

SKRIPSI

2020

**KARAKTERISTIK HIPERURISEMIA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – DESEMBER 2019**



OLEH:

Dwi Murtini Widiastuti
C011171075

PEMBIMBING :

Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI**

PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**KARAKTERISTIK HIPERURISEMIA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – DESEMBER 2019**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Dwi Murtini Widiastuti
C011171075**

Pembimbing :

Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“KARAKTERISTIK HIPERURISEMIA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – DESEMBER 2019”**

Hari, Tanggal : Minggu, 8 November 2020
Waktu : Pukul 13.00 WITA
Tempat : Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Makassar, 8 November 2020

Pembimbing



(Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR)

NIP. 19630618 199903 1 005

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI



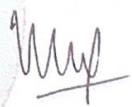
“KARAKTERISTIK HIPERURISEMIA PADA PASIEN DIABETES
MELLITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 - DESEMBER
2019”

Disusun dan Diajukan Oleh

Dwi Murtini Widiastuti
C011171075

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr H. Faridin HP, Sp.PD-KR	Pembimbing	1. 
2.	Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH	Penguji 1	2. 
3.	Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD,K-P	Penguji 2	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Han Idris, M.Kes.
NIP 196711031998021001

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si.
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020



TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Judul Skripsi :

**“KARAKTERISTIK HIPERURISEMIA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – DESEMBER 2019”**

Makassar, 8 November 2020

Pembimbing

(Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR)

NIP. 19630618 199903 1 005

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Dwi Murtini Widiastuti
NIM : C011171075
Tempat & tanggal lahir : Perasi, 2 Juli 1999
Alamat Tempat Tinggal : Perumahan Bung Permai Blok B5/12
Alamat email : widyakadek995@gmail.com
Nomor HP : 082237761811

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Karakteristik Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Desember 2019" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 8 November 2020

Yang Menyatakan,



Dwi Murtini Widiastuti
C011171075

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Karakteristik Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Desember 2019". Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Kedua Orangtua kandung, Bapak I Nyoman Gede Widnyana dan Ibu Beatri Evi Patimang, serta kakak Novia Widyanti dan adik Vitri Widiantri yang berkontribusi besar dalam penyelesaian skripsi ini dan tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat.
3. Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
4. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD, K-P selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
5. Para sahabat "Apatis" : Indah, Rasiha, Faiz, Kintan, Fany, Ade Fahira sebagai sahabat penulis yang menemani selama masa pre-klinik, serta memberikan semangat, bantuan, saran, dorongan dan doa dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Para sahabat "TK" : Atta, Alma, Arina, Cantik, Caca, Efryan, Rifky, Roy, Nayla sebagai sahabat penulis yang menemani selama masa pre-klinik, serta memberikan semangat, bantuan, saran, dorongan dan doa dalam penyelesaian skripsi ini.

7. Moh. Fathurrozi Idar, Riska Aulia Nur, teman seperjuangan skripsi penulis yang telah menemani mulai dari awal pembuatan proposal sampai penyelesaian skripsi ini.
8. Muthia Kintan Faiz , M. Salas Al Aldi, Andi Muhammad Rifky, Nur Indah Asni, Surya Pratiwi atas bimbingan, saran, dan dukungan dalam penyusunan skripsi.
9. I Dewa Agung Gede Oka Dwi Wicaksana selaku teman dekat penulis yang sudah meluangkan waktunya untuk membantu serta memberikan dukungan, doa, dan saran kepada penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman - teman Angkatan 2017 (V17REOUS) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan;
11. Semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 8 November 2020



Dwi Murtini Widiastuti

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
NOVEMBER 2020

Dwi Murtini Widiastuti

Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR

KARAKTERISTIK HIPERURISEMIA PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – DESEMBER 2019

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes mellitus tipe 2 dan obesitas seringkali dihubungkan dengan hiperurisemia atau peningkatan kadar asam urat. Kejadian peningkatan asam urat sering dijumpai pada kasus peningkatan resistensi insulin yang terjadi pada onset awal atau peningkatan perkembangan nefropati pada DM tipe 2, sehingga kondisi hiperurisemia biasa terjadi akibat dari gangguan fungsi ginjal.

Tujuan : Untuk mengetahui karakteristik hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 - Desember 2019.

Metode: Jenis penelitian yang digunakan adalah studi deskriptif observasional dengan teknik pengumpulan sampel adalah total sampling. Penelitian dilakukan selama tiga bulan yang dimulai dari Agustus sampai Oktober 2020

Hasil: Penelitian dilakukan pada 32 pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan data pengukuran kadar asam urat dan didapatkan 18 pasien memiliki kadar asam urat tinggi (hiperurisemia) sedangkan 14 pasien lainnya memiliki kadar asam urat normal. Kejadian hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 didapatkan lebih banyak pada usia diatas 60 tahun sejumlah 11 subjek (61,11%), lebih banyak pada perempuan yaitu sejumlah 10 subjek (55,56%), dan pada hipertensi derajat 2 sebanyak 11 subjek (61,11%).

Kesimpulan: Kejadian hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 – Desember 2019 paling banyak pada usia diatas 60 tahun, perempuan, dan Hipertensi Derajat 2.

Kata kunci: hiperurisemia, diabetes mellitus tipe 2, usia, jenis kelamin, hipertensi.

THESIS
FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
NOVEMBER 2020

Dwi Murtini Widiastuti

Dr. dr. H. Faridin HP, Sp.PD-KR

**THE CHARACTERISTICS OF HYPERURICEMIA IN TYPE 2 DIABETES
MELLITUS PATIENTS AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO CENTRAL
HOSPITAL MAKASSAR PERIOD JANUARY 2018 – DECEMBER 2019**

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus type 2 and obesity are often associated with hyperuricemia or increased uric acid levels. The incidence of increased uric acid is often found in cases of increased insulin resistance that occurs at early onset or increased development of nephropathy in type 2 diabetes, so that hyperuricemia conditions usually occur as a result of impaired renal function.

Objective: To find out the characteristics of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital Makassar period January 2018 - December 2019.

Methods: This type of research is an observational descriptive study with sample collection techniques is total sampling. The study was conducted for three months starting from August to October 2020.

Results: The study was conducted on 32 patients with type 2 diabetes mellitus with measurement data of uric acid levels, found 18 patients with high uric acid levels (hyperuricemia) and 14 patients with normal uric acid levels. The incidence of hyperuricemia in patients with type 2 diabetes mellitus was found more at the age above 60 years as many as 11 subjects (61.11%), more in women as many as 10 subject (55.56%), and hypertension grade 2 were 11 cases (61.11%).

Conclusion: Characteristics of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital Makassar in the period January 2018 - December 2019 most of them are above 60 years old, woman, and grade 2 hypertention.

Keywords: hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, age, gender, hypertension.

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Halaman Pengesahan	ii
Lembar Pernyataan Orisinalitas Karya	vi
Kata Pengantar	vii
Abstrak	ix
Daftar Isi.....	xiii
Daftar Gambar.....	xvi
Daftar Tabel	xvii
Daftar Lampiran.....	xviii
BAB 1 Pendahuluan.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 Tinjauan Pustaka.....	5
2.1 Hiperurisemia	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi.....	6
2.1.4 Patofisiologi	7
2.1.5 Kategori Hiperurisemia.....	8
2.1.6 Diagnosis.....	10
2.1.7 Penatalaksanaan	13

2.2	Diabetes Mellitus	14
2.2.1	Definisi	14
2.2.2	Epidemiologi	15
2.2.3	Klasifikasi	16
2.2.4	Etiologi dan Faktor Risiko	18
2.2.5	Patofisiologi	23
2.2.6	Diagnosis.....	24
2.2.7	Komplikasi.....	26
2.2.8	Penatalaksanaan	29
2.3	Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.....	31
BAB 3	Kerangka Konseptual Hipotesis Penelitian	34
3.1	Kerangka Teori	34
3.2	Definisi Operasional	34
BAB 4	Metode Penelitian	37
4.1	Jenis Penelitian	37
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian	37
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	37
4.4	Jenis Data dan Instrumen Data	38
4.5	Manajemen Data	38
4.6	Etika Penelitian	39
4.7	Alur Penelitian	40
4.8	Jadwal Penelitian.....	40
BAB 5	Hasil Penelitian	41
5.1	Distribusi Pasien Berdasarkan Usia	42

5.2	Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	42
5.3	Distribusi Pasien Berdasarkan Tekanan Darah.....	43
BAB 6 PEMBAHASAN.....		44
6.1	Karakteristik Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Berdasarkan Usia.....	44
6.2	Karakteristik Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	45
6.3	Karakteristik Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Berdasarkan Tekanan Darah.....	46
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....		48
7.1	Kesimpulan.....	48
7.2	Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA		49
LAMPIRAN		54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Teori

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Distribusi Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUP

Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Desember 2020

Berdasarkan

Usia

.....

Tabel 5.2 Distribusi Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUP

Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Desember 2020

Berdasarkan

Jenis

Kelamin

.....

Tabel 5.3 Distribusi Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUP

Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari 2018 – Desember 2020

Berdasarkan

Tekanan

Darah

.....

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Biodata Penulis	
Lampiran 2 Rekomendasi Persetujuan Etik	
Lampiran 3 Izin Penelitian	

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Asam urat telah diidentifikasi sebagai penanda untuk sejumlah kelainan metabolik dan hemodinamik. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara pembentukan dan degradasi nukleotida purin serta kemampuan ginjal dalam mengekskresi asam urat. Pada sebagian besar penelitian epidemiologi, disebut sebagai hiperurisemia jika kadar asam urat serum orang dewasa lebih dari 7,0 mg/dl pada laki-laki dan lebih dari 6,0 mg/dl pada perempuan. Beberapa studi menunjukkan bahwa hiperurisemia berperan penting dalam terjadinya morbiditas kardiovaskuler di populasi umum, pasien hipertensi, diabetes mellitus tipe 2, dan pasien penyakit jantung serta vaskular (Kim et al, 2010; Putra 2006; Lamb et al, 2006).

Menurut *American Diabetes Association*, Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun kedua-duanya (ADA, 2011). Diabetes mellitus (DM) masih menjadi salah satu penyakit paling mematikan di seluruh dunia. Diabetes mellitus menempati peringkat ketujuh dari sepuluh penyebab utama kematian secara global (WHO,2018). Indonesia menempati peringkat keenam dunia untuk prevalensi penderita diabetes (usia 20 – 79 tahun) setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko (IDF, 2017). Prevalensi diabetes mellitus pada penduduk semua usia di Sulawesi Selatan yang didiagnosis dokter sebesar 1,3% (Profil Kesehatan Sulsel, 2015).

Kejadian peningkatan asam urat sering dijumpai pada kasus peningkatan resistensi insulin. Berdasarkan literatur, disebutkan bahwa karakteristik umum dari lima puluh sampel pasien DM tipe 2 memiliki rata – rata konsentrasi serum asam urat $6,75 \pm 1,36$ mg/dL dan disebutkan frekuensi terjadi hiperurisemia mencapai 30%. Hal tersebut menunjukkan hiperurisemia dikaitkan dengan sindroma resistensi insulin yang terjadi pada onset awal atau peningkatan perkembangan nefropati pada diabetes mellitus tipe 2, sehingga kondisi hiperurisemia biasa terjadi akibat dari gangguan fungsi ginjal. Pada penelitian tentang hubungan hiperurisemia dengan diabetes termasuk hambatan dari stimulasi glukosa untuk sekresi insulin yang dilakukan pada hewan coba juga menyebutkan bahwa hambatan ekskresi asam urat di ginjal dapat terjadi karena kondisi resistensi insulin, perubahan fungsi endotel lalu terjadi gangguan bioavailabilitas *nitric oxide* dan merangsang terjadinya hiperinsulinemia (Li C dkk, 2013).

Berdasarkan pada beberapa literatur sebelumnya yang menyatakan bahwa terjadi peningkatan asam urat pada kasus resistensi insulin yang merupakan mekanisme patologi dan perkembangan dari diabetes mellitus tipe 2 maka peneliti tertarik untuk meneliti mengenai karakteristik hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 sampai Desember 2019.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana karakteristik hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2018 hingga Desember 2019?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui karakteristik hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 hingga Desember 2019.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui distribusi hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 hingga Desember 2019 berdasarkan usia.
2. Untuk mengetahui distribusi hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 hingga Desember 2019 berdasarkan jenis kelamin.
3. Untuk mengetahui distribusi hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode Januari 2018 hingga Desember 2019 berdasarkan IMT.
4. Untuk mengetahui distribusi hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

Makassar pada periode Januari 2018 hingga Desember 2019
berdasarkan tekanan darah.

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan informasi tentang karakteristik hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Bagi ilmu pengetahuan, penelitian ini akan menjadi sumber bacaan untuk penelitian lebih lanjut.
3. Bagi praktisi kesehatan, hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan tindakan preventif untuk mengurangi hiperurisemia pada pasien diabetes mellitus tipe 2.
4. Bagi peneliti sendiri, dapat dijadikan bahan masukan dan pembelajaran yang bermanfaat untuk perkembangan keilmuan peneliti.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hiperurisemia

2.1.1 Definisi

Hiperurisemia merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat dalam tubuh. Secara pragmatis berdasarkan berbagai studi epidemiologi dikatakan sebagai hiperurisemia apabila kadar asam urat lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan lebih dari 6 mg/dL pada perempuan. Risiko menderita gout dan batu saluran kemih meningkat pada konsentrasi asam urat lebih dari 7,0 mg/dL dan meningkat sebanding dengan derajat peningkatan konsentrasi (Wortmann, 2012). Hiperurisemia bisa terjadi karena peningkatan metabolisme asam urat (*overproduction*), penurunan pengeluaran asam urat urin (*underexcretion*), atau gabungan keduanya (Putra, 2009). Hiperurisemia dapat memberikan manifestasi klinik berupa gout arthritis ataupun tidak memberikan gejala klinik atau disebut juga hiperurisemia asimtomatik (Sighn dkk, 2010).

2.1.2. Epidemiologi

Hiperurisemia adalah keadaan dimana kadar asam urat meningkat didalam darah. Hiperurisemia terjadi akibat peningkatan produksi asam urat karena diet tinggi purin atau penurunan ekskresi karena pemecahan asam nukleat yang berlebihan atau sering merupakan kombinasi keduanya. Pada sebagian besar penelitian epidemiologi, disebut sebagai hiperurisemia jika kadar asam urat serum orang dewasa lebih dari 7,0 mg/dl pada laki-laki dan

lebih dari 6,0 mg/dl pada perempuan (Kim et al, 2010; Putra 2006; Lamb et al, 2006).

Diketahui dari hasil survei yang dilakukan oleh You dkk (2013) di populasi Mongolia, prevalensi penderita hiperurisemia pada usia 45-59 tahun sebesar 13,32%. Berdasarkan laporan bidang biomedis, di Indonesia, prevalensi hiperurisemia pada kelompok usia 45-54 tahun adalah 18,7% dan pada kelompok usia 55-64 tahun yaitu 20,0% (Kemenkes RI, 2012). Dari hasil survei tersebut dapat diketahui bahwa prevalensi hiperurisemia pada pralansia di Indonesia lebih tinggi dibandingkan di Mongolia.

2.1.3. Etiologi

Hiperurisemia disebabkan oleh dua faktor utama yaitu peningkatan produksi dan penurunan ekskresi atau sering merupakan kombinasi keduanya (Misnadiarly, 2008). Peningkatan produksi asam urat dapat disebabkan oleh idiopatik, defisiensi enzim *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT)* sebagian atau komplit, superaktivitas enzim *5'-phosphoribosyl-1'-pyrophosphate (PRPP) sintetase*, konsumsi purin yang berlebihan, peningkatan *turnover* asam nukleat, *tumor lysis syndrome*, dan *glycogenoses (glycogen storage disease)*. Penurunan ekskresi asam urat biasanya disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal, sindroma X, metabolik asidosis (ketoasidosis atau laktat asidosis), dehidrasi, diuretik, hipertensi, hiperparatiroid, hipotiroid, pre-eklampsi dan eklampsi, obat-obat, serta intoksikasi timah hitam (Pb). Dan kombinasi keduanya biasanya terjadi pada alkoholik, defisiensi glukosa 6 fosfatase, defisiensi fruktosa 1 fosfat aldolase.

Hiperurisemia dapat disebabkan oleh faktor lingkungan, genetik, dan antropometrik-metabolik. Makanan kaya purin, fruktosa, dan minuman beralkohol merupakan faktor konsumsi yang meningkatkan kadar asam urat darah. Dari segi genetik, gen-gen yang terlibat pada jalur biosintesis namun terutama gen-gen yang berkaitan dengan sekresi asam urat di ginjal dan saluran gastrointestinal, serta gen-gen yang bertanggung-jawab dalam reabsorpsi asam urat di ginjal yang menentukan keadaan hiperurisemik. Dari segi antropometrik, usia, jenis kelamin, dan adipositas mempengaruhi kadar asam urat (Fiktor I, 2018).

2.1.4 Patofisiologi

Asam urat merupakan hasil akhir dari metabolisme purin (adenosine dan guanosisin). Asam urat dihasilkan oleh sel yang mengandung enzim *xanthine oksidase* terutama hepar. Proses pembentukan asam urat sebagian besar berasal dari metabolisme nukleotida purin endogen, *guanylic acid* (GMP), *inosinic acid* (IMP), dan *adenylic acid* (AMP). Perubahan *intermediate hypoxanthine* dan *guanine* menjadi *xanthine* dikatalisis oleh enzim *xanthine oxidase* dengan produk akhir asam urat yang merupakan produk yang tidak dapat dimetabolisme lebih lanjut (Dincer *et al.*, 2002; Berry *et al.*, 2004).

Asam urat kemudian mengalir melalui darah ke ginjal, tempat zat ini difiltrasi, direabsorpsi sebagian, dan disekresi sebagian sebelum akhirnya diekskresikan melalui urin (Jameson.J *et al.*, 2013). Asam urat difiltrasi di glomerulus dan sebagian besar akan direabsorpsi (\pm 89-100%). Selanjutnya asam urat akan disekresi ke dalam tubulus proksimal kemudian

ke dalam lengkung ansa Henle. Sebagian besar asam urat direabsorpsi di segmen pertama tubulus proksimal dan disekresi ke segmen kedua tubulus proksimal dengan kecepatan yang lebih tinggi dari reabsorpsi. Di dalam tubulus kontortus distalis, sekitar 40-44 % akan di reabsorpsi dan sisanya (6-12 %) akan diekskresikan melalui urin. Penghambatan transportasi urat atau tak efisiennya sekresi tubulus secara genetik dan penurunan filtrasi atau peningkatan absorpsi di tubulus proksimal dapat menyebabkan hiperurisemia (Ruilope LM, 2001).

Asam urat merupakan asam lemah yang pada pH normal akan terionisasi di dalam darah dan jaringan menjadi ion urat. Dengan berbagai kation yang ada, urat akan membentuk garam dan 98% asam urat ekstraseluler akan membentuk garam monosodium urat (MSU) (Dalimartha, 2008). Bila kadarnya berlebih, asam urat dapat menumpuk di berbagai tempat dalam tubuh seperti di sendi ataupun di ginjal (Murray dkk, 2006).

2.1.5 Kategori Hiperurisemia

a. Hiperurisemia asimtomatik

Hiperurisemia asimptomatik merupakan suatu keadaan dimana kadar asam urat serum > 6.8 mg/dl (telah melewati batas solubilitasnya di serum) yang tidak disertai dengan manifestasi klinis gout ataupun batu asam urat. Periode ini dapat berlangsung cukup lama dan akan berakhir dengan serangan pertama arthritis gout atau urolitiasis (Agus. A, 2009).

b. Gout Arthritis

- Gout arthritis stadium akut

Apabila asam urat tidak dikeluarkan dari tubuh maka akan membentuk kristal dalam cairan yang melumasi lapisan sendi sehingga terjadilah gout arthritis akut. Pasien biasanya mengeluh pada saat tidur tidak ada gejala tetapi saat bangun pagi daerah sendi terasa sakit yang hebat bahkan sampai tidak dapat berjalan. Keluhan utama yang muncul adalah nyeri, bengkak, terasa hangat, merah dengan gejala sistemik berupa demam, menggigil dan merasa lelah. Gout arthritis biasanya bersifat monoartikuler dan paling sering muncul pada metatarsophalangeal (MTP) 1 yang secara klasik disebut podagra. Gout arthritis yang berlanjut dapat mengenai sendi lain yaitu pergelangan tangan/kaki, lutut dan siku. Adapun yang menjadi faktor pencetus dari serangan akut gout antara lain yaitu, diet tinggi purin, trauma lokal, kelelahan, stress, tindakan operasi, pemakaian obat diuretic dan lain-lain (Putra, 2009).

- Gout arthritis stadium interkritikal

Kelanjutan stadium akut yaitu stadium interkritikal dimana terjadi periode interkritik asimtomatik. Fase interkritikal merupakan periode bebas gejala diantara dua serangan gout akut. Secara klinik tidak dapat ditemukan tanda-tanda inflamasi seperti serangan akut, namun jika dilakukan aspirasi sendi ditemukan kristal asam urat. Hal tersebut menunjukkan bahwa proses inflamasi masih terus berlanjut meskipun tanpa keluhan (Putra,2009).

- Gout arthritis stadium menahun

Jika peradangan terus berlanjut atau tidak diterapi maka akan sampai pada stadium menahun. Arthritis gout stadium menahun biasanya disertai tofus berupa benjolan pada sendi yang terkena. Tofi paling sering terjadi pada aurikula, MTP-1, olekranon, tendo Achilles dan distal digiti. Tofi tersebut tidak menimbulkan gejala nyeri akan tetapi mudah terjadi inflamasi didaerah sekitarnya. Hal tersebut dapat menimbulkan deformitas dan menyebabkan destruksi yang progresif pada sendi. Tofi sulit sembuh dengan obat sehingga dapat menimbulkan infeksi sekunder dan bisa pecah. Stadium kronik bertofus kadang disertai batu saluran kemih hingga penyakit ginjal menahun (Putra, 2009).

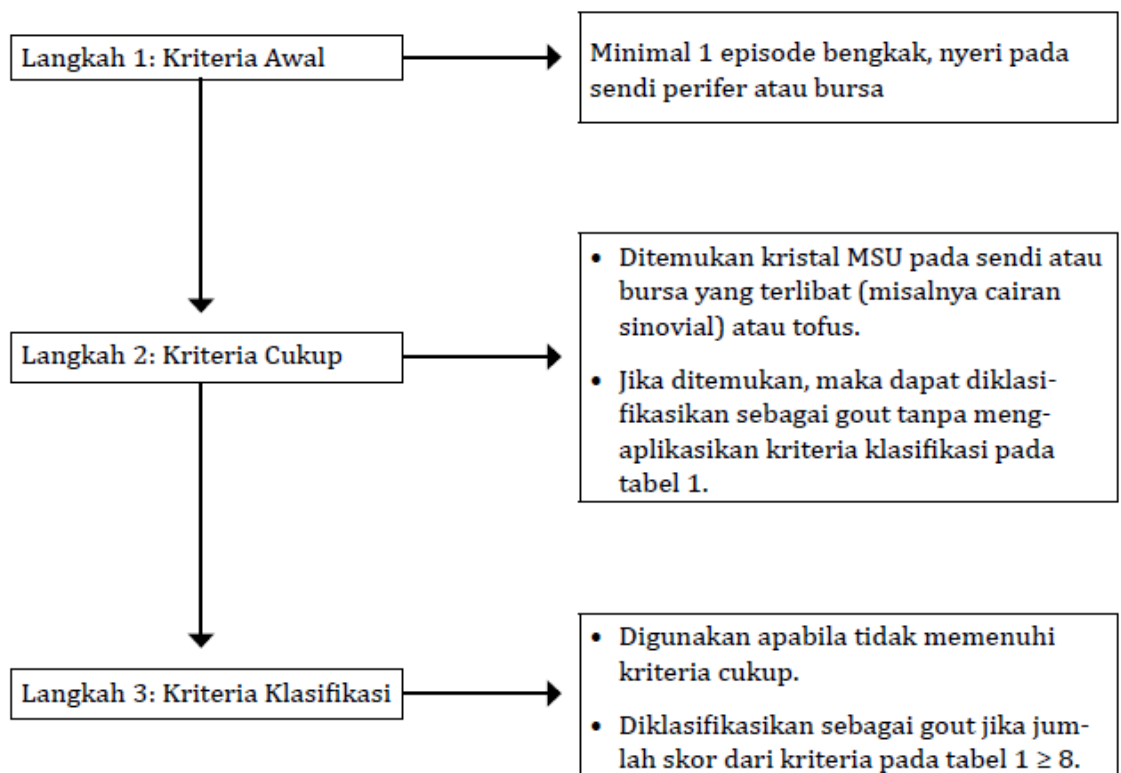
2.1.6. Diagnosis

Secara umum penyebab hiperurisemia dapat ditentukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis ditujukan untuk melihat faktor keturunan atau penyakit lain sebagai penyebab sekunder dari hiperurisemia (Putra, 2012). Hasil pemeriksaan fisik biasanya asimtomatik dan tidak ada penemuan fisik spesifik . Pemeriksaan fisik untuk mengetahui kelainan sekunder yang menyertai dengan menemukan tanda-tanda seperti anemia, *phletora*, pembesaran organ limfa, gangguan kardiovaskuler dan kelainan ginjal (Putra, 2012). Pemeriksaan penunjang ditujukan untuk memastikan penyebab hiperurisemia. Pemeriksaan penunjang yang rutin dikerjakan adalah pemeriksaan darah rutin untuk asam urat darah dan kreatinin, pemeriksaan

urin untuk asam urat dan kreatinin dalam 24 jam, dan pemeriksaan lain yang diperlukan. (Putra, 2012).

Kriteria diagnosis artritis gout akut dapat menggunakan kriteria menurut *American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR)* tahun 2015 (Tabel 1)

Langkah–langkah dalam menggunakan kriteria ACR/EULAR Tahun 2015 pada Tabel 1, sebagai berikut:



Tabel 1. Kriteria Gout dari ACR/EULAR 2015

Kriteria	Kategori	Skor
Klinis		
Pola keterlibatan sendi/bursa selama episode simptomatik	Pergelangan kaki atau telapak kaki (monoartikular atau oligoartikular tanpa keterlibatan sendi MTP-1)	1
	Sendi MTP-1 terlibat dalam episode simptomatik, dapat monoartikular maupun oligoartikular	2
Karakteristik episode simptomatik		
• Eritema		
• Tidak dapat menahan nyeri akibat sentuhan atau penekanan pada sendi yang terlibat	1 karakteristik	1
• Kesulitan berjalan atau tidak dapat mempergunakan sendi yang terlibat	2 karakteristik	2
	3 karakteristik	3
Terdapat ≥ 2 tanda episode simptomatik tipikal dengan atau tanpa terapi	1 episode tipikal	1
• Nyeri < 24 jam	Episode tipikal rekuren	2
• Resolusi gejala ≤ 14 hari		
• Resolusi komplisit di antara episode simptomatik		
Bukti klinis adanya tofus		
Nodul subkutan yang tampak seperti kapur di bawah kulit yang transparan, seringkali dilapisi jaringan vaskuler, lokasi tipikal: sendi, telinga, bursa olekranon, bantalan jari, tendon (contohnya achilles)	Ditemukan tofus	4
Laboratoris		
Asam urat serum dinilai dengan metode urikase	<4 mg/dL (<0.24 mmol/L)	-4
Idealnya dilakukan saat pasien tidak sedang menerima terapi penurun asam urat dan sudah > 4 minggu sejak timbul episode simptomatik (atau selama fase interkritikal)	6-8 mg/dL (<0.36- <0.48 mmol/L)	2
	8-<10 mg/dL (0.48- <0.60 mmol/L)	3
	≥ 10 mg/dL (≥ 0.60 mmol/L)	4
Analisis cairan sinovial pada sendi atau bursa yang terlibat	MSU negatif	-2
Pencitraan		
Bukti pencitraan deposisi urat pada sendi atau bursa simptomatik: ditemukan <i>double-contour sign</i> positif pada ultrasound atau DECT menunjukkan adanya deposisi urat	Terdapat tanda deposisi urat	4
Bukti pencitraan kerusakan sendi akibat gout: radiografi konvensional pada tangan dan/atau kaki menunjukkan minimal 1 erosi	Terdapat bukti kerusakan sendi	4

2.1.7. Penatalaksanaan

Tatalaksana hiperurisemia tanpa gejala klinis dapat dilakukan dengan modifikasi gaya hidup seperti menurunkan berat badan hingga ideal, menghindari alkohol, minuman yang mengandung gula pemanis buatan, makanan berkalori tinggi serta daging merah dan seafood berlebihan, serta dianjurkan untuk mengonsumsi makanan rendah lemak, dan latihan fisik teratur. Penggunaan terapi penurun asam urat pada hiperurisemia tanpa gejala klinis masih kontroversial. *The European League Against Rheumatism (EULAR)*, *American College of Rheumatology (ACR)* dan *National Kidney Foundation (NKF)* tidak merekomendasikan penggunaan terapi penurun asam urat dengan pertimbangan keamanan dan efektifitas terapi tersebut.

Serangan gout akut harus mendapat penanganan secepat mungkin. Pasien harus diedukasi dengan baik untuk dapat mengenali gejala dini dan penanganan awal serangan gout akut. Pilihan obat untuk penanganan awal harus mempertimbangkan ada tidaknya kontraindikasi obat, serta pengalaman pasien dengan obat-obat sebelumnya. Rekomendasi obat untuk serangan gout akut yang onsetnya <12 jam adalah kolkisin dengan dosis awal 1 mg diikuti 1 jam kemudian 0.5 mg. Terapi pilihan lain diantaranya OAINS, kortikosteroid oral dan/atau bila dibutuhkan aspirasi sendi diikuti injeksi kortikosteroid. Obat penurun asam urat seperti alopurinol tidak disarankan memulai terapinya pada saat serangan gout akut, namun pada pasien yang sudah dalam terapi rutin obat penurun asam urat, terapi tetap dilanjutkan.

Pasien gout fase interkritikal dan gout kronis memerlukan terapi penurun kadar asam urat dan terapi profilaksis untuk mencegah serangan akut. Terapi penurun kadar asam urat dibagi dua kelompok, yaitu kelompok penghambat xanthin oksidase (alopurinol dan febuxostat) dan kelompok urikosurik (probenecid). Kombinasi penghambat xanthin oksidase dengan obat urikosurik dapat diberikan pada pasien gout kronis dengan tofi yang banyak dan/atau kualitas hidup buruk yang tidak dapat mencapai target kadar asam urat serum dengan pemberian dosis maksimal obat penurun asam urat tunggal.

Target terapi penurun asam urat adalah kadar asam urat serum <6 mg/dL, dengan pemantauan kadar asam urat dilakukan secara berkala. Pada pasien dengan gout berat (terdapat tofi, artropati kronis, sering terjadi serangan artritis gout) target kadar asam urat serum menjadi lebih rendah sampai <5 mg/dL. Hal ini dilakukan sebagai upaya untuk membantu larutnya kristal monosodium urat (MSU) sampai terjadi total disolusi kristal dan resolusi gout. Kadar asam urat serum <3 mg/dL tidak direkomendasikan untuk jangka panjang (IRA, 2018).

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi

Menurut *American Diabetes Association*, Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, ataupun kedua-duanya (ADA, 2011). Diabetes merupakan suatu kondisi kronis yang terjadi ketika tubuh tidak dapat menghasilkan cukup insulin atau tidak dapat menggunakan

insulin, dan didiagnosis dengan mengamati peningkatan kadar glukosa dalam darah (IDF, 2015).

Penyakit ini merupakan suatu keadaan yang memengaruhi kemampuan endokrin pankreas untuk memproduksi atau menggunakan hormon insulin. Insulin adalah hormon yang diproduksi di pankreas. Insulin diperlukan untuk mengangkut glukosa dari aliran darah ke sel-sel tubuh di mana ia digunakan sebagai energi. Kekurangan atau ketidakefektifan insulin pada orang dengan diabetes berarti bahwa glukosa tetap beredar di dalam darah (IDF, 2015).

2.2.2. Epidemiologi

Diabetes mellitus masih menjadi salah satu penyakit paling mematikan di seluruh dunia. Diabetes mellitus menempati peringkat ketujuh dari sepuluh penyebab utama kematian secara global. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM di berbagai penjuru dunia. Berdasarkan *Global Report on Diabetes*, secara global 422 juta orang dewasa berusia di atas 18 tahun hidup dengan diabetes pada 2014 dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980.

Indonesia menempati peringkat keenam dunia untuk prevalensi penderita diabetes (usia 20 – 79 tahun) setelah Cina, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko (IDF, 2017). Proporsi diabetes mellitus pada usia 15 tahun keatas di Indonesia hasil Riskesdas 2013 sebesar 6,9%, TGT sebesar 29,9% dan GDP terganggu sebesar 36,6%. Jika estimasi jumlah penduduk Indonesia usia 15 tahun ke atas pada tahun 2013 adalah 176.689.336 orang,

maka dapat diperkirakan jumlah absolut penderita diabetes mellitus adalah sekitar 12 juta, TGT sekitar 52 juta, dan GDP terganggu sekitar 64 juta, serta terdapat sejumlah lebih dari 8 juta orang penderita diabetes mellitus yang belum terdiagnosis sebelumnya (Risesdas 2013).

Prevalensi diabetes mellitus pada penduduk semua usia di Sulawesi Selatan yang didiagnosis dokter sebesar 1,3%. Prevalensi diabetes tertinggi terdapat di Kabupaten Pinrang (2,8%), Makassar (2,5%), Toraja Utara (2,3%) dan Palopo (2,1%) (Profil Kesehatan Sulsel, 2015).

2.2.3. Klasifikasi

Klasifikasi diabetes mellitus berdasarkan etiologi (ADA, 2014).

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 adalah kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Penyebab proses destruktif ini tidak sepenuhnya dipahami, tetapi dipercaya kombinasi faktor genetik dan lingkungan seperti infeksi virus, toksin, dan makanan ikut terlibat. DM tipe 1 paling sering ditemukan pada anak-anak dan remaja. Penderita DM tipe 1 membutuhkan injeksi insulin setiap hari untuk mempertahankan kadar glukosa dalam kisaran yang tepat dan tanpa insulin mereka tidak akan bisa bertahan (IDF, 2017).

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena resistensi insulin dan atau kurangnya sekresi insulin, yang dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun gaya hidup atau lingkungan (Goldstein & Mueller, 2008).

Diabetes tipe ini umumnya terjadi pada orang dewasa (kadang-kadang dapat terjadi pada anak dan remaja). Umumnya terjadi secara perlahan-lahan dan tanpa gejala dan secara bertahap akan bertambah berat.

c. Diabetes Gestasional

Diabetes mellitus gestasional (DMG) adalah suatu gangguan toleransi karbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan sedang berlangsung. Keadaan ini biasa terjadi pada saat 24 minggu usia kehamilan dan sebagian penderita akan kembali normal setelah melahirkan (Kemenkes RI, 2008).

d. Diabetes Mellitus tipe lain

Diabetes tipe lain disebabkan penyakit lain, misalnya defek genetik pada fungsi sel β , defek genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas seperti fibrosis kistik, endokrinopati, infeksi serta dampak obat ataupun zat kimia seperti glukokortikoid, hormon tiroid, asam nikotinat, pentamidin, vacor, tiazid, dilantin, dan interferon (ADA, 2014).

2.2.4. Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi DM tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurangnya aktifitas fisik.

Pada penderita DM tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Jadi, awal patofisiologis DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “resistensi insulin”. Disamping resistensi insulin, dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada DM tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Depkes RI, 2005).

Faktor risiko memegang peranan penting terhadap terjadinya DM. Hal ini dapat dikurangi dengan mendeteksi dini atau skrining populasi untuk pra diabetes. Adapun faktor risiko diabetes mellitus dapat dikelompokkan berdasarkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat dimodifikasi.

a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

1. Usia

Menurut hasil penelitian, seseorang yang mengalami hiperglikemia cenderung lebih banyak berada di usia 41- 60 tahun dibandingkan dengan responden yang berusia di bawah 40 tahun (Ugahari & Mewo, 2016). Di negara maju kelompok usia yang berisiko terkena DM tipe 2 adalah usia 65 tahun keatas sedangkan di negara berkembang usia 46-64 tahun karena pada usia tersebut terjadi intoleransi glukosa. Proses penuaan menyebabkan menurunnya kemampuan sel β pancreas dalam memproduksi insulin (Budiharta dalam Sanjaya, 2009).

2. Riwayat keluarga

DM tipe 2 berasal dari interaksi genetik dan berbagai faktor lingkungan. Penyakit ini sudah lama dianggap berhubungan dengan agregasi familial. Risiko empiris dalam hal terjadinya DM tipe 2 akan meningkat dua sampai enam kali lipat jika orang tua atau saudara kandung mengalami penyakit ini (Fatimah, 2015).

b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

1. Pola makan

Pola makan yang benar dapat menurunkan risiko diabetes. Pola makan seharusnya disesuaikan dengan jam biologis tubuh karena jam biologis tubuh erat kaitannya dengan hormon yang bekerja dalam tubuh pada jam-jam tertentu. Seperti saat pagi hari, kadar gula darah akan menurun karena glukosa banyak dipakai oleh hati saat tidur untuk proses detoksikasi. Hal inilah yang menyebabkan saat sarapan sebaiknya mengonsumsi makan yang

manis dan mengonsumsi buah untuk mengisi energi (*Holistic Health Solution* dalam Paulus, 2012).

2. Kurangnya aktifitas fisik

Gaya hidup tanpa olahraga serta lebih banyak duduk jelas merusak kesehatan. Kondisi ini akan memicu terjadinya kelebihan berat badan yang berisiko terhadap prediabetes dan diabetes tipe 2. Gaya hidup aktif secara fisik akan membantu efektivitas kerja pancreas memompa insulin (Bujawati, 2011).

3. Obesitas

Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan IMT > 23 dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200 mg% (Fatimah, 2015).

Pada obesitas, sel-sel lemak yang menggemuk akan menghasilkan beberapa zat yang digolongkan sebagai adipositokin yang jumlahnya lebih banyak dibandingkan keadaan tidak gemuk. Sel lemak yang banyak menghasilkan adipositokin adalah yang melapisi organ-organ di dalam perut. Oleh karena itu, ukuran obesitas yang berdampak buruk terhadap diabetes ditentukan dengan mengukur lingkaran pinggang yang besar (Nurrahmani dalam Paulus, 2012).

Obesitas sentral merupakan contoh penimbunan lemak tubuh yang berbahaya karena adiposit di daerah ini sangat efisien dan lebih resisten terhadap efek insulin dibandingkan adiposit di

daerah lain. Adanya peningkatan adiposit biasanya diikuti keadaan resistensi insulin (Nasekhah et al., 2016).

4. Pekerjaan

Jenis pekerjaan juga erat kaitannya dengan kejadian DM. Pekerjaan seseorang memengaruhi tingkat aktivitas fisiknya. Riskesdas 2007 mendapatkan prevalensi diabetes mellitus tertinggi pada kelompok yang tidak bekerja dan ibu rumah tangga. Selain itu, orang tidak bekerja memiliki aktivitas fisik yang kurang sehingga meningkatkan risiko untuk obesitas (Irawan, 2010).

5. Dislipidemia

Dislipidemia adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (trigliserida > 250 mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL (<35 mg/dl) sering didapat pada pasien diabetes (Fatimah, 2015).

6. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer. Hal ini dapat memicu terjadinya resistensi insulin dan kemudian menjadi hiperinsulinemia. Keadaan ini mengakibatkan kerusakan sel β dan terjadilah DM tipe 2 (Fatimah, 2015).

7. Alkohol dan rokok

Konsumsi alkohol erat kaitannya dengan kegemukan. Ketika alkohol masuk ke dalam tubuh maka akan dipecah menjadi asetat. Hal ini membuat tubuh membakar asetat terlebih dahulu daripada zat lainnya, seperti lemak atau gula. Alkohol juga menghambat proses oksidasi lemak dalam tubuh yang menyebabkan proses pembakaran kalori dari lemak dan gula terhambat dan akhirnya berat badan akan bertambah (Sulento dalam Irawan, 2010).

Alkohol juga dapat mempengaruhi kelenjar endokrin dengan melepaskan epinefrin yang mengarah kepada hiperglikemia transient dan hyperlipidemia sehingga konsumsi alkohol kontraindikasi dengan diabetes (Rahattah dalam Irawan, 2010).

8. Pernah melahirkan bayi dengan berat badan ≥ 4.000 gram

Wanita yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan berat ≥ 4000 gram dianggap berisiko terhadap kejadian diabetes mellitus, baik tipe 2 maupun gestasional. Wanita yang pernah melahirkan bayi dengan berat ≥ 4000 gram (*9 pounds*) biasanya dianggap sebagai pra-diabetes (Lanywati, 2001).

9. Kadar kolesterol

Kadar kolesterol yang tinggi berisiko terhadap penyakit DM tipe 2. Kadar kolesterol tinggi menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas (*free fatty acid*) sehingga terjadi lipotoksicity.

Hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan sel β pancreas yang akhirnya mengakibatkan DM tipe 2. Kadar kolesterol total berisiko untuk diabetes jika hasilnya > 190 mg/dl (kolesterol tinggi) sedangkan kadar normal adalah ≤ 190 mg/dl (Kemenkes, 2010).

2.2.5. Patofisiologi

Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan metabolik ganda yang progresif yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas (Soewondo, 2007). Insulin merupakan transporter glukosa untuk masuk ke otot ataupun jaringan perifer (Pratley, 2007). Sel-sel β kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan DM Tipe 2, sel-sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM Tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin. Insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas tidak dapat memenuhi jumlah yang dibutuhkan (Inzucchi, Porte, Sherwin, dan Baron, 2005). Diabetes mellitus tipe 2 juga dapat terjadi karena kurangnya reseptor insulin pada sel-sel sehingga meskipun jumlah insulin yang dihasilkan cukup, namun sel tidak dapat mengangkut cukup glukosa dalam darah sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi. Situasi ini

dikenal dengan nama “resistensi insulin”. Pada pasien dengan resistensi insulin terjadi gangguan transport glukosa, baik Glukosa Transporter 2/GLUT-2 yang terdapat di hepar dan sel β pancreas ataupun Glukosa Transporter 4/GLUT-4 yang terdapat pada otot dan jaringan adiposa. Hal tersebut akan berefek pada sel β pankreas. Untuk mengkompensasi peningkatan insulin plasma (hiperinsulinemia) sel β pancreas akan terus bekerja sampai akhirnya kelelahan hingga tidak mampu menormalkan kadar glukosa (Pratley, 2007). Selain otot, liver dan sel β , organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2. Delapan organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini disebut ominous octet.

2.2.6. Diagnosis

Ada perbedaan antara uji diagnostik diabetes mellitus dengan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik diabetes mellitus dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala atau tanda diabetes mellitus. Sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko diabetes mellitus. Serangkaian uji diagnostik akan dilakukan kemudian pada mereka yang hasil pemeriksaan penyaringnya positif, untuk memastikan diagnosis definitif (Soegondo, 2009). Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti;

keluhan klasik DM yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya dan keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2015).

Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan melalui beberapa langkah. Jika terdapat keluhan khas dan pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl sudah bisa ditegakkan diagnosis diabetes mellitus atau hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Untuk kelompok tanpa keluhan khas diabetes mellitus, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus. Diperlukan pemastian lebih lanjut dengan mendapatkan sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapat kadar glukosa darah pasca pembebanan ≥ 200 mg/dl (Soegondo, 2009).

Adapun kriteria diagnosis DM menurut konsensus PERKENI tahun 2015 adalah sebagai berikut ;

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya), atau

4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

2.2.7. Komplikasi

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis.

a. Komplikasi Akut

Komplikasi akut diabetes mellitus adalah keadaan gawat darurat yang dapat terjadi pada perjalanan penyakit diabetes mellitus. Komplikasi akut diabetes mellitus dapat berupa koma hipoglikemia ketoasidosis diabetik dan hyperosmolar non-ketotik yang dapat menyebabkan tingginya angka kematian akibat diabetes mellitus (Boedisantoso, 2009).

1. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah. Penyebab tersering hipoglikemia adalah akibat obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea, khususnya klorpropamida dan glibenklamida. Penyebab lainnya adalah makan yang kurang dari aturan yang ditentukan, berat badan turun, sesudah olahraga, sesudah melahirkan, sembuh dari sakit dan pemberian suntikan insulin yang tidak tepat. Tanda hipoglikemia mulai muncul bila glukosa darah kurang dari 50 mg/dl. Tanda-tanda hipoglikemia di bagi dalam beberapa stadium, pada stadium parasimpatik berupa lapar, mual, tekanan darah turun.

Stadium gangguan otak ringan berupa lemah, lesu, sulit bicara dan kesulitan menghitung sederhana. Stadium simpatik berupa keringat dingin di muka terutama di hidung, bibir atau tangan dan berdebar-debar. Sedangkan pada stadium gangguan otak berat dapat berupa koma dengan atau tanpa kejang (Boedisantoso, 2009).

2. Ketoasidosis diabetik

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan defisiensi insulin berat dan akut dari suatu perjalanan penyakit diabetes mellitus. Timbulnya KAD merupakan ancaman kematian bagi penderita diabetes mellitus. Di Indonesia (RSCM Jakarta) angka kematian tahun 2008 sebesar 38,7% (Boedisantoso, 2009).

3. Hiperosmolar non ketotik

Hiperosmolar non ketotik sering ditemukan pada usia lanjut yaitu lebih dari 60 tahun.

b. Komplikasi Kronik

1. Komplikasi makrovaskular

Komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (*coronary heart disease* = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral vascular disease* = PVD).

2. Komplikasi mikrovaskular

Hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglukasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada

pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal inilah yang mendorong timbulnya komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati. Disamping karena kondisi hiperglikemia, ketiga komplikasi ini juga dipengaruhi oleh faktor genetic. Namun prediktor terkuat untuk perkembangan komplikasi mikrovaskular tetap durasi dan tingkat keparahan diabetes (Perkeni, 2015).

Risiko mengalami retinopati pada pasien diabetes meningkat sejalan dengan lamanya diabetes. Pada diabetes tipe 2 ketika diagnosis diabetes ditegakkan, sekitar 25% sudah menderita retinopati diabetik nonproliferatif, setelah 20 tahun prevalensi retinopati diabetik meningkat menjadi lebih dari 60% dalam berbagai derajat. Di Amerika Utara sekitar 1,6% pasien diabetes tipe 2 mengalami kebutaan total dan di Inggris dan Wales, sekitar 1000 pasien diabetes tercatat mengalami kebutaan sebagian atau total setiap tahun (Pandelaki, 2007).

Nefropati diabetik adalah sindrom klinis pada pasien diabetes mellitus yang ditandai dengan albuminuria menetap (> 300 mg/24 jam atau >200 ig/menit) pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan. Komplikasi nefropati pada diabetes mellitus dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal sehingga memerlukan tindakan cuci ginjal atau transplantasi ginjal. Risiko untuk terjadinya gagal ginjal pada penderita diabetes mellitus tujuh kali lebih besar daripada bukan diabetes mellitus Di Amerika,

nefropati diabetik merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi diantara semua komplikasi diabetes mellitus (Hendromartono, 2007; Waspadji, 2009).

Neuropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi kronis paling sering terjadi pada diabetes mellitus. Risiko yang dihadapi pasien diabetes mellitus dengan ND antara lain infeksi berulang, ulkus yang tidak sembuhsembuh dan amputasi jari/kaki. Kondisi inilah yang menyebabkan bertambahnya angka kesakitan dan kematian yang berakibat pada meningkatnya biaya pengobatan pasien diabetes mellitus. Risiko pasien diabetes untuk menderita ulkus/gangren adalah lima kali lebih mudah daripada pasien non diabetes mellitus (Subekti, 2007; Waspadji, 2009).

2.2.8. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan diabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes.

Penatalaksanaan DM dimulai dengan pola hidup sehat, dan bila perlu dilakukan intervensi farmakologis dengan obat anti-hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan.

1. Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik.

2. Terapi nutrisi medis

Penyandang DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin.

3. Latihan jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur 3-5 hari seminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara = $220 - \text{usia pasien}$.

4. Intervensi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

a. Obat anti hiperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan :

1. Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) : sulfonylurea dan glinid
 2. Peningkat sensitifitas terhadap insulin : metformin dan tiazolidindion (TZD)
 3. Penghambat absorpsi glukosa : penghambat glukosidase alfa
 4. Penghambat DPP-IV (dipeptidyl peptidase – IV)
 5. Penghambat SGLT-2 (sodium glucose cotransporter 2)
- b. Obat anti-hiperglikemik suntik ; insulin, Agonis GLP-1/incretin mimetic
- c. Terapi kombinasi (PERKENI, 2015)

2.3 Hiperurisemia pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Kejadian peningkatan jumlah asam urat sering dijumpai pada kasus peningkatan resistensi insulin. Berdasarkan literatur, disebutkan bahwa karakteristik umum dari lima puluh sampel pasien DM tipe 2 memiliki rata – rata konsentrasi serum asam urat $6,75 \pm 1,36$ mg/dL dan disebutkan frekuensi terjadi hiperurisemia mencapai 30%. Hal tersebut menunjukkan hiperurisemia dikaitkan dengan sindroma resistensi insulin yang terjadi pada onset awal atau peningkatan perkembangan nefropati pada DM tipe 2, sehingga kondisi hiperurisemia biasa terjadi akibat dari gangguan fungsi ginjal. Pada penelitian tentang hubungan hiperurisemia dengan diabetes termasuk hambatan dari stimulasi glukosa untuk sekresi insulin yang dilakukan pada hewan coba juga menyebutkan bahwa hambatan ekskresi asam urat di ginjal dapat terjadi karena kondisi resistensi

insulin, perubahan fungsi endotel lalu terjadi gangguan bioavailabilitas *nitric oxide* dan merangsang terjadinya hiperinsulinemia (Li C dkk, 2013).

Faktor yang dapat mempengaruhi kadar asam urat adalah penyakit DM Tipe 2. Hal itu karena keadaan hiperglikemia pada pasien DM Tipe 2 dapat menyebabkan disfungsi endotel yang menyebabkan penurunan *nitric oxide* (NO) sehingga tekanan arteri meningkat. Penelitian yang dilakukan oleh Meera dkk pada tahun 2011 melaporkan mekanisme hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang menjadi perantara hubungan hiperurisemia dengan TGT. Resistensi insulin, hipoksia dan kematian sel dapat menginduksi xanthine. Hal tersebut dapat menginduksi xanthine dengan bantuan air dan oksigen kemudian berubah menjadi asam urat yang menghasilkan peroksida. Keseimbangan *nitric oxide* (NO) yang berperan menjaga keseimbangan tonus vascular dipengaruhi oleh peroksida yang merupakan oksigen radikal bebas. Radikal bebas tersebut dapat menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Beberapa penelitian melaporkan stress oksidatif yang terjadi pada sindroma metabolik berhubungan dengan hiperurisemia. Peningkatan reabsorpsi asam urat di tubuli proksimal ginjal juga dipengaruhi oleh insulin. Sehingga peningkatan reabsorpsi yang akan menyebabkan hiperurisemia terjadi pada keadaan hiperinsulinemia pada pra diabetes. Terdapat suatu transporter asam urat yaitu URATI yang berada di membran apikal tubuli renal. Transporter tersebut berperan dalam reabsorpsi urat. Terdapat juga transporter glukosa dipengaruhi oleh insulin yang berperan dalam transport asam urat di membran apikal proksimal tubuli ginjal yakni glukosa transporter 9 (GLUT-9) (Zhang et al, 2009).

Tsunoda dkk melaporkan terjadinya penurunan konsentrasi asam urat serum setelah dilakukan perbaikan sensitivitas insulin dengan diet atau obat yang meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga diduga hiperurisemia merupakan bagian dari sindrom resistensi insulin.