopke A, Greef O. Hyperuricaemia and gout. *South African Fam Pract.* 2015;57(1):6–12.
14. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Primer Edisi II. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2014;150.
15. Hainer BL, Matheson E, Travis Wilkes R. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician.* 2014;90(12):831–6.



16. Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: the once and future therapy for hyperuricemia? *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar;26(2):169–75.
17. Chen RJ, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension*. 2021;(September):591–603.
18. Hill RD, Vaidya PN. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). *StatPearls*. 2022 Mar 28;
19. Bhardwaj G. How the antihypertensive losartan was discovered. *Expert Opin Drug Discov*. 2006;1:609–18.
20. Abraham HMA, White CM, White WB. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf*. 2015;38(1):33–54.
21. Dézsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):255–66.
22. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(6):339–46.
23. Nishida Y, Takahashi Y, Susa N, Kanou N, Nakayama T, Asai S. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1):1–8.
24. Nakamura M, Sasai N, Hisatome I, Ichida K. Effects of irbesartan on serum uric acid levels in patients with hypertension and diabetes. *Clin Pharmacol*. 2014 May 2;6(1):79.
25. Dang A, Zhang Y, Liu G, Chen G, Song W, Wang B. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):45–50.
26. Würzner G, Gerster JC, Chiolero A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001;19(10):1855–60.
27. Fan Y, Wei F, Lang Y, Wang S. Losartan treatment for hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population: Ameta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33(4):681–9.
28. Kamper AL, Nielsen AH. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation*. 2001 Aug 27;72(4):671–4.
29. Bryant CE, Rajai A, Webb NJA, Hogg RJ. Effects of losartan and enalapril on serum uric acid and GFR in children with proteinuria. *Pediatr Nephrol*. 2021 Oct 1;36(10):3211–9.
30. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: A post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensin ii antagonist losartan trial. *Hypertension*. 2011;58(1):2–7.
31. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, Mizuta E, Yanagihara K, Sonoyama K, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter I (URAT I) in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21(10):1157–62.
32. Sun H, Qu Q, Qu J, Lou XY, Peng Y, Zeng Y, et al. URAT1 gene polymorphisms influence uricosuric action of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia. *Pharmacogenomics*. 2015;16(8):855–63.