

TESIS

KADAR ASAM URAT SERUM DAN RISIKO KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK DEWASA MUDA NON DIABETES

*SERUM URIC ACID LEVELS AND THE RISK OF INSULIN RESISTANCE IN
NON-DIABETIC YOUNG ADULTS*

Disusun dan diajukan oleh

ANDIKA SULAIMAN TUNASLY

C015171011



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**KADAR ASAM URAT SERUM DAN RISIKO KEJADIAN RESISTENSI
INSULIN PADA SUBJEK DEWASA MUDA NON DIABETES**

*SERUM URIC ACID LEVELS AND THE RISK OF INSULIN RESISTANCE IN
NON-DIABETIC YOUNG ADULTS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:
**ANDIKA SULAIMAN TUNASLY
C015171011**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KADAR ASAM URAT SERUM DAN RISIKO KEJADIAN RESISTENSI INSULIN PADA SUBJEK DEWASA MUDA NON DIABETES

*SERUM ACID LEVELS AND THE RISK OF INSULIN RESISTANCE
IN NON-DIABETIC YOUNG ADULTS*

Disusun dan diajukan oleh :


ANDIKA SULAIMAN TUNASLY

Nomor Pokok : C015171011

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 06 Juli 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui


Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp. PD, K-EMD
NIP. 196406231991031004


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi Spesialis

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Andika Sulaiman Tunasly

NIM : C015171011

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Kadar Asam Urat Serum Dan Risiko Kejadian Resistensi Insulin Pada Subjek Dewasa Muda Non Diabetes” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juli 2022

Yang Menyatakan,



dr. Andika Sulaiman Tunasly

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya serta salam kita untuk junjungan Rasul Muhammad SAW, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam, serta sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus pembimbing tesis, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

3. dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik dan membimbing saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan pembimbing tesis saya, atas kesediaan beliau menerima, mendidik dan membimbing selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Serta memberikan motivasi, membimbing dalam pemilihan judul, pengambilan data dan penyelesaian tugas akhir saya. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
6. Dr. dr. Hasyim kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

7. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, Ph.D, selaku pembimbing tesis saya, atas kesediaan beliau mendidik dan membimbing saya selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
11. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para penguji: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD; dan Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, K-KV, Sp.JP(K).
13. Kepada dr. St. Rabiul Zatalia, Sp.PD, K-GH, dr. Nasrum Machmud, Sp.PD, K-GH, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH, dr. Taha Albaar, Sp.PD dan dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P atas bimbingan dan nasehat-nasehatnya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.

14. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
 15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak, terima terima kasih bantuannya selama ini.
 16. Kepada teman-teman angkatan saya, Angkatan Juli 2017. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.
 17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
 18. Kepada tim penelitian bersama dr. Leily Ridawati, dr. Waode Sarning, dr. Roghaya Yudin, dr. Rina, dr. Jumiati Satrul dan dr. Restu terima kasih atas kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
 19. Kepada sahabat-sahabatku dr. Rizal Fahli, dr. Refi Yulistian, Sp.PD dan dr. Moh. Rifal. Terimakasih untuk motivasi dan dukungan kalian.
- Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan terima kasih dan syukur saya kepada istri saya drg. Febrianty, atas segala cinta, dukungan, doa, kesabaran, pengorbanan dan keikhlasan baik disaat suka maupun duka selama saya menjalani pendidikan ini. Serta untuk ketiga anak saya Akhdan Reiga Tunasly, Arsyana Seira Tunasly dan Aqila Shailene Tunasly, terima kasih untuk doa-doanya yang selalu dipanjatkan untuk ayah dalam masa pendidikan ini.

Kepada orang tua yang sangat saya sayangi serta cintai Ridwan Tunasly-Rahmidayati Subri dan mertua saya Muhammad Syukur-Muhsina, untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan juga kepada saudara-saudara saya, Nur Faridah Tunasly, Andiansyah Yusuf Tunasly, Agussalim, Achmad Maulidin dan Zaidan, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, Juni 2022

Andika Sulaiman Tunasly

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
ABSTRAK.....	xvii
<i>ABSTRACT</i>	xviii
I. BAB I.....	1
I.1. LATAR BELAKANG	1
I.2. RUMUSAN MASALAH.....	3
I.3. TUJUAN PENELITIAN.....	3
I.3.1. TUJUAN UMUM.....	3
I.3.2. TUJUAN KHUSUS.....	3
I.4. MANFAAT PENELITIAN	4
I.4.1. MANFAAT AKADEMIK.....	4
I.4.2. MANFAAT KLINIS	4
II. BAB II.....	5
II.1. RESISTENSI INSULIN	5
II.2. ASAM URAT	8
II.3. HUBUNGAN HIPERURISEMIA DENGAN RESISTENSI INSULIN.....	9
III. BAB III	12

III.1.	KERANGKA TEORI	12
III.2.	KERANGKA KONSEP.....	13
III.3.	HIPOTESIS.....	13
IV.	BAB IV	14
IV.1.	RANCANGAN PENELITIAN.....	14
IV.2.	WAKTU DAN TEMPAT	14
IV.3.	POPULASI DAN SAMPEL	14
IV.4.	BESAR SAMPEL.....	15
IV.5.	METODE PENGUMPULAN SAMPEL.....	15
IV.6.	PROSEDUR PENELITIAN	15
IV.7.	DEFINISI OPERASIONAL	16
IV.8.	ANALISIS DATA	20
IV.9.	ALUR PENELITIAN	21
V.	BAB V	22
V.1.	KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN	22
V.2.	ANALISIS KEADAAN HIPERURISEMIA DENGAN NILAI HOMA- IR PADA POPULASI DEWASA MUDA NON DIABETES	25
VI.	BAB VI.....	34
VI.1.	ANALISIS KEADAAN HIPERURISEMIA DENGAN NILAI HOMA- IR PADA POPULASI DEWASA MUDA NON DIABETES	34
VII.	BAB VII.....	38
VII.1.	RINGKASAN.....	38
VII.2.	KESIMPULAN.....	38

VII.3.	SARAN.....	39
VIII.	DAFTAR PUSTAKA.....	40

DAFTAR SINGKATAN

AACE	: <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AMP	: <i>Adenosine Monophosphate</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGIR	: <i>European Group for Study of Insulin Resistance</i>
G6P	: <i>Glukosa-6-Fosfat</i>
GDP	: <i>Glukosa Darah Puasa</i>
GDPT	: <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter 4</i>
GMP	: <i>Guanine Monophosphate</i>
GSK3	: <i>Glycogen Synthase Kinase-3</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IMP	: <i>Inosine Monophosphate</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NCEP-ATP III	: <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHLBI	: <i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>

NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SM	: Sindrom Metabolik
TD	: Tekanan Darah
TG	: Trigliserida
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XO	: <i>Xanthine Oxydase</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Degradasi purin pada manusia.....	9
Gambar 2. Kerangka teori.....	12
Gambar 3. Kerangka konsep.....	13
Gambar 4. Alur penelitian	21
Gambar 5. Sebaran kadar asam urat dan nilai HOMA-IR (<i>scattered plot</i>) .	28
Gambar 6. Kurva ROC asam urat terhadap HOMA-IR	29

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria objektif kadar asam urat darah.....	16
Tabel 2. Kriteria objektif kadar kolesterol darah	19
Tabel 3. Karakteristik Dasar	24
Tabel 4. Uji perbandingan rata-rata kadar asam urat dengan komponen sindrom metabolik dan resistensi insulin.....	26
Tabel 5. Koefisien korelasi (r) antara kadar asam urat dengan resistensi insulin .	27
Tabel 6. Resiko Kejadian RI Berdasarkan Jenis Kelamin	30
Tabel 7. Analisis multivariat pada subjek laki-laki untuk menentukan variabel yang lebih berpengaruh pada resistensi insulin.	31
Tabel 8. Analisis multivariat pada subjek perempuan untuk menentukan variabel yang lebih berpengaruh pada resistensi insulin.	32

ABSTRAK

Andika Sulaiman Tunasly: **Kadar Asam Urat Serum Dan Risiko Kejadian Resistensi Insulin Pada Subjek Dewasa Muda Non Diabetes** (dibimbing oleh Andi Makbul Aman, Haerani Rasyid dan Endy Adnan)

Latar Belakang Metabolik sindrom (SM) merupakan sekelompok gangguan yang terkait dengan kejadian kardiovaskular pada individu. Beberapa kriteria yang ditetapkan MS, hanya World Health Organization (WHO) yang memasukkan hiperurisemia sebagai salah satu komponen MS. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara resistensi insulin dan asam urat serum (SUA). Penelitian ini bertujuan untuk menilai risiko IR pada individu dengan SUA tinggi.

Metode Studi observasional dengan pendekatan cross sectional dilakukan pada 99 subjek dewasa muda non-diabetes di Makassar.

Hasil Subyek laki-laki dan perempuan dengan SUA tinggi memiliki korelasi positif dengan IR ($r=0,404$; $p=0,004$ & $r=0,415$; $p=0,003$). Nilai cut-off baru untuk SUA terkait IR pada kedua jenis kelamin adalah 7,15 pada subjek pria dengan $OR=17.1$ (95%CI 3,83-76,71; $p=0,001$) dan 4,95 pada subjek wanita dengan $OR=16.0$ (95%CI 3,53- 72,58; $p=0,001$). Berdasarkan analisis multivariat, SUA merupakan faktor yang paling signifikan mempengaruhi IR.

Kesimpulan asam urat yang meningkat pada populasi dewasa muda non-diabetes meningkatkan risiko resistensi insulin.

Kata kunci: asam urat, resistensi insulin, sindrom metabolik

ABSTRACT

Andika Sulaiman Tunasly: *Serum Uric Acid Levels And The Risk Of Insulin Resistance In Non-Diabetic Young Adults* (supervised by Andi Makbul Aman, Haerani Rasyid and Endy Adnan)

Background Metabolic syndrome (MS) is a cluster of disorders associated with cardiovascular events. Several criteria set by MS. However, only the World Health Organization (WHO) includes hyperuricemia as one of the components of MS. Several studies have been conducted to investigate the relationship between MS mediated by insulin resistance (IR) with increasing of serum uric acid (SUA). This study aimed to assess IR risk in individuals with high SUA.

Method Observational studies with a cross-sectional approach were conducted on 99 non-diabetic young adult subjects in Makassar.

Results Male and female subjects with high SUA had a positive correlation with IR ($r=0.404$; $p=0.004$ & $r=0.415$; $p=0.003$). The new cut-off values for IR related SUA in both sexes were 7.15 on male subjects with OR=17.1 (95%CI 3.83-76.71; $p=0.001$) and 4.95 on female subjects with OR=16.0 (95%CI 3.53-72.58; $p=0.001$). Based on multivariate analysis, SUA is the most significant factor to affect IR.

Conclusion Increased serum uric acid in non-diabetic young adult men and women (7.15 and 4.95 respectively) increases the risk of insulin resistance.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, insulin resistance, metabolic syndrome

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Resistensi insulin didefinisikan sebagai suatu keadaan berkurangnya tingkat respons jaringan terhadap sirkulasi normal insulin. Resistensi insulin merupakan faktor utama dalam perkembangan sindrom metabolik (SM) dan diabetes mellitus (DM) tipe 2. Sindrom metabolik dideskripsikan sebagai kumpulan berbagai faktor resiko DM dan penyakit kardiovaskuler pada satu individu.¹

Sindrom metabolik juga dikenal sebagai “*Syndrome X*” atau “*The Deadly Quartet*” atau “*The insulin Resistance Syndrome*”, hingga akhirnya *World Health Organization* (WHO) pertama kali menetapkan kriteria SM pada tahun 1998, mendefinisikan adanya resistensi insulin (GDPT, TGT, atau DM tipe 2) dan dua dari faktor risiko berikut ini: obesitas, dislipidemia (hipertrigliseridemia, kolesterol HDL yang rendah), hipertensi, atau mikroalbuminuria.² Pada kriteria WHO, keadaan hiperurisemia dimasukkan dalam komponen lain yang dapat merupakan bagian dari SM, begitu pula pada kriteria yang dinyatakan oleh *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) pada tahun 2003. Pada AACE menggunakan istilah sindrom resistensi insulin daripada SM.^{3,4} Sedangkan pada panduan yang dikeluarkan *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR), *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), *International Diabetes Federation* (IDF), dan *American Heart*

Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) memiliki definisi yang pada umumnya sama, namun tidak menyertai keadaan hiperurisemia ke dalam komponen SM.^{4,5}

Prevalensi hiperurisemia meningkat dalam beberapa tahun terakhir, tidak hanya di negara maju tetapi juga di negara berkembang, bersama dengan perkembangan ekonomi mereka. Penelitian epidemiologi *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)⁶ memperoleh prevalensi hiperurisemia di AS pada tahun 2007-2008 adalah 21,4%, dari 43,3 juta orang dewasa. Penelitian oleh Ali dkk.⁷ yang dilakukan di Bangladesh, memperoleh hasil prevalensi hiperurisemia pada orang dewasa adalah 9,3% (pria vs wanita; 8,4% vs 10,2%). Di Indonesia sendiri belum ada prevalensi hiperurisemia secara keseluruhan. Namun, beberapa studi telah dilakukan di wilayah perkotaan Indonesia, seperti di Kota Depok, Jawa Barat, Prevalensi hiperurisemia sebesar 18,6%, sedangkan di Denpasar, Bali prevalensinya 18,2%. Begitu pula studi yang dilakukan pada populasi pedesaan di Kabupaten Kayong Utara, Kalimantan memberikan prevalensi 36.36% dengan 56.81% adalah laki-laki.^{8,9}

Hiperurisemia merupakan kondisi yang terkait secara signifikan dengan penanda SM seperti dislipidemia, intoleransi glukosa, hipertensi, obesitas sentral, dan sebagai faktor risiko yang meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular, sehingga hiperurisemia diperkirakan terlibat dalam patofisiologi SM. Patofisiologi hiperurisemia yang dikaitkan dengan kejadian SM salah satunya adalah resistensi insulin. Asam urat dapat mengganggu

fungsi endotel dengan mengurangi bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) yang merupakan mekanisme terjadinya resistensi insulin.^{10,11}

Berdasarkan perbedaan dari berbagai kriteria tersebut, maka kami tertarik untuk meneliti keadaan apakah subjek dewasa muda non diabetes dengan kejadian resistensi insulin berhubungan dengan kadar asam urat.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah yang diajukan adalah: mengidentifikasi kadar asam urat pada subjek dewasa muda non diabetes dengan kejadian resistensi insulin (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance/HOMA-IR*) di Makassar.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. TUJUAN UMUM

Melihat hubungan kadar asam urat pada subjek dewasa muda non diabetes yang mengalami resistensi insulin (HOMA-IR) di Makassar.

I.3.2. TUJUAN KHUSUS

- a. Melihat nilai *cut-off HOMA-IR* pada sampel populasi dewasa muda non diabetes di Makassar.
- b. Menilai hubungan keadaan hiperurisemia dengan resistensi insulin pada subjek dewasa muda non diabetes.
- c. Menentukan nilai prediktif dan resiko terjadinya resistensi insulin pada subjek yang mengalami hiperurisemia.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

I.4.1. MANFAAT AKADEMIK

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai keadaan hiperurisemia pada subjek dewasa muda non diabetes dengan kejadian resistensi insulin (HOMA-IR) di Makassar agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

I.4.2. MANFAAT KLINIS

Dengan mengetahui keadaan hiperurisemia pada subjek dewasa muda non diabetes dengan kejadian resistensi insulin (HOMA-IR), diharapkan dapat menjadi bahan referensi dalam deteksi dini keadaan resistensi insulin pada populasi di Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. RESISTENSI INSULIN

Resistensi insulin, yang dapat didefinisikan sebagai suatu keadaan berkurangnya tingkat respons terhadap sirkulasi normal insulin, keadaan ini memainkan peran utama dalam perkembangan DM tipe 2 dan SM. Resistensi insulin pada otot rangka bermanifestasi terutama sebagai pengurangan sensitivitas insulin yang distimulasi sintesis glikogen, yang pada gilirannya memberikan konsekuensi berkurangnya transportasi glukosa.^{12,13}

Resistensi insulin merupakan salah satu komponen utama SM selain dislipidemia, hipertensi, obesitas sentral dan disfungsi endotel. Sindrom metabolik sendiri memiliki berbagai kriteria, pada tahun 1998 WHO mendefinisikan sebagai gula darah puasa terganggu (GDPT), toleransi glukosa terganggu (TGT) atau DM tipe 2, dan/atau resistensi insulin, bersama dengan dua atau lebih komponen: Peningkatan tekanan darah (TD) ($\geq 140/90$ mmHg), Peningkatan trigliserida (TG) plasma (≥ 150 mg/dl) atau kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah (< 35 mg/dl pada pria dan < 39 mg/dl pada wanita), Obesitas sentral (rasio pinggang-pinggul $> 0,9$ pada pria dan $> 0,85$ pada wanita atau indeks massa tubuh/IMT > 30 kg/m²), mikroalbuminuria (albumin urin ≥ 20 μ g/menit atau rasio albumin/kreatinin ≥ 30 μ g/mg) dan beberapa komponen lain. Pada kriteria WHO, keadaan hiperurisemia dimasukkan dalam komponen lain yang dapat merupakan bagian dari SM²

Setahun kemudian EGIR mengusulkan modifikasi definisi WHO, dengan menggunakan istilah sindrom resistensi insulin daripada SM. Menurut definisi EGIR, kriteria diagnostik mencakup peningkatan insulin plasma ditambah dua faktor lain dari: Obesitas perut (lingkar pinggang ≥ 94 cm pada pria dan ≥ 80 cm pada wanita), Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg atau dengan pengobatan antihipertensi), Peningkatan TG (≥ 150 mg/dl) dan/atau penurunan kolesterol HDL (< 39 mg/dl), Glukosa plasma yang meningkat (GDPT atau TGT, tetapi tidak ada diabetes).¹⁴

Pada tahun 2001, NCEP-ATP III memodifikasi kriteria yang agak tumpang tindih dengan kriteria WHO. Diagnosis didasarkan pada setidaknya tiga dari lima dari: LP > 102 cm pada pria atau > 88 cm pada wanita, TG ≥ 150 mg/dL, kolesterol HDL < 50 mg/dL pada wanita dan < 40 mg/dL pada pria, TD $\geq 135/85$ mmHg dan glukosa darah puasa ≥ 110 mg/dL, namun definisi NCEP-ATP III lebih praktis dibanding kriteria WHO.¹⁵

Sindrom resistensi insulin digunakan pada definisi yang dipaparkan AACE pada tahun 2003. Kriteria utama yang mereka pertimbangkan adalah TGT, peningkatan TG, penurunan kolesterol HDL, peningkatan TD, dan obesitas. Mereka tidak menentukan jumlah kriteria tertentu untuk diagnosis, melainkan menyerahkannya pada penilaian klinis. Mereka menyarankan bahwa faktor-faktor seperti riwayat keluarga penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau DM tipe 2, sindrom ovarium polikistik, dan hiperurisemia dipertimbangkan saat melakukan penilaian klinis.³

Pada tahun 2005, IDF menyarankan sebuah definisi dari SM dan memodifikasi kriteria WHO dan NCEP-ATP III. Menurut IDF seseorang didiagnosis memiliki SM jika mereka memiliki obesitas sentral (dengan batasan LP yang disesuaikan dengan ras dan gender) dan salah satu dari dua faktor berikut: peningkatan TG (≥ 150 mg/dL), penurunan kolesterol HDL (< 40 mg/dL laki-laki dan < 50 mg/dL wanita), hipertensi (sistolik ≥ 130 mmHg atau diastolik ≥ 85 mmHg) dan meningkatnya GDP (≥ 100 mg/dL).¹⁶

Mekanisme resistensi insulin dimulai melalui, glukosa yang dipengaruhi insulin diangkut ke dalam miosit melalui *glucose transporter 4* (GLUT4), kemudian difosforilasi oleh heksokinase. Glukosa-6-fosfat (G6P) kemudian digunakan dalam jalur glikolitik atau dimasukkan ke dalam glikogen dalam sintase glikogen: glukosa ekstraseluler \rightarrow glukosa intraseluler \rightarrow G6P \rightarrow glikogen. Senyawa G6P adalah perantara antara transportasi glukosa ke dalam sel dan fosforilasi selanjutnya oleh heksokinase, dan sintesis glikogen. Fakta bahwa peningkatan konsentrasi G6P berkurang secara signifikan penderita DM tipe 2 membuktikan bahwa transpor glukosa atau fosforilasi adalah langkah pengontrol laju pembuangan glukosa yang distimulasi insulin di otot rangka daripada untuk proses sintesis glikogen.^{17,18}

Transportasi glukosa sebagian besar di otot rangka dimediasi oleh transporter glukosa responsif insulin tertentu, dikenal sebagai GLUT4, yaitu translokasi GLUT4 dari endosom kompartemen ke membran plasma. Subunit katalitik satu lipid kinase yaitu *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), memicu urutan reaksi fosforilasi lebih lanjut. Kemudian Akt diaktifkan oleh protein

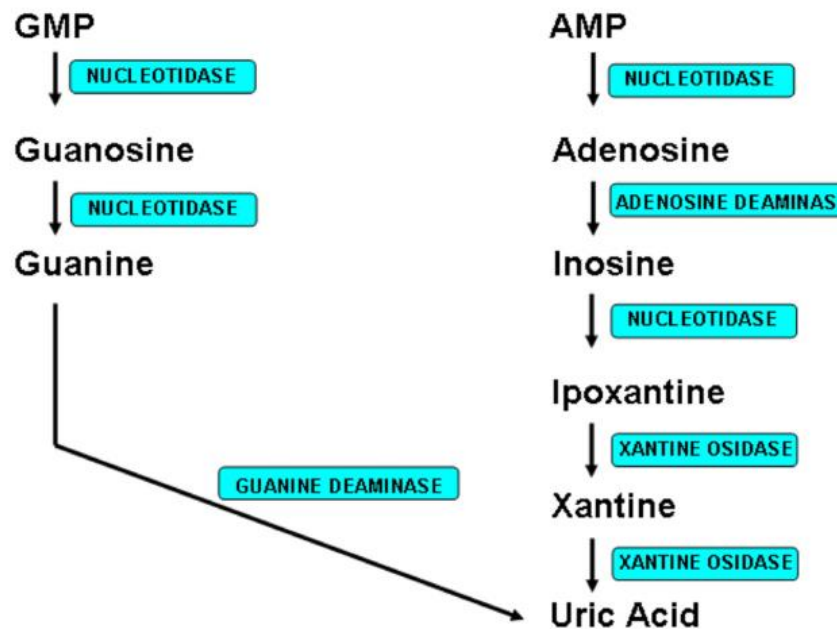
yang bergantung pada PI3K dalam kombinasi dengan yang lain. Akt yang diaktifkan pada akhirnya akan memfosforilasi dan menonaktifkan *glycogen synthase kinase-3* (GSK3), memungkinkan sintesis glikogen dan mempromosikan penyimpanan glukosa sebagai glikogen.^{17,18}

II.2. ASAM URAT

Asam urat adalah dihasilkan dari metabolisme purin. Pembentukan asam urat dimulai dengan metabolisme dari *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA) menjadi adenosine dan guanosine. Beberapa enzim yang terlibat dalam konversi adenin dan guanin, menjadi asam urat. Pada awalnya, *adenosine monophosphate* (AMP) diubah menjadi inosin melalui dua mekanisme yang berbeda; menghilangkan gugus amino dengan deaminase untuk membentuk *inosine monophosphate* (IMP) diikuti dengan defosforilasi dengan nukleotidase untuk membentuk inosin, atau dengan menghilangkan gugus afosfat dengan nukleotidase untuk membentuk adenosin diikuti deaminasi menjadi inosin. *Guanine monophosphate* (GMP) diubah menjadi guanosin oleh nukleotidase. Nukleosida inosin dan guanosin, selanjutnya diubah menjadi hipoksantin basa purin dan guanin, oleh *purine nucleoside phosphorilase* (PNP). Hipoksantin kemudian dioksidasi menjadi xantin oleh *xanthine oksidase* (XO), dan guanin dideaminasi untuk membentuk xantin oleh guanin deaminase. Xantin sekali lagi dioksidasi oleh XO untuk membentuk produk akhir yaitu asam urat. Jalur enzimatik untuk degradasi purin ditunjukkan pada gambar.1. Adanya peningkatan konsentrasi asam urat dalam darah maka pembentukan kristal asam urat meningkat. Nilai normal dalam darah asam

adalah 1.5-6.0mg/dL pada wanita dan 2,5 sampai 7,0 mg/dL pada pria. Asam urat tidak mudah larut dalam air, saat kadar asam uratnya lebih tinggi dari 6,8 mg/dL, kristal asam urat terbentuk sebagai monosodium urat (MSU).^{19,20}

Studi oleh Kanbay dkk.²¹ juga menunjukkan peran metabolisme asam nukleat dimana stimulasi AMP deaminase yang mempromosikan lemak penyimpanan dan resistensi insulin. Oleh karena itu asam urat muncul sebagai faktor untuk meningkatkan penyimpanan lemak. Mekanisme lain disajikan sebagai asam urat serum tingkat tinggi dapat memicu stres oksidatif ke pembuluh darah dan menyebabkannya disfungsi endotel.



Gambar 1. Degradasi purin pada manusia.²⁰

II.3. HUBUNGAN HIPERURISEMIA DENGAN RESISTENSI INSULIN

Hiperurisemia adalah faktor risiko yang sudah dikenal dengan kejadian aterosklerotik seperti infark miokard dan stroke, dan dikaitkan dengan

faktor risiko kardiovaskular lainnya seperti dislipidemia. Pada studi oleh Yang dkk.²² menunjukkan bahwa level asam urat yang tinggi secara signifikan terkait dengan meningkatnya IMT, LP, TD, serum level dari kolesterol total, LDL, dan TG.

Beberapa penelitian juga telah menunjukkan bahwa ada hubungan antara kadar asam urat serum dengan resistensi insulin dan hubungan kausal antara keduanya dua belum dapat dijelaskan secara khusus. Beberapa mekanisme yang mendasari mungkin terlibat. Penelitian eksperimental Nakagawa dkk.²³ pada tikus menunjukkan bahwa hiperurisemia yang diinduksi fruktosa memainkan peran patogenik dalam SM, dan kondisinya membaik dengan penurunan tingkat asam urat.

Pada meta analisis oleh Lv dkk.²⁴ menelusuri 8 penelitian kohort, dan memperoleh kesimpulan bahwa kadar asam urat yang tinggi berhubungan dengan kejadian DM tipe 2 pada usia lanjut secara independen dari faktor risiko SM lainnya.

Hiperurisemia telah terbukti menyebabkan disfungsi endotel dan mengurangi produksi NO. Reduksi NO dapat menurunkan stimulasi insulin di otot rangka, yang berkontribusi pada resistensi insulin dan diabetes. Selain itu, hiperurisemia adalah terkait dengan stres oksidatif, yang memainkan peran penting dalam patogenesis DM tipe 2.^{25,26}

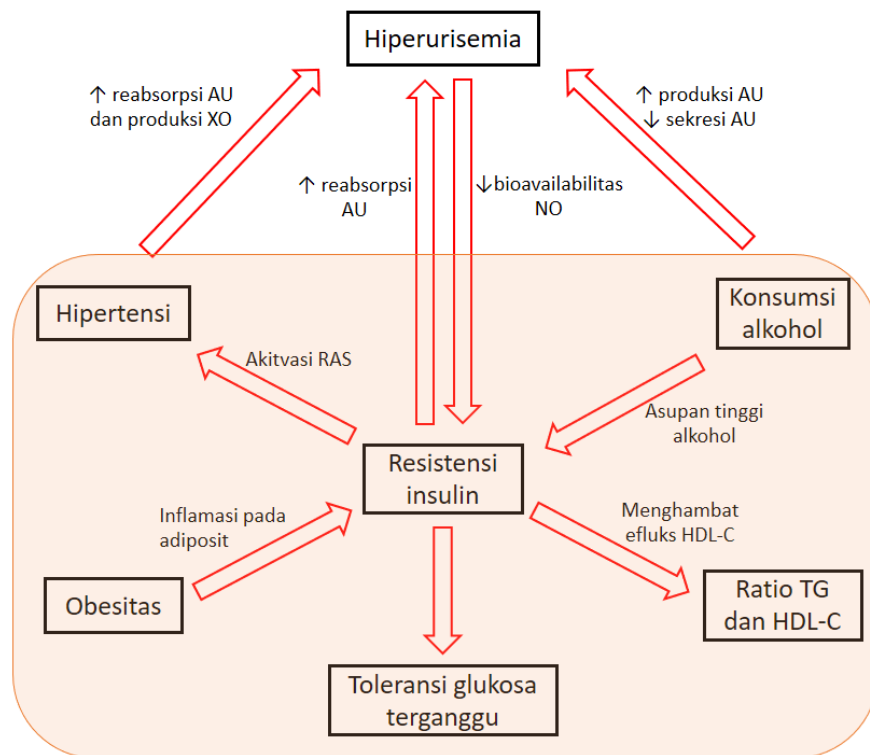
Selain itu, keadaan hiperinsulinemia memiliki mekanisme untuk mengakibatkan hiperurisemia dengan cara penurunan ekskresi asam urat oleh ginjal. Insulin dapat meningkatkan reabsorpsi natrium pada tubulus ginjal yang

dapat mengurangi ekskresi asam urat. Oleh karena itu, diperkirakan bahwa keadaan hiperurisemia dan resistensi insulin berbagi efek kausal secara dua arah.^{27,28}

BAB III

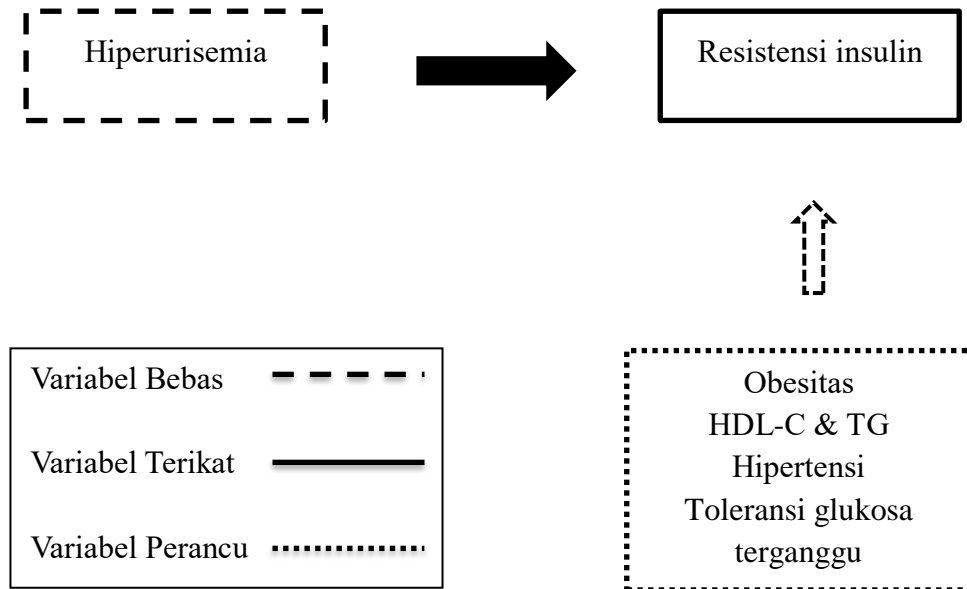
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS

III.1. KERANGKA TEORI



Gambar 2. Kerangka teori

III.2. KERANGKA KONSEP



Gambar 3. Kerangka konsep

III.3. HIPOTESIS

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah : Keadaan hiperurisemia berpengaruh terhadap resistensi insulin.