

NASKAH PUBLIKASI
KORELASI KADAR ASAM URAT DENGAN NILAI NLR PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh
Derajat Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Disusun Oleh:
SAFIRA NOVIA BRILLIANTI
20150310120

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
2019

HALAMAN PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

**KORELASI KADAR ASAM URAT DENGAN NILAI NLR PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun oleh :

SAFIRA NOVIA BRILLIANTI

20150310120

Telah disetujui dan diseminarkan pada 7 Januari 2019

Dosen Pembimbing

Dosen Penguji



dr. Suryanto, Sp.PK

NIK : 19631202199511 173 016



dr. Adang M Gugun, M.Kes, Sp.PK

NIK: 19690118190904 173 034

Mengetahui,

Kaprodi Pendidikan Dokter

Dekan

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



Dr. Ibra Sri Sundari, M.Kes

NIK: 19670513199609 173 019



Dr. dr. Wiwik Kusumawati, M.Kes

NIK: 19660527199609 173 018

Correlation between Uric Acid Levels and NLR Value in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Safira Novia Brillianti¹, Suryanto²

¹Student of Medical Faculty and Health Sciences Muhammadiyah University of Yogyakarta

²Lecture Departement of Clinical Pathology Muhammadiyah University of Yogyakarta

Abstract

Background : Metabolic dysregulation associated with diabetes mellitus causes secondary pathophysiological changes in several organ systems. One of them is hyperuricemia which has a long-term impact on joints damage, soft tissues, and kidneys. This certainly puts a tremendous burden on individuals with diabetes mellitus and the health care system in controlling the progression of diabetes mellitus.

Aim : Determine the correlation between serum uric acid level and NLR values in type 2 diabetes mellitus patient.

Method : This research used observational analytical method through a cross sectional approach with correlation analysis. Number of samples in this research were 75 patient medical records. The independent variable was uric acid level and the dependent variable was NLR values. After the data is obtained from each variable, then it is analyzed by using Spearman correlation test.

Result : Results showed that patients with type 2 diabetes mellitus with normal uric acid levels amount 61.33% and 38.67% hyperuricemia. Furthermore, the data obtained from the results of the normal NLR value were 38.67% and 61.33% increased. The results of the analysis with the Spearman test obtained a significance number of $p = 0.010$ (significant) with correlation coefficient $r = 0.295$ (weak correlation) for the correlation of serum uric acid levels with NLR values.

Conclusion : Based on these results it can be concluded that there is significant correlation between uric acid levels and NLR values in patients with type 2 diabetes mellitus which shows the significance number $p = 0.010$ and the correlation coefficient $r = 0.295$.

Keywords : Uric Acid Levels, NLR, Type 2 Diabetes Mellitus.

Korelasi Kadar Asam Urat dengan Nilai NLR pada Penderita Diabetes Melitus tipe 2

Safira Novia Brillianti¹, Suryanto²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Dosen Departemen Patologi Klinik Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Intisari

Latar Belakang : Disregulasi metabolik yang terkait dengan diabetes melitus menyebabkan perubahan patofisiologis sekunder pada beberapa sistem organ. Salah satunya hiperurisemia yang memiliki dampak jangka panjang pada kerusakan sendi, jaringan lunak, dan ginjal. Sehingga hal ini tentu memberi beban luar biasa pada individu dengan diabetes melitus dan sistem perawatan kesehatan dalam mengendalikan progresifitas diabetes melitus.

Tujuan : Mengetahui adanya korelasi antara kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita diabetes melitus tipe 2 sehingga mendapatkan tindakan pencegahan sedini mungkin untuk komplikasi yang menyertainya.

Metode Penelitian : Penelitian menggunakan metode observasional analitik melalui pendekatan *cross sectional* dengan analisis uji korelasi. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 75 rekam medis pasien. Variabel bebas penelitian adalah kadar asam urat dan variabel terikatnya adalah nilai NLR. Setelah data didapat dari masing-masing variabel, dilakukan analisis data dengan uji korelasi *Spearman test*.

Hasil Penelitian : Hasil penelitian didapatkan pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kadar asam urat normal sebanyak 61,33% dan hiperurisemia 38,67%. Selanjutnya, didapatkan data hasil nilai NLR normal 38,67% dan meningkat 61,33%. Hasil analisis dengan uji *Spearman* diperoleh angka signifikansi $p = 0,010$ (signifikan) dengan koefisien korelasi $r = 0,295$ (korelasi lemah) untuk korelasi kadar asam urat serum dengan nilai NLR.

Kesimpulan : Terdapat korelasi yang signifikan antara kadar asam urat dengan nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menunjukkan angka signifikansi $p = 0,010$ dan koefisien korelasi $r = 0,295$.

Kata kunci : Asam Urat Serum, NLR, Diabetes Melitus Tipe 2.

A. Pendahuluan

International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi Diabetes Melitus di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ketujuh di dunia, sedangkan tahun 2012 angka kejadian DM di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes mellitus (Fatimah R.N, 2015).

World Health Organization (WHO) mengingatkan prevalensi diabetes di Indonesia berpotensi mengalami kenaikan drastis dari 8,4 juta orang pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta penderita di 2030 nanti. Demikian juga halnya dengan IDF, prevalensi orang yang hidup dengan diabetes melitus di dunia adalah 382 juta orang dan diperkirakan akan meningkat 5% atau menjadi 592 juta orang pada tahun 2035. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah

penderita diabetes sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Berdasarkan data provinsi yang diperoleh, prevalensi diabetes di Yogyakarta merupakan prevalensi tertinggi dibandingkan dengan prevalensi kota lain di Indonesia dengan prosentase 2,6% (Riskesdas 2013).

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah perbandingan jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. NLR menunjukkan keseimbangan dua komponen komplementer meskipun sifatnya paradoks dari sistem kekebalan tubuh dimana neutrofil merupakan mediator inflamasi nonspesifik yang aktif memulai pertahanan pertama, sementara limfosit merupakan komponen pengaturan atau perlindungan terhadap inflamasi (Gokulakrishnan, 2009). Penelitian terkini menunjukkan bahwa NLR meningkat dengan meningkatnya tingkat keparahan intoleransi glukosa dan ditemukan berkorelasi positif dengan resistensi insulin

yang berarti bahwa pada pasien diabetes melitus terjadi respon inflamasi.

Asam urat merupakan produk akhir katabolisme purin yang berasal dari degradasi nukleotida purin yang terjadi pada semua sel. Penelitian menunjukkan bahwa pada pasien dengan hiperinsulinemia terjadi peningkatan kadar asam urat serum karena insulin berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal (Zhao Y, 2009).

Fagosit seperti neutrofil dan makrofag juga dapat mengenali peningkatan kadar asam urat sebagai stimulus endogen, mengaktifkan golongan NLRP3 dari faktor inflamasi, menghasilkan IL-1 β , akibatnya terjadi proliferasi, sintesis, dan agregasi leukosit.

Berdasarkan latar belakang di atas, disebutkan bahwa prevalensi penderita diabetes semakin meningkat dalam jumlah setiap tahunnya. Selain itu nilai NLR dan kadar asam urat serum turut berperan dalam patogenesis diabetes melitus. Oleh karena itu,

peneliti ingin mengkaji korelasi antara kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita diabetes melitus tipe 2.

B. Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita DM tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis DM tipe 2 berdasarkan rekam medis September 2015 hingga Agustus 2017 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

C. Hasil Penelitian

Tabel 1. Deskripsi pasien DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin.

Jenis Kelamin	Jumlah	%
Laki – laki	33	44
Perempuan	42	56
Total	75	100

Karakteristik jenis kelamin sampel pada penelitian berdasarkan tabel tersebut terdiri dari 33 laki-laki (44%), dan 42 perempuan (56%).

Tabel 2. Deskripsi kadar asam urat pada pasien DM tipe 2

	Kadar Asam Urat (mg/dL)				
	n	Maks	Min	\bar{x}	SD
N	46	6,4	1,8	4,60	1,12
↑	29	11,7	6,2	9,63	7,74
Total	75	11,7	1,8	5,62	2,09

Data menunjukkan 75 pasien diabetes melitus tipe 2, sebanyak 46 pasien (61,33%) memiliki kadar asam urat yang normal, 29 pasien (38,67%) mengalami peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia dengan nilai maksimal 11,7 mg/dL, minimal 1,8 mg/dL, rata-rata 5,62 mg/dL, dan standar deviasi 2,09 mg/dL.

Tabel 3. Deskripsi nilai NLR pada pasien DM tipe 2

	Nilai NLR	
	n	%
Normal	29	38,67 %
↑	46	61,33 %
Total	75	100 %

Tabel 4. Distribusi nilai NLR

	n	Maks	Min	\bar{x}	SD
N	75	30,3	1,19	5,36	4,66
L					
R					

Pada penelitian menunjukkan 75 pasien diabetes melitus tipe 2, sebanyak 29 pasien (38,67%) memiliki nilai NLR yang normal yaitu antara rentang 0,78 – 3,53, sebanyak 46 pasien (61,33%) mengalami kenaikan pada nilai NLR dengan nilai maksimal 30,3, nilai minimal 1,19, rata-rata 5,36, dan standar deviasi 4,66.

Tabel 5. Distribusi kadar asam urat dan nilai NLR pada pasien DM tipe 2

Asam Urat	Nilai NLR			Total
	(↓)	(N)	(↑)	
N	0	25	20	45
↑	0	3	27	30

Berdasarkan penelitian tersebut, dari 75 sampel ditemukan 25 sampel dengan asam urat dan nilai NLR normal, 20 sampel dengan asam urat normal dan nilai NLR tinggi, 3 sampel dengan nilai NLR normal dan asam urat tinggi, 27 sampel dengan asam urat dan nilai NLR tinggi.

Pada analisis normalitas, digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* karena sampel penelitian lebih dari 50. Didapatkan hasil signifikansi $p < 0,05$ yang memiliki interpretasi distribusi data tidak normal. Dikarenakan distribusi dari kedua data variabel yang tidak normal, maka digunakan uji korelasi *Spearman* diperoleh $p = 0,010$ (signifikan) dan koefisien korelasi $r = 0,295$, sehingga kemaknaan bersifat bermakna dan interpretasi korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR yang didapatkan adalah

korelasi lemah dengan arah hubungan yang searah (korelasi positif) artinya jika variabel X mengalami kenaikan maka variabel Y juga akan mengalami kenaikan.

D. Pembahasan

Berdasarkan distribusi menurut jenis kelamin, terlihat bahwa subjek penderita diabetes melitus tipe 2 pada penelitian dengan jenis kelamin perempuan merupakan proporsi sampel lebih tinggi, yaitu sebanyak 56% dari seluruh sampel penelitian. Adapun proporsi sampel dengan jenis kelamin laki-laki adalah sebanyak 44%. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien perempuan lebih banyak mengidap diabetes mellitus tipe 2 dibanding laki-laki. Menurut Jelantik dan Haryati (2012), jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata berkisar antara 15-20% dari berat badan total dan pada perempuan sekitar 20-25%. Peningkatan kadar lipid pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki, sehingga faktor risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2 pada perempuan 3-7 kali lebih tinggi

dibandingkan pada laki-laki yaitu 2-3 kali. Selain itu, pada wanita juga mengalami kehamilan dimana kehamilan merupakan keadaan yang diabetogenik.

Karakteristik kadar asam urat pada penelitian ini menunjukkan sebanyak 46 pasien (61,33%) memiliki kadar asam urat yang normal, 29 pasien (38,67%) mengalami peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia dengan nilai maksimal 11,7 mg/dL, minimal 1,8 mg/dL, rata-rata 5,62 mg/dL, dan standar deviasi 2,09 mg/dL.

Insulin berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal. Resistensi insulin, hipoksia, dan kematian sel dapat menginduksi perubahan *xanthine* dengan bantuan air dan oksigen akan berubah menjadi asam urat yang menghasilkan peroksida. Peroksida merupakan oksigen radikal bebas yang mempengaruhi keseimbangan *nitric oxide* (NO) yang berperan menjaga keseimbangan tonus vaskular. Sehingga pada keadaan hiperinsulinemia pasien diabetes melitus tipe 2 terjadi peningkatan

reabsorpsi asam urat yang akan menyebabkan hiperurisemia (Nasrul E, Sofitri, 2012).

Karakteristik nilai NLR pada penelitian ini dari 75 pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan sebanyak 29 pasien (38,67%) memiliki nilai NLR yang normal yaitu antara rentang 0,78 – 3,53, sebanyak 46 pasien (61,33%) mengalami kenaikan pada nilai NLR dengan nilai maksimal 30,3, nilai minimal 1,19, rata-rata 5,36, dan standar deviasi 4,66.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Chernecky & Berger (2012) yang menunjukkan satu mekanisme dimana peningkatan kadar neutrofil dapat memediasi resistensi insulin salah satunya melalui inflamasi berlebihan. Sedangkan alasan nilai limfosit yang rendah pada subjek dengan resistensi insulin adalah karena tubuh menurunkan jumlah limfosit CD8⁺ untuk menekan lingkungan anti-inflamasi tubuh.

Berdasarkan analisis hasil uji hipotesis korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita diabetes melitus tipe 2, maka

hipotesis H1 diterima dan H0 ditolak yang artinya terdapat korelasi positif antara kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita diabetes melitus tipe 2, yaitu jika kadar asam urat meningkat maka kadar NLR ikut meningkat di waktu bersamaan.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Azab *et. al.* (2012) yang menjelaskan bahwa NLR sering dipengaruhi oleh kondisi biologis seperti dehidrasi, keparahan sindrom metabolik, atau faktor lain seperti perawatan dan pengolahan sampel darah. Seiring dengan meningkatnya standar hidup, unsur-unsur yang mengakibatkan peningkatan kadar asam urat juga menjadi umum. Kelarutan asam urat yang rendah di dalam darah akan berakibat pada kerusakan endotelium vaskular saat kristalisasi dan mengendap pada dinding vaskular. Kadar asam urat yang meningkat juga mendorong terjadinya oksidasi lipid dan pembentukan radikal bebas, mengurangi produksi *nitric oxide*, dan merusak endotelium.

Hiperinsulinemia berkorelasi dengan hiperurisemia.

Hiperinsulinemia menginduksi peningkatan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal yang akan menyebabkan hiperurisemia. Berkaitan dengan patofisiologi DM tipe 2, pulau Langerhans pankreas yang mengalami defisiensi insulin atau bahkan resistensi insulin adalah organ dengan banyak vaskularisasi. Telah dijelaskan sebelumnya bahwa dampak peningkatan kadar asam urat akan mendorong terjadinya oksidasi lipid dan pembentukan radikal bebas, mengurangi produksi *nitric oxide*, dan merusak endotelium. Hal ini menyebabkan apoptosis sel endotel Langerhans pankreas, disfungsi sel- β dan berujung terjadinya gangguan glikometabolisme. Sebagai akibat kerusakan endotelium Langerhans tadi, tubuh akan mengkompensasi dengan memproduksi fagosit seperti neutrofil dan makrofag yang selanjutnya menyebabkan peningkatan NLR (marker inflamasi).

E. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan pada bab sebelumnya

maka dapat diambil kesimpulan bahwa :

1. Penelitian ini melibatkan 75 rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 yang tercatat sebagai pasien rawat inap dan rawat jalan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada September 2015 hingga Agustus 2017. Terdiri dari 33 laki-laki dan 42 perempuan.
2. Dari data kadar asam urat, 46 pasien (61,33%) memiliki kadar yang normal, sementara 29 pasien (38,67%) hiperurisemia.
3. Dari data nilai NLR, 29 pasien (38,67%) normal dan meningkat pada 46 pasien lainnya (61,33%).
4. Korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR didapatkan angka signifikansi $p = 0,010$ dengan koefisien korelasi $r = 0,295$. Pada uji *Spearman* ditemukan $p < 0,05$ memiliki arti terdapat korelasi yang signifikan antara kadar asam urat dengan nilai NLR. Jika dilihat dari koefisien korelasi, kemaknaan bersifat bermakna dan interpretasi korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR yang didapatkan adalah

korelasi lemah dan arah hubungan yang searah (korelasi positif) artinya jika variabel X mengalami kenaikan maka variabel Y juga akan mengalami kenaikan.

F. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut:

1. Penelitian yang penulis lakukan merupakan penelitian awal dan belum mencapai kesempurnaan, oleh karena itu perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan menggunakan metode cohort atau case control agar hasil yang didapat lebih maksimal dan sesuai.
2. Untuk penelitian selanjutnya, disarankan menggunakan subjek penelitian yang lebih banyak agar data yang didapatkan juga lebih bermakna.
3. Perlu adanya dokumentasi dan sistem pencatatan rekam medis yang lebih baik mengenai pasien dan penyakitnya sehingga data atau informasi

yang ada menjadi akurat dan komprehensif serta mudah dibaca dan dipahami. Hal ini sangat membantu dan berguna untuk kepentingan pendidikan.

G. Daftar Pustaka

- Azab B, Daoud J, Naeem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P, Siddiqui A, Azzi N, Rihana N, Abdallah M, Azzi N, Patel P, Kleiner M, El-Sayegh S. (2012). *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study)*, In: *Renal Failure*, Vol. 34, hal. 571-5767.
- Chernecky, C. C., & Berger, J. B. (2012). *Laboratory tests and diagnostic Procedures (6thed.)*. Philadelphia: Elsevier.
- Fatimah R N. (2015). DIABETES MELITUS TIPE 2 In: *J Majority*, Vol. 4, No. 5
- Gokularishnan K, Deepa R, Mohan V. (2008). *Association of high sensitivity C-Reactive Protein [hsCRP] and Tumour Necrosis Factor- α [TNF- α] with carotid Intimal Medial Thickness in subjects with different grades of glucose intolerance—The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-31)*, Vol. 41, hal. 480-485.
- IDF. (2017). *IDF Diabetes Atlas(8th ed)*.
- Nasrul E, Sofitri. (2012). Hiperurisemia pada Pra Diabetes. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Diakses 12 Mei 2017, dari <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/49>
- PERKENI. (2015). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*.
- Riskesmas. (2013). Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI.
- Zhao Y, Yang X, Lu W, Liao H, dan Liao F. (2009). *Uricase Based Methods for in Determination of Uric Acid in Serum*, Vol.164, hal.1-6.