

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap dan rawat jalan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta mulai September 2015 hingga Agustus 2017. Dalam penelitian ini didapatkan 75 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

A. Hasil dan Pembahasan

1. Deskripsi pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan jenis kelamin

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 75 sampel di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Sampel ini didapat dari data sekunder berupa hasil laboratorium darah bulan September 2015 hingga bulan Agustus 2017. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Pada tahun 2017, Indonesia menempati peringkat keenam dunia untuk prevalensi penderita diabetes tertinggi dengan jumlah estimasi orang dengan diabetes sebesar 10,3 juta (IDF Atlas 2017). Prevalensi orang dengan diabetes di Indonesia menunjukkan kecenderungan meningkat yaitu dari 5,7% (2007) menjadi 6,9% (2013).

Tabel 6. Deskripsi pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan jenis kelamin

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

Jenis kelamin menjadi salah satu faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 sebagaimana dijelaskan oleh Wandell dan Carlsson (2014) walaupun bukan menjadi faktor risiko utama. Perempuan memiliki risiko lebih besar untuk menderita diabetes melitus tipe 2 dibandingkan laki-laki, berhubungan dengan kehamilan dimana kehamilan merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit diabetes melitus.

Perempuan lebih berisiko mengidap diabetes melitus tipe 2 karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar yang disebabkan oleh peningkatan akumulasi lemak gluteo-femoral yang dipromosikan oleh hasil estrogen dalam "bentuk gynoid" (Power ML, 2008).

Berdasarkan tabel 6 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%. Maka, dapat diartikan bahwa hasil ini mendukung pernyataan teori diatas.

2. Deskripsi kadar asam urat pada pasien diabetes melitus tipe 2

Hiperurisemia adalah kondisi yang secara signifikan terkait dengan penanda sindrom metabolik seperti dislipidemia, intoleransi glukosa, tekanan darah tinggi, dan obesitas sentral, yang diyakini sebagai faktor risiko untuk berkembangnya penyakit kardiovaskular. Hiperurisemia terkait dengan intoleransi glukosa karena berbagai mekanisme. Namun, yang paling penting adalah hubungan antara insulin dan resistensi ginjal terhadap penyerapan urat (Robles Cervantes *J Aet. al.*, 2011).

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).

Tabel 7. Deskripsi kadar asam urat pada pasien diabetes melitus tipe 2

	Kadar Asam Urat (mg/dL)				
	N	Maksimum	Minimum	Rerata	SD
Normal	46 (61,33%)	6,4	1,8	4,60	1,12
Meningkat	29 (38,67%)	11,7	6,2	9,63	7,74
Total	75 (100%)	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.

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).

Teori lain menjelaskan bahwa tingkat insulin yang tidak normal atau resistensi insulin yang terlihat pada diabetes melitus tipe 2 dapat

menurunkan aktivitas banyak enzim siklus glikolitik dan asam sitrat karena insulin diketahui sebagai promotor dari aktivitas piruvat hidrogenase, heksokinase, fosfofruktokinase, piruvatekinase, dan α -ketoglutarate dehidrogenase. Penurunan aktivitas aktivitas enzim-enzim ini menyebabkan akumulasi glukosa-6-fosfat, yang dapat disalurkan melalui jalur heksosa monophosphate (HMP) menyebabkan peningkatan ribose-5-fosfat yang merupakan senyawa awal untuk biosintesis purin. Dengan demikian, sintesis purin meningkat yang menghasilkan pembentukan asam urat dan berakhir hiperurisemia (M G Goen *et. al.*, 2013).

3. Deskripsi nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2

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 di mana neutrofil merupakan mediator inflamasi nonspesifik yang aktif memulai pertahanan pertama, sementara limfosit merupakan komponen pengaturan atau perlindungan terhadap inflamasi (Gokulakrishnan, 2009).

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*).

Tabel 8. Deskripsi nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2

	Nilai NLR	
	N	Prosentase (%)
Normal	29	38,67 %
Meningkat	46	61,33 %
Total	75	100 %

Tabel 9. Distribusi nilai NLR

	n	Maksimal	Minimal	Rerata	SD
NLR	75	30,3	1,19	5,36	4,66

Data 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.

NLR menunjukkan keseimbangan dua komponen komplementer meskipun paradoksal dari sistem kekebalan tubuh di mana neutrofil mewakili mediator inflamasi nonspesifik aktif yang memulai garis pertahanan pertama, sedangkan limfosit mewakili komponen peradangan atau pelindung inflamasi. NLR telah menunjukkan hubungan positif tidak

hanya dengan kehadiran tetapi juga dengan keparahan sindrom metabolik (Buyukkaya E *et. al.*, 2013). Peradangan sistemik yang diukur oleh NLR memiliki hubungan yang signifikan dengan kondisi kronis umum seperti hipertensi dan diabetes. Dalam penelitian ini data menunjukkan peningkatan kadar NLR karena adanya peradangan subklinis pada subjek diabetes melitus tipe 2 yang dianggap berisiko lebih tinggi terhadap penyakit kardiovaskular atau komplikasi lain dari diabetes melitus tipe 2.

Leukosit dari pasien diabetes menghasilkan lebih banyak jenis oksigen reaktif, yang berefek meningkatkan permeabilitas endotel vaskular dan meningkatkan adhesi leukosit, yang mengarah ke perubahan fungsi endotel. Defisiensi pada endotelial yang diakibatkan *nitric oxide* diyakini sebagai defek utama yang menghubungkan resistensi insulin dan disfungsi endotel. Peningkatan apoptosis dalam limfosit telah dilaporkan sebelumnya pada pasien dengan diabetes, dan peningkatan kerusakan DNA oksidatif pada limfosit darah perifer telah dibuktikan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Satu mekanisme dimana peningkatan kadar neutrofil dapat memediasi resistensi insulin salah satunya melalui inflamasi berlebihan. Peningkatan NLR mendasari peningkatan kadar pro-inflamasi, seperti yang terlihat dari aktivasi neutrofil yang persisten dan peningkatan pelepasan protease neutrofil pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.

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).

4. Korelasi kadar asam urat dengan nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2

Untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar asam urat dengan nilai NLR, penelitian ini menganalisis distribusi kadar asam urat dan nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan menguji hipotesis mengenai korelasi kedua variabel.

Tabel 10. Distribusi kadar asam urat dan nilai NLR pada pasien diabetes melitus tipe 2

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

NLR adalah marker inflamasi yang 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 (Oberbach, 2006).

Pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang terjadi resistensi insulin akan mengalami hiperinsulinemia. Keadaan ini selanjutnya akan menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal sehingga menimbulkan kondisi 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.

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 (Ghaemi-Oskoule F, Shi Y, 2011).

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.

Berdasarkan hasil analisis diatas, 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.

B. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini, peneliti menggunakan data sekunder sehingga kurang mengetahui apakah pemeriksaan asam urat dan darah lengkap untuk menghitung NLR dilakukan dalam waktu yang bersamaan. Peneliti hanya mencantumkan data yang diperoleh hanya berdasarkan apa yang telah tertulis dalam rekam medis.