

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus (DM) mengacu pada kelompok gangguan metabolik umum yang memiliki fenotipe hiperglikemia. Beberapa tipe DM yang berbeda disebabkan oleh interaksi genetika dan faktor lingkungan yang kompleks. Berdasarkan etiologi DM, faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia meliputi berkurangnya sekresi insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Disregulasi metabolik yang terkait dengan DM menyebabkan perubahan patofisiologis sekunder pada beberapa sistem organ sehingga memberi beban luar biasa pada individu dengan diabetes dan sistem perawatan kesehatan. Dengan meningkatnya kejadian di seluruh dunia, DM kemungkinan akan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di masa depan (Powers, Alvin C 2015).

Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. WHO sebelumnya telah merumuskan bahwa diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban

yang singkat dan jelas tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Soegondo *et. al.*, 2009).

Dalam sudut pandang epidemiologi, diabetes seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset atau mulai terjadinya diabetes adalah 7 tahun sebelum 13 diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi ini. Penelitian lain menyatakan bahwa dengan adanya urbanisasi, populasi diabetes tipe 2 akan meningkat 5-10 kali lipat karena terjadi perubahan perilaku rurral-tradisional menjadi urban. Faktor resiko yang berubah secara epidemiologi diperkirakan adalah bertambahnya usia. Lebih banyak dan lebih lamanya obesitas, distribusi lemak tubuh, kurangnya aktivitas jasmani dan hiperinsulinemia. Semua faktor ini berinteraksi dengan beberapa faktor genetik yang berhubungan dengan terjadinya DM tipe 2 (Sugondo *et. al.*, 2009).

b. Klasifikasi

Berdasarkan *Standarts of Medical Care in Diabetes* (2017), *American Diabetes Association* (ADA) mengklasifikasikan diabetes melitus menjadi :

- 1) Diabetes tipe 1 (karena destruksi sel- β autoimun, dapat juga berupa idiopatik, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut).

- 2) Diabetes tipe 2 (karena kehilangan sekresi insulin sel- β secara progresif, sering pada latar belakang resistensi insulin).
- 3) Diabetes melitus gestasional (GDM) (diabetes didiagnosis pada trimester kehamilan kedua atau ketiga, yang tidak menunjukkan secara jelas diabetes sebelum kehamilan).
- 4) Jenis diabetes tertentu karena penyebab lainnya, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes masa kanak-kanak dan diabetes onset menstruasi pada remaja), penyakit pankreas eksokrin (seperti cystic fibrosis), dan diabetes yang disebabkan obat-obatan atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV / AIDS, atau setelah transplantasi organ).

c. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila muncul keluhan klasik yang meliputi poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya atau keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan

disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2015).

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria A1C atau kriteria glukosa plasma, salah satunya glukosa darah puasa (GDP) atau 2-jam PG (*plasma glucose*) setelah pemberian 75 gram glukosa oral pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) (ADA, 2017).

Tabel 1. Kriteria diagnosis diabetes

GDP \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai kondisi tidak mendapat asupan kalori selama minimal 8 jam terakhir.*
Atau
2-jam PG \geq 200mg/dL (11,1 mmol/L) selama TTGO. Tes harus dilakukan sesuai deskripsi WHO yakni menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrat kemudian dilarutkan dalam air.*
Atau
A1C \geq 6,5% (48 mmol/mol). Pemeriksaan harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan terstandarisasi untuk <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (DCCT) assay.*
Atau
Pada pasien dengan gejala klasik dari hiperglikemia atau krisis hiperglikemi. Glukosa plasma sewaktu \geq 200mg/dL (11,1 mmol/L).
*Dengan tidak adanya hasil yang jelas dari hiperglikemia, hasilnya harus dikonfirmasi oleh tes ulang.

Sumber :*American Diabetes Association*, 2017

d. Faktor risiko

Konsensus PERKENI 2015 membagi faktor risiko diabetes melitus menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

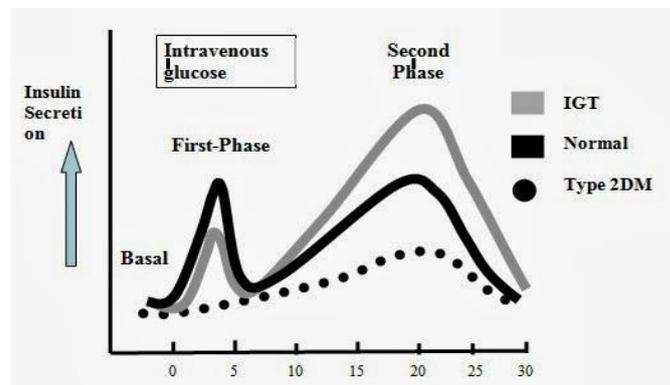
- 1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi
 - a) Ras dan etnik
 - b) Riwayat keluarga dengan DM

- c) Umur : risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia >45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM
 - d) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG)
 - e) Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi yang lahir dengan BB normal
- 2) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
- a) Berat badan lebih (IMT ≥ 23 kg/m²)
 - b) Kurangnya aktivitas fisik
 - c) Hipertensi (>140/90 mmHg)
 - d) Dislipidemia (HDL <35 mg/dl dan/atau trigliserida >250 mg/dl)
 - e) *Unhealthy diet*
Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM2.
- 3) Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes melitus
- a) Penderita Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin.

- b) Penderita sindrom metabolik yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
- c) Penderita yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau *Peripheral Arterial Diseases* (PAD)

e. Patofisiologi DM tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling sering ditemukan. Gangguan metabolisme glukosa disebabkan oleh dua faktor utama, yakni tidak kuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin) (Manaf, 2014).



Gambar 1. Fase Sekresi Glukosa

Sumber : Darryl R. Meeking : *Diabetes & Endocrinology*, 2011

Pada keadaan fisiologis, insulin disekresikan dalam dua fase. Fase pertama segera terjadi setelah ada rangsangan terhadap sel β , muncul dengan cepat dan berakhir dengan cepat sehingga berkontribusi besar dalam pengendalian kadar glukosa darah postprandial. Fase kedua akan meningkat setelah fase pertama berakhir. Sekresi fase kedua relatif lebih lama (Manaf, 2014).

Diabetes melitus tipe 2 yang diawali dengan defisiensi insulin akan menyebabkan penurunan sekresi insulin pada fase satu sehingga untuk membuat tubuh tetap dalam keadaan normoglikemi maka fase dua akan mengalami perpanjangan. Pada tahap awal keadaan tersebut tidak akan menimbulkan gejala klinis sampai pada akhirnya terjadi dekompensasi. Pada keadaan dekompensasi akan diawali dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) atau *prediabetic state* (Manaf, 2014).

Resistensi insulin biasanya mulai terlihat sejak terjadi konversi fase TGT menjadi DM tipe 2. Resistensi insulin ini nantinya akan memperparah hiperglikemia dengan peningkatan produksi glukosa endogen yang berasal dari glukoneogenesis dan glikogenolisis, sehingga semakin tinggi resistensi insulin, maka akan semakin tinggi produksi gula oleh hepar (Manaf, 2014).

Kejadian defisiensi insulin dan resistensi insulin biasanya dalam keadaan komorbid yang mana akan memperparah keadaan hiperglikemi. Keadaan hiperglikemia yang panjang dapat menyebabkan kerusakan jaringan baik secara langsung melalui stres oksidatif dan proses glikosilasi yang meluas (Manaf, 2014).

f. Komplikasi

Di Amerika Serikat, diabetes melitus merupakan penyebab utama dari *End-Stage Renal Disease* (ESRD), *nontraumatic lowering amputation*, dan *adult blindness* (Powers, Alvin C 2015).

Secara garis besar, komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi

1) Komplikasi vaskular (mikrovaskular dan makrovaskular)

Tabel 2. Komplikasi vaskular diabetes melitus

Komplikasi mikrovaskular	Gambaran klinis
Retinopati	Penurunan atau terdapat gangguan penglihatan
Nefropati	Ditemukan proteinuria, hipertensi atau sindroma nefrotik
Neuropati	Neuropati perifer, mononeuropati, <i>carpal tunnel syndrome</i> , amyotrofi atau ulserasi pada kaki
Komplikasi makrovaskular	Gambaran klinis
Serebrovaskular	Angina atau infak miokard Stroke. <i>Transient ischemic attack (TIA)</i>
Vaskularisasi perifer	Intermittent claudication, ischemic leg. Ulserasi dan gangrene.

Sumber : Darryl R. Meeking : *Diabetes & Endocrinology*, 2011

2) Komplikasi berdasarkan derajat keparahan, dibagi menjadi

- a) Komplikasi akut : hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, hiperglikemia hiperosmolar
- b) Komplikasi kronis : nefropati, neuropati

g. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2015).

Pilar penatalaksanaan diabetes melitus memiliki 4 komponen, yaitu : edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani, dan intervensi

farmakologis (PERKENI, 2015). Pengelolaan diabetes melitus dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hiperglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi sesuai indikasi. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stress berat, berat badan yang menurun dengan cepat, dan adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan (PERKENI, 2015).

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologik terdiri dari obat oral dan bentuk injeksi. Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 5 golongan (PERKENI, 2015) :

- 1) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) : sulfonilurea dan glinid
- 2) Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizing*) : metformin dan tiazolidindion
- 3) Penghambat absorpsi glukosa : acarbose
- 4) Penghambat *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP-IV) : sitagliptin dan linagliptin
- 5) Penghambat *Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT-2) : canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin

Lima dekade dibutuhkan untuk promosi metformin dari 21 *minor products* menjadi gold standar pada pengobatan diabetes melitus tipe 2. Dua agen biguanide lainnya, phenformin dan buformin, segera ditarik dari penggunaan klinis luas, karena toksisitasnya terutama asidosis laktat (Sterne, 1959).

Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di dalam usus dan hati, tidak dimetabolisme tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal. Proses tersebut berjalan dengan cepat sehingga metformin biasanya diberikan dua sampai tiga kali sehari kecuali dalam bentuk *extended release*. Setelah diberikan secara oral, metformin akan mencapai kadar tertinggi dalam darah setelah 2 jam dan diekskresi lewat urin dalam keadaan utuh dengan waktu paruh 2-5 jam (Soegondo, 2009).

Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan (Soegondo, 2009).

Penelitian terakhir melaporkan bahwa efek metformin diatas diduga terjadi melalui peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi AMP *activated protein kinase* (AMPK), yang merupakan regulator seluler utama bagi metabolisme lipid dan

glukosa. Aktivasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktivitas *Acetyl Co-A Carboxylase* (ACC) dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim lipogenik (Soegondo, 2009).

Metformin dapat digunakan sebagai monoterapi dan sebagai terapi kombinasi dengan sulfonilurea, repaglinid, nateglinid, penghambat alfa glikosidase dan glitazone. Pada pemakaian tunggal metformin dapat menurunkan glukosa darah sampai 20 % dan konsentrasi insulin plasma pada keadaan asal juga turun. Pada pemakaian kombinasi dengan sulfonilurea, hipoglikemia dapat terjadi akibat pengaruh sulfonilurea. Pengobatan terapi kombinasi dengan obat anti diabetes yang lain dapat menurunkan HbA1c 3-4% (Soegondo, 2009).

Metformin memiliki beberapa efek samping. Efek samping gastrointestinal tidak jarang (~50%) didapatkan pada pemakaian awal metformin dan ini dapat dikurangi dengan memberikan obat dimulai dengan dosis rendah dan diberikan bersamaan dengan makanan. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah asidosis laktat, meski kejadiannya cukup jarang (0,03 per 1000 pasien) namun dapat berakibat fatal pada 30- 50% kasus. Pada gangguan fungsi ginjal yang berat, metformin dosis tinggi akan berakumulasi di mitokondria dan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga mengakibatkan asidosis laktat (yang dapat diperberat dengan alkohol). Untuk menghindarinya sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan

gangguan fungsi ginjal (kreatinin > 1,3 mg/dL pada perempuan dan > 1,5 mg/dL pada laki-laki). Metformin juga 23 dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati, infeksi berat, penggunaan alkohol secara berlebihan serta penyandang gagal jantung yang memerlukan terapi. Pemberian metformin perlu pemantauan ketat pada usia lanjut (> 80 tahun) dimana masa otot bebas lemaknya sudah berkurang. Pada pasien yang akan menggunakan radiokontras disarankan untuk menghentikan metformin 24 jam sebelum dan 48 jam sesudah tindakan (Soegondo, 2009).

Metformin juga dapat mengganggu absorpsi vitamin B12 dan dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12 serum dengan mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Pada suatu uji klinik didapatkan anemia pada 7% pengguna metformin dan kondisi ini membaik dengan cepat dengan penghentian obat. Oleh karena itu disarankan untuk melakukan monitor hematologi (Soegondo, 2009).

2. Asam urat

a. Definisi

Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme purin yang berasal dari degradasi nukleotida purin yang terjadi pada semua sel. Urat dihasilkan oleh sel yang mengandung *xanthine oxidase*, terutama hepar dan usus halus (Zhao Y, 2009). Hiperurisemia adalah keadaan kadar asam urat dalam darah lebih dari 7,0 mg/dL (T Neogi, 2011).

Batasan hiperurisemia untuk pria dan wanita tidak sama. Seorang pria dikatakan menderita hiperurisemia bila kadar asam urat serumnya lebih dari 7,0 mg/dl. Sedangkan hiperurisemia pada wanita terjadi bila kadar asam urat serum di atas 6,0 mg/dl (Berry *et. al.*, 2004).

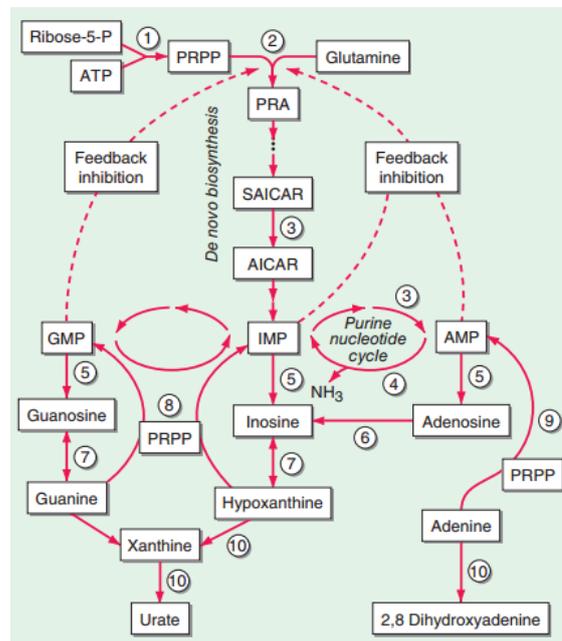
Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya. Hiperurisemia jangka panjang dapat merusak sendi, jaringan lunak, dan ginjal. Hiperurisemia bisa juga tidak menampakkan gejala klinis. Dua pertiga dari hiperurisemia tidak menunjukkan gejala klinis (Putra, 2009). Hiperurisemia akibat *overproduction* hanya sebagian kecil dari pasien dengan hiperurisemia, itupun umumnya disebabkan oleh diet tinggi purin (eksogen) atau proses endogen (pemecahan asam nukleat yang berlebihan) (Singh V *et. al.*, 2010).

b. Metabolisme Asam Urat

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-phosphoribosyl-1-pirophosphat* (PRPP) yang didapat dari *ribose-5-phosphat* 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 amidotranferase*, suatu enzim yang

dihambat oleh produk nukleotida *inosine monophosphat* (IMP), *adenine monophosphat* (AMP) dan *guanine monophosphat* (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP (Lamb *et. al.*, 2006).

IMP merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa hipoxanthine. IMP berfungsi sebagai titik cabang 11 dari nukleotida adenin dan guanin. AMP berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartat ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan *guanosine triphosphate* (GTP). GMP berasal dari IMP melalui pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan ATP. AMP mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanosin. Basa *hipoxanthine* terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi *xhantine* serta guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan *xhantine* juga. *Xhantine* akan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi asam urat (Lamb *et. al.*, 2006).



(1) Phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) synthetase, (2) amidophosphoribosyltransferase (amidoPRT), (3) adenylosuccinate lyase, (4) (myo-)adenylate (AMP) deaminase, (5) 5'-nucleotidase, (6) adenosine deaminase, (7) purine nucleoside phosphorylase, (8) hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT), (9) adenine phosphoribosyltransferase (APRT), and (10) xanthine oxidase. PRA, phosphoribosylamine; SAICAR, succinylaminoimidazole carboxamide ribotide; AICAR, aminoimidazole carboxamide ribotide; GMP, guanylate; IMP, inosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate.

Gambar 2. Metabolisme Asam Urat

Sumber: Burns CM, Wortmann RL., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2015

Kelainan dalam proses metabolisme purin dapat menyebabkan terjadinya hipourisemia ataupun hiperurisemia. Hiperurisemia dapat terjadi karena produksi asam urat yang berlebihan maupun menurunnya kemampuan klirens asam urat oleh ginjal. 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 (Nasrul E, Sofitri, 2012).

c. Klasifikasi

Tabel 3. Klasifikasi hiperurisemia

Overproduksi Urat	Penurunan ekskresi asam urat
Idiopatik primer	Idiopatik primer
Defisiensi HPRT	Insufisiensi ginjal
Peningkatan sintesis PRPP	Penyakit ginjal polikistik
Proses hemolitik	Diabetes insipidus
Penyakit lymphoproliverative	Asidosis laktat
Penyakit myeloproliverative	Ketoasidosis diabetic
Polycythemia vera	Hipertensi
Psoriasis	Berylliosis
Penyakit Paget	Sarcoidosis
Glikogenolisis	Hyperparathyroidism
Rhabdomyolisis	Hypothyroidism
Olahraga	Toxemia of pregnancy
Konsumsi alkohol	Bartter's syndrome
Obesitas	Down syndrome
Diet tinggi purin	Salicylates (<2 g/dl)
	Diuretics
	Konsumsi alkohol
	Terapi Levodopa
	Ethambutol
	Pyrazinamide
	Nicotinic acid
	Cyclosporine

Sumber: Burns *et. al.*,: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2015

d. Nilai Rujukan Kadar Asam Urat

Asam urat diperiksa melalui darah atau urin. Nilai rujukan pemeriksaan kadar asam urat menurut Chernecky dan Berger tahun 2012, adalah :

1) Serum

- a) Perempuan dewasa : 2,4-6,0 mg/dL
- b) Laki-laki dewasa : 3,4-7,0 mg/dL
- c) Anak-anak : 2,5-5,5 mg/dL

2) Urin

- a) Perempuan dewasa : 250-750 mg/24 jam
- b) Laki-laki dewasa : 250-800 mg/24 jam

e. Asam urat pada DM tipe 2

Salah satu kelainan metabolik yang berhubungan dengan hiperinsulinemia yaitu hiperurisemia. Resistensi insulin, hipoksia, dan kematian sel dapat menginduksi perubahan *xanthine* dengan bantuan air dan oksigen akan berubah menjadi asam urat yang menghasilkan peroksida (Spieker EL, 2002). Peroksida merupakan oksigen radikal bebas yang akan memengaruhi keseimbangan *nitric oxide* (NO) yang berperan menjaga keseimbangan tonus vaskular (Akash, 2013).

Dampak lain dari kerja insulin adalah meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal yang akan menyebabkan hiperurisemia. Transporter urat yang berada di membran apikal tubulus ginjal dikenal sebagai URAT1 berperan dalam reabsorpsi urat. *Glucose transporter-9* (GLUT-9) diduga kerjanya dipengaruhi oleh insulin yang berperan dalam transpor asam urat di membran apikal proksimal tubulus ginjal (Zhang, 2009).

3. NLR

a. Definisi

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.

b. Nilai NLR

Nilai NLR didapat melalui perbandingan jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. Neutrofil dan limfosit absolut didapat dari sampel darah perifer (Forget Patrice *et. al.*, 2017). Penelitian oleh Patrice *et. al.*, pada tahun 2017 dengan populasi subjek berusia 21 – 66 tahun dan yang memenuhi kriteria inklusi penelitian menganggap bahwa nilai normal NLR adalah 0,78 – 3,53 (*cut-off*).

4. Korelasi Kadar Asam Urat dengan Nilai NLR pada DM tipe 2

NLR adalah marker inflamasi yang dapat dideteksi secara sederhana, efisien, dan reliabel karena stabilitas dan kepekaannya yang tinggi. Jumlah neutrofil yang tinggi adalah penanda proses peradangan nonspesifik destruktif yang sedang terjadi dan jumlah limfosit yang rendah adalah penanda regulasi kekebalan tubuh yang tidak adekuat (Azab *et. al.*, 2012). NLR sering dipengaruhi oleh kondisi biologis seperti dehidrasi, keparahan sindrom metabolik, atau faktor lain seperti perawatan dan pengolahan sampel darah. Pelepasan zat seperti katekolamin mengakibatkan penurunan leukosit dan limfosit, namun faktor ini tidak berpengaruh signifikan terhadap nilai NLR.

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 (Oberbach, 2006).

Sementara itu, penelitian menunjukkan salah satu kelainan metabolik yang berhubungan dengan hiperinsulinemia yaitu 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 endothelium. Hal ini menyebabkan apoptosis sel endotel Langerhans pankreas, disfungsi sel- β dan berujung terjadinya gangguan glikometabolisme.

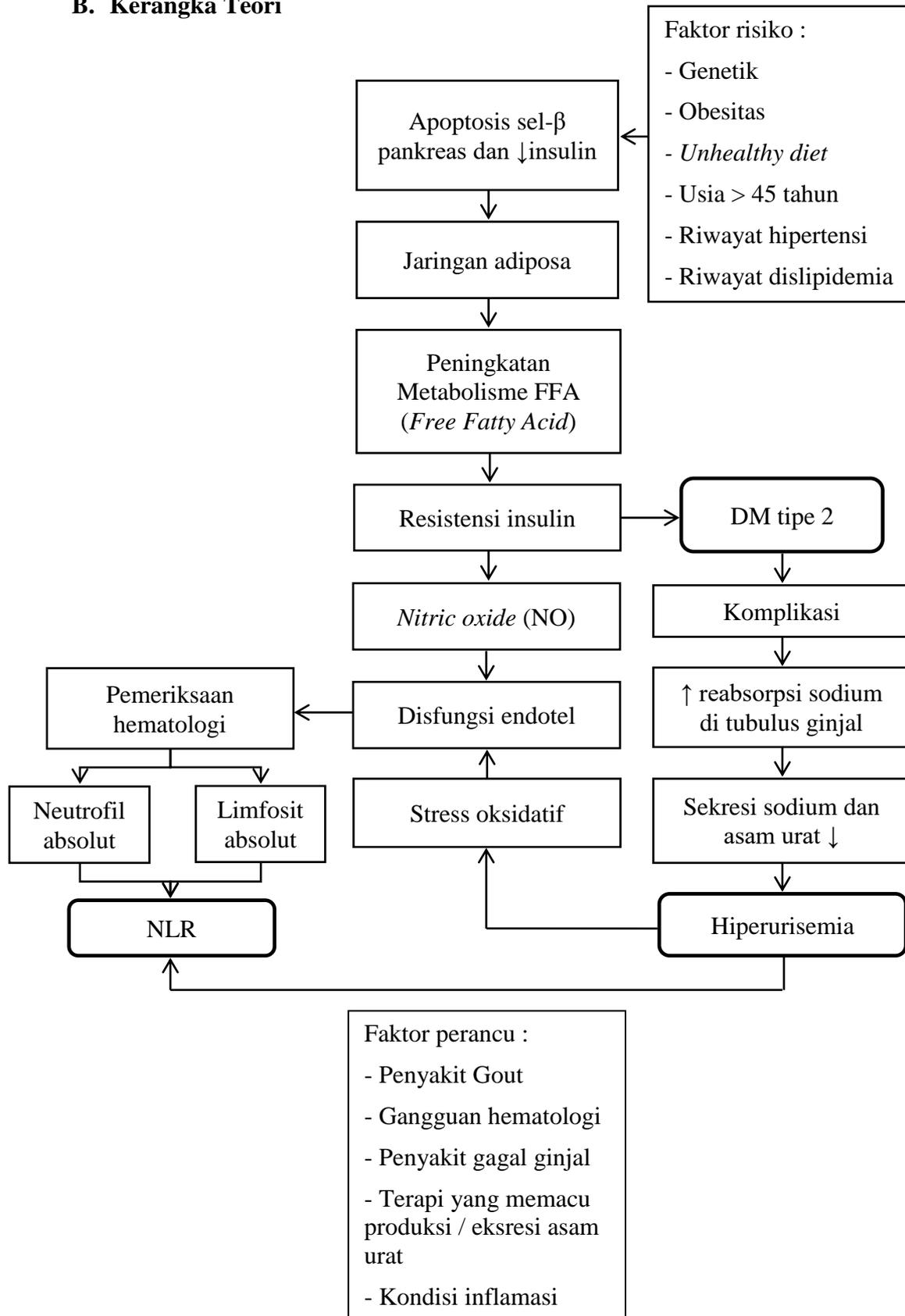
Dampak lain dari kerja insulin adalah meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal yang akan menyebabkan hiperurisemia. Transporter urat yang berada di membran apikal tubulus ginjal dikenal sebagai URAT1 berperan dalam reabsorpsi urat. *Glucose transporter-9* (GLUT-9) diduga kerjanya dipengaruhi oleh insulin yang berperan dalam transpor asam urat di membran apikal proksimal tubulus ginjal (Zhang, 2009). Aktivitas *glyceraldehida-3-fosfat dehydrogenase* (GAPDH) juga terganggu. Produk intermediet glikolisis, ribosa-5-fosfat (R-5-P), dan fosforibosilpirfosfat (PRPP) beralih ke dalam darah, meningkatkan produksi asam urat. Resistensi insulin juga mempromosikan produksi lipid di hati, menyebabkan gangguan pada metabolisme purin, sehingga meningkatkan kadar asam urat (Dai, 2013).

Sebagai akibat kerusakan endothelium pulau Langerhans tadi yang mengarah ke proses inflamasi, tubuh mengkompensasi dengan memproduksi fagosit. Fagosit seperti neutrofil dan makrofag dapat mengenali peningkatan kadar asam urat sebagai stimulus endogen, mengaktifkan golongan NLRP3 dari faktor inflamasi, menghasilkan IL-1 β ,

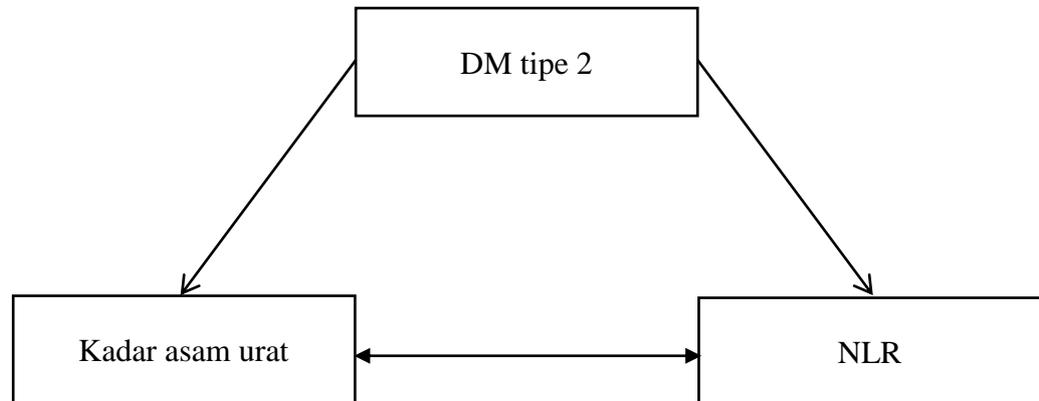
akibatnya terjadi proliferasi, sintesis, dan agregasi leukosit (Ghaemi-Oskoule F, Shi Y, 2011).

Alasan nilai limfosit yang rendah pada subjek dengan resistensi insulin adalah karena tubuh menurunkan jumlah limfosit CD8⁺ untuk menekan lingkungan anti-inflamasi tubuh. Sedangkan respon inflamasi akibat komplikasi sindrom metabolik dari resistensi insulin terus meningkat sehingga memacu peningkatan nilai neutrofil (Sahin *et. al.*, 2013).

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H0 : Tidak terdapat korelasi antara kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita DM tipe 2.

H1 : Terdapat korelasi positif antara kadar asam urat dengan nilai NLR pada penderita DM tipe 2, yaitu jika kadar asam urat meningkat maka kadar NLR meningkat di waktu bersamaan.