

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar teori

1. Asam urat

a. Definisi

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin, baik purin yang berasal dari bahan pangan maupun dari hasil pemecahan purin asam nukleat tubuh. Dalam serum, monosodium urat terutama berada dalam bentuk natrium urat, sedangkan dalam saluran urin, monosodium urat dalam bentuk asam urat. Zat gizi yang digunakan dalam pembentukan purin di dalam tubuh yaitu *glutamin*, *glisin*, *aspartat*, dan karbondioksida. Hati adalah tempat yang terpenting dalam sintesa purin (Krisnatuti, 2008).

Secara ilmiah, purin terdapat dalam tubuh kita dan dijumpai pada semua makanan dari sel hidup, yakni makanan, tanaman dan juga pada hewan. Jadi, asam urat merupakan hasil metabolisme didalam tubuh, yang kadarnya tidak boleh berlebih (Wibowo. 2009).

Kebanyakan asam urat larut dalam darah dan perjalanan ke ginjal. Dari sana, lolos keluar dalam urin. Jika tubuh memproduksi terlalu banyak asam urat atau tidak membuang dengan cukup sehingga menyebabkan tingginya kadar asam urat dalam darah atau yang sering disebut hiperurisemia (Edwards, 2015).

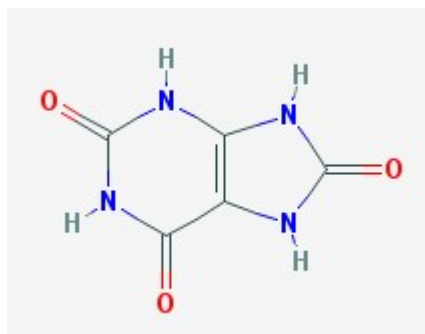
Kekurangan kadar asam urat dalam plasma disebut hipourisemia, yang biasanya disebabkan karena diet, genetik, dan adanya agen toksik. Pada manusia, kisaran normal komponen darah ini memiliki batas bawah ditetapkan berbagai kisaran yaitu 2 mg/dl hingga 4 mg/dl, sedangkan batas atas adalah 6 mg/dl untuk wanita dan 7 mg/dl untuk laki-laki (Chizynski,2015).

b. Kadar Normal Asam Urat

Kadar asam urat dapat diketahui melalui hasil pemeriksaan darah dan urin. Nilai rujukan kadar asam urat dalam darah normal pada perempuan adalah 2-6 mg/dl, sedangkan pada laki-laki yaitu 3-7,2 mg/dl (Putra, 2006).

c. Struktur Kimia Asam Urat

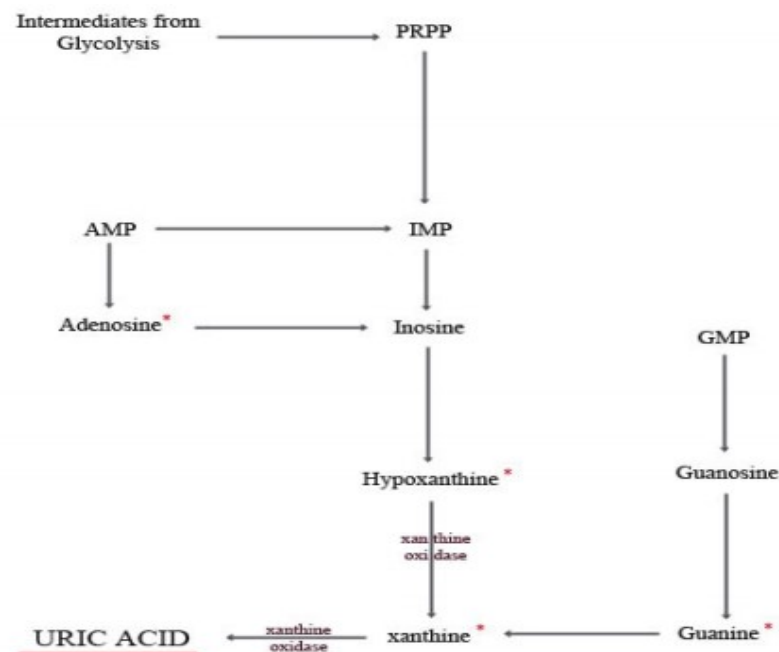
Asam urat memiliki formula molekuler $C_5H_4N_4O_3$ yang terdiri dari *carbon*, *nitrogen*, *oxygen*, dan *hydrogen*. Nama kimia untuk asam urat adalah *2,6,8-trioksipurin* (National Institute of Health, 2004).



Gambar 1. Struktur Kimia Asam Urat
Sumber : *National Institute of Health, 2004*

d. Metabolisme Asam Urat

Jalur kompleks pembentukan asam urat dimulai dari *ribose 5-phosphate* yang diubah menjadi *phosphoribosyl pyrophosphate* (PRPP) dan kemudian menjadi *phosphoribosilamine*, lalu ditransformasi menjadi *inosine monophosphate* (IMP). Dari senyawa perantara yang berasal dari *adenosinemonophosphate* (AMP) dan *guanosine monophosphate* (GMP), *purine nucleotides* digunakan untuk sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA), serta *inosine* yang kemudian akan mengalami degradasi menjadi *hypoxanthine*, *xanthine* dan akhirnya menjadi *uric acid* (Swanson, 2007). Seperti pada skema berikut:



Skema 1. Penguraian Basa Purin

Sumber : Swanson, 2007

e. Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar asam urat dalam darah

1) Genetik/ Riwayat Keluarga

Beberapa gen mengatur produksi kadar asam urat. Analisis *The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Studies* menunjukkan bahwa adanya hubungan antara faktor keturunan dengan asam urat sekitar 40% (National Institute of Health, 2001).

2) Jenis Kelamin

Hiperurisemia lebih banyak didapatkan pada pria daripada wanita, karena kadar asam urat pada pria lebih tinggi dibandingkan wanita. Hal ini berhubungan dengan adanya hormon estrogen yang membantu mengeluarkan asam urat melalui urin. Pada pria tidak memiliki hormon estrogen yang cukup tinggi, sehingga asam urat tinggi akibat sulit untuk diekskresikan melalui urin (Putra, 2006).

3) Usia

Hiperurisemia lebih sering dialami oleh pria yang berusia lebih dari 40 tahun, karena asam urat pada pria cenderung meningkat dengan bertambahnya usia, sedangkan pada wanita meningkat setelah menopause dengan rentang usia 60-80 tahun (Fiskha, 2010).

4) Asupan senyawa purin berlebihan

Bahan pangan yang tinggi kandungan purinnya dapat meningkatkan kadar urat dalam darah antara 0,5 – 0,75 g/ml purin yang dikonsumsi. Konsumsi lemak atau minyak tinggi seperti

makanan yang digoreng, santan, margarin atau mentega dan buah-buahan yang mengandung lemak tinggi seperti durian dan alpukat juga berpengaruh terhadap pengeluaran asam urat (Krisnatuti, 2008).

5) Obat-obatan tertentu

Obat-obatan yang dapat meningkatkan asam urat yaitu *teophiline, niacin, furosemide, cyclosporine, ethanol, levodopa, hydrochlothiazide*, dan *aspirin* dengan dosis rendah. (Moriwaki, 2014)

2. Diabetes melitus

a. Pengertian

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global yang berhubungan erat dengan penyakit metabolik dan kardioserebrovaskular. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM di berbagai penjuru dunia. *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Soegondo, 2011).

Diabetes Melitus adalah penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak cukup mampu memproduksi insulin atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin

adalah hormon yang mengatur kadar gula darah, akibatnya terjadi kenaikan konsentrasi di dalam darah (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Peningkatan kadar gula darah pada penderita DM mengakibatkan tubuh tidak bisa memproduksi hormone insulin secara baik atau sampai tidak bisa memproduksi sama sekali (Sudarmoko,2010).

Terdapat kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 dulu disebut *insulin dependent/juvenile/childhood* onset diabetes, ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Diabetes tipe 2, dulu disebut *non-insulin dependent* atau *adult-onset diabetes* yang disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Menurut kriteria diagnostik Perkumpulan Penyakit Endokrin Nasional Indonesia (PERKENI), seseorang dapat dikatakan menderita DM jika memiliki kadar gula darah puasa > 126 mg/dl dan kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl. Kadar gula darah sepanjang hari bisa bervariasi dimana akan meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam, kadar gula darah yang normal adalah pada pagi hari setelah malam sebelumnya berpuasa yaitu 70-110 mg/dl (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011).

b. Epidemiologi

Global status report on World Health Organization (WHO) tahun 2010 melaporkan bahwa 60% penyebab kematian semua umur di dunia adalah karena Penyakit Tidak Menular. DM menduduki peringkat ke-6

sebagai penyebab kematian di dunia. Sekitar 1,3 juta orang meninggal akibat diabetes dan 4% meninggal sebelum usia 70 tahun. Pada Tahun 2030 diperkirakan DM menempati urutan ke-7 penyebab kematian dunia. Sedangkan untuk di Indonesia diperkirakan pada tahun 2030 akan memiliki penyandang DM sebanyak 21,3 juta jiwa.

Secara global diperkirakan bahwa 382.000.000 orang yang menderita diabetes mellitus (8,3%). Amerika Utara dan Karibia adalah wilayah dengan prevalensi tertinggi yaitu 36.755 penderita diabetes (11%) diikuti oleh Timur Tengah dan Afrika Utara dengan prevalensi 34.571 penderita diabetes (9,2%). Daerah Pasifik Barat dengan prevalensi 138.195 penderita diabetes (8,6%) (International Diabetes Federation, 2012).

Kejadian DM Tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, untuk prevalensi DM tertinggi di Indonesia terdapat di provinsi Yogyakarta dengan nilai prevalensi 2,6%, yang kemudian diikuti 2 oleh Jakarta dengan 2,5% dan Sulawesi Utara 2,4%, dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes melitus tipe 1 (Bennett, 2008).

c. Faktor Risiko

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Beberapa faktor risiko yang telah dikaitkan dengan diabetes tipe 2 yaitu (International Diabetes Federation, 2015):

- 1) Riwayat keluarga diabetes
- 2) Jenis kelamin
- 3) Usia meningkat
- 4) Etnis
- 5) Kegemukan
- 6) Aktivitas fisik

d. Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologinya (Inzucchi, 2010)

1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Destruksi sel β umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut.

- a) Melalui proses imunologik (Otoimunologik)
- b) Idiopatik

2) Diabetes Mellitus Tipe 2

Bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin

3) Diabetes Mellitus Tipe Lain

- a) Penyakit eksokrin pankreas
- b) Endokrinopati
- c) Karena obat atau kadar azat kimia
- d) Infeksi
- e) Immunologi (jarang)
- f) Sindroma genetik lain

4) Diabetes Gestasional

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

e. Manifestasi Klinik

Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala akut diabetes melitus yaitu : *poliphagia* (banyak makan), *olidipsia* (banyak minum), *poliuria* (banyak kencing/sering kencing di malam hari), nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), mudah lelah (Fatimah, 2015).

Gejala kronik diabetes melitus yaitu : kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah

lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi. Pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg (Fatimah, 2015).

f. Patofisiologi

Pada diabetes melitus tipe 2, tahap awal terjadinya toleransi glukosa hampir normal karena sel-sel beta pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. Seiring dengan meningkatnya resistensi insulin, sel beta pankreas tidak lagi dapat mempertahankan kondisi hiperinsulinemia (Colledge et al, 2006). Akibatnya, terjadi gangguan toleransi glukosa yang ditandai dengan peningkatan glukosa postprandial (Marieb, 2004). Penurunan sekresi insulin dan peningkatan produksi glukosa hati yang terus menerus, akan berlanjut pada diabetes dan disertai dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa (Conroy, 2010).

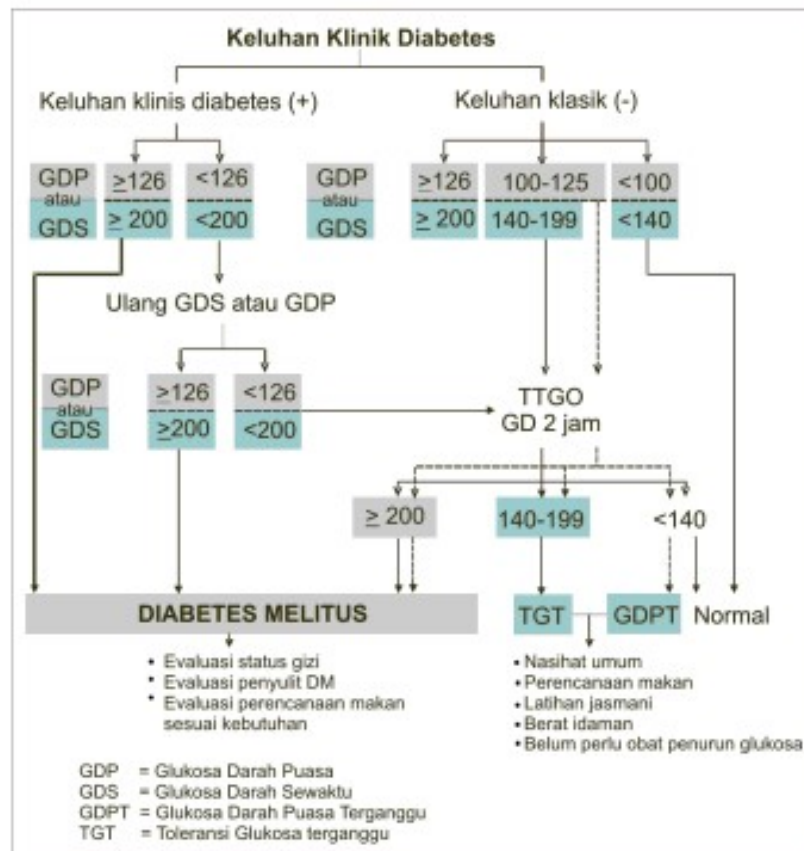
Penurunan reseptor insulin dan aktivitas *tirosin kinase* pada otot rangka merupakan efek sekunder hiperinsulinemia. Peningkatan trigliserida dan produk metabolisme asam lemak menurunkan efek insulin yang berlanjut pada resistensi insulin (Conroy, 2010).

Gangguan sekresi insulin pada diabetes melitus tipe 2, sekresi insulin meningkat sebagai respon terhadap resistensi insulin untuk mempertahankan toleransi glukosa. Namun, kelamaan sel beta pankreas menjadi lelah dan hal ini memicu terjadinya kegagalan fungsi sel beta.

Pulau *polipeptida amiloid* atau amylin yang disekresikan oleh sel beta akan membentuk deposit *amiloid fibrilar*. Deposit ini dapat ditemukan pada pasien yang telah lama menderita diabetes melitus tipe 2 (Harrison , 2008).

Abnormalitas metabolik akibat resistensi insulin, penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif insulin menurun, sedangkan kadar hepatic *glucose output* bertambah. Seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah, akan terjadi akumulasi lipid dalam serat otot rangka, yang mengganggu *fosforilasi oksidatif* dan penurunan produksi *adenosina trifosfat* (ATP) mitokondria. Akibatnya, banyak asam lemak bebas keluar dari adiposit sehingga terjadi peningkatan sintesis lipid (trigliserida) dalam hepatosit (Porth, 2008).

Alur penegakkan diagnosis DM dapat dilihat pada skema dibawah



Skema 2. Penegakkan diagnosis diabetes melitus

Sumber : Ndraha, 2014

h. Komplikasi

Sejak ditemukan banyak obat untuk menurunkan glukosa darah, terutama setelah ditemukannya insulin, angka kematian penderita diabetes akibat komplikasi akut bisa menurun drastis. Kelangsungan hidup penderita diabetes lebih panjang dan diabetes dapat dikontrol lebih lama (Ndraha, 2014).

Komplikasi akut pada pasien diabetes melitus meliputi ketoasidosis diabetik, hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia. Komplikasi menahun yang dapat terjadi akibat diabetes yang tidak

terkendali adalah makroangiopati, mikroangiopati, dan neuropati (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011).

i. Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus

Tabel 2.1 Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus

	Baik	Sedang	Buruk
Gula Darah Puasa (mg/dL)	80-109	110-125	>125
Gula Darah 2 jam (mg/dL)	110-144	145-179	>179
Gula Darah Sewaktu (mg/dL)	80-144	145-179	>179

Sumber: (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011)

3. Hubungan Kadar Asam urat dengan Gula Darah

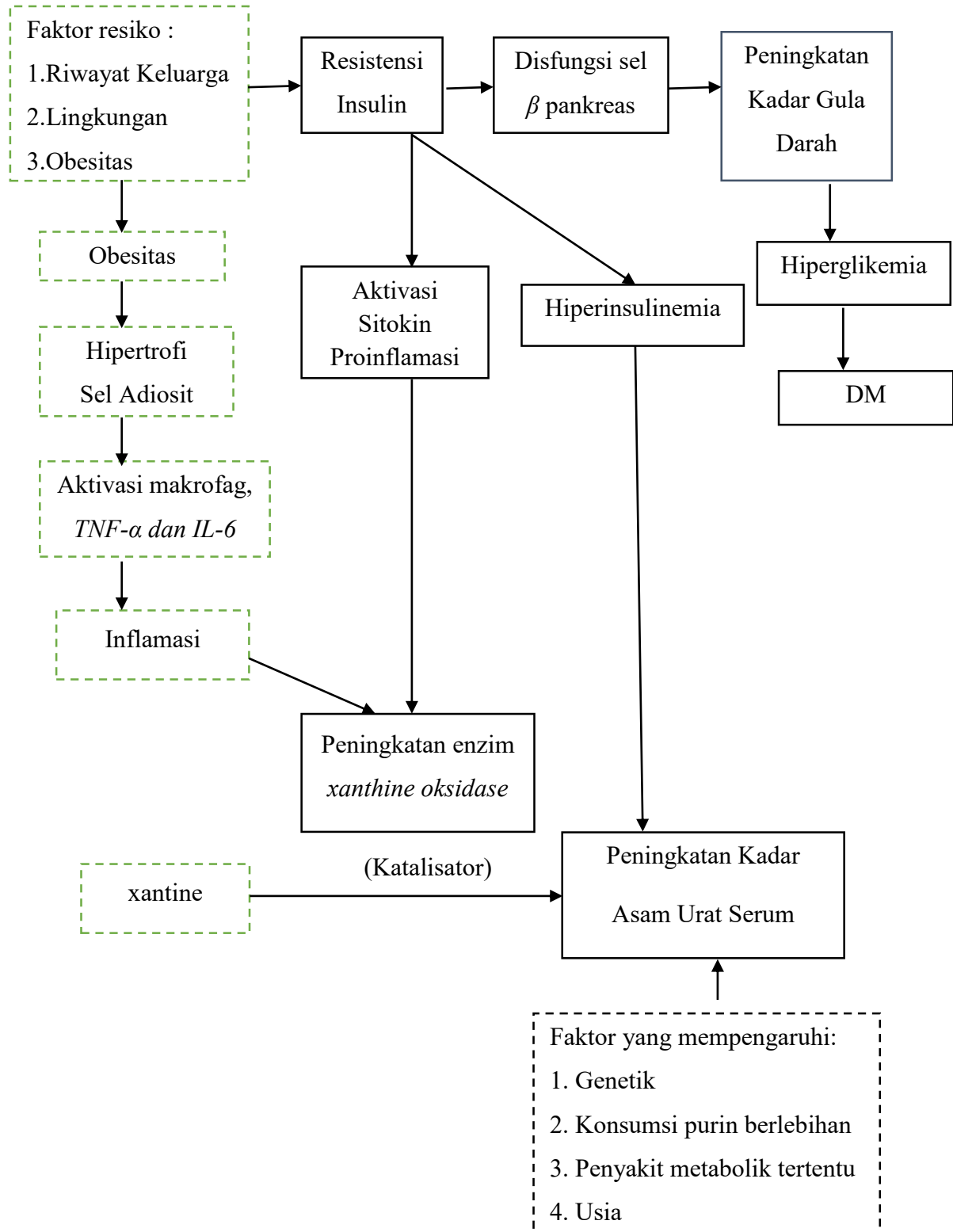
Asam urat diidentifikasi sebagai penanda untuk sejumlah kelainan metabolik. Resistensi insulin dapat menyebabkan hiperinsulinemia yang meningkatkan reabsorpsi natrium dan air, termasuk asam urat dari ginjal (Krishnan, et.al., 2012). Hubungan antara serum asam urat dan insulin serum menunjukkan bahwa setiap kali ada peningkatan kadar serum insulin, ada juga peningkatan kadar asam urat serum (hiperurisemia). Peningkatan asam urat serum, yang berhubungan dengan gangguan toleransi glukosa dan diabetes tipe 2 yang baru ditemukan, Hiperinsulinemia tampaknya adalah penyebab serta akibat dari resistensi insulin (Gill, et.al., 2013).

Peningkatan gula darah yang bersifat kronis atau yang biasa disebut hiperglikemia kronis yang terjadi pada DM disebabkan oleh karena defek pada sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Adanya resistensi insulin akan menjadi dasar untuk terjadinya disfungsi sel beta pankreas pada penderita diabetes melitus. Resistensi insulin juga merupakan kelainan utama yang terjadi pada penderita dengan obesitas. Sel adiposit yang mengalami

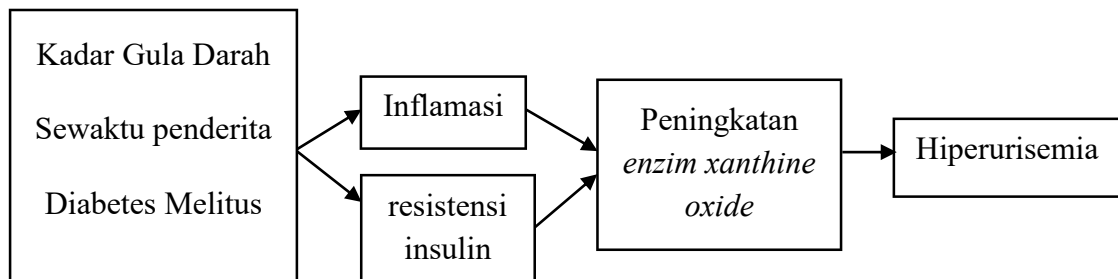
hipertrofi akan mensekresikan beberapa mediator inflamasi. Disamping sel adiposit yang mengalami hipertrofi, makrofag pada jaringan adiposit juga mengalami perubahan menjadi lebih aktif memicu inflamasi pada jaringan adiposit dan lebih banyak mensekresikan mediator inflamasi seperti *Tumor Necrosis factor alfa (TNF- α)* dan *Interleukin 6 (IL-6)* (Muniyappa, 2008).

Berat badan berlebih atau obesitas menjadi faktor risiko yang sering dikaitkan dengan diabetes melitus tipe 2. Hipertrofi dan inflamasi jaringan adiposit pada penderita obesitas memegang peranan penting dalam meningkatkan aktivitas sitokin proinflamasi dan munculnya keadaan resistensi insulin. Kondisi ini juga didapatkan pada penderita DM dimana hiperglikemia kronis dan resistensi insulin memegang peranan penting dalam meningkatkan aktivitas sitokin proinflamasi. Peningkatan aktivitas sitokin ini akan meningkatkan apoptosis sel dan nekrosis jaringan, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar asam urat di dalam serum. Selain itu, aktivitas sitokin proinflamasi akan meningkatkan aktivitas enzim *xanthine oxidase* yang merupakan katalisator dalam proses pembentukan asam urat (Wu, 2008).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H1: Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar asam urat dengan kadar gula darah sewaktu pada penderita diabetes melitus.

H2: Terdapat korelasi yang bermakna antara kadar asam urat dengan kadar gula darah sewaktu pada penderita diabetes melitus.