

Tinjauan Pustaka

Hiperurisemia pada Pra Diabetes

Ellyza Nasrul, Sofitri

Abstrak

Asam urat (AU) merupakan produk akhir dari katabolisme adenin dan guanin yang berasal dari pemecahan nukleotida purin. Urat dihasilkan oleh sel yang mengandung xanthine oxidase, terutama hepar dan usus kecil. Hiperurisemia adalah keadaan kadar asam urat dalam darah lebih dari 7,0 mg/dL. Pra diabetes adalah subjek yang mempunyai kadar glukosa plasma meningkat akan tetapi peningkatannya masih belum mencapai nilai minimal untuk kriteria diagnosis diabetes melitus (DM). Glukosa darah puasa terganggu merupakan keadaan dimana peningkatan kadar FPG ≥ 100 mg/dL dan < 126 mg/dL. Toleransi glukosa terganggu merupakan peningkatan glukosa plasma 2 jam setelah pembebanan 75 gram glukosa oral (≥ 140 mg/dL dan < 200 mg/dL) dengan FPG < 126 mg/dL. Insulin juga berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubuli proksimal ginjal. Sehingga pada keadaan hiperinsulinemia pada pra diabetes terjadi peningkatan reabsorpsi yang akan menyebabkan hiperurisemia. Transporter urat yang berada di membran apikal tubuli renal dikenal sebagai URAT-1 berperan dalam reabsorpsi urat.

Kata kunci: Hiperurisemia, Pra Diabetes

Abstract

Uric acid (AU) is the end product of the catabolism of adenine and guanine nucleotides derived from the breakdown of purines. Urates produced by cells containing xanthine oxidase, especially the liver and small intestine. Hyperuricemia is a state in the blood uric acid levels over 7.0 mg / dL. Pre-diabetes is a subject which has a plasma glucose level will rise but the increase is still not reached the minimum value for the diagnostic criteria for diabetes mellitus (DM). Impaired fasting blood glucose is a condition in which increased levels of FPG ≥ 100 mg / dL and < 126 mg / dL. Impaired glucose tolerance is an increase in plasma glucose 2 hours after 75 gram oral glucose load (≥ 140 mg / dL and < 200 mg/dl) with FPG < 126 mg / dL. Insulin also plays a role in increasing the reabsorption of uric acid in renal proximal tubule. So that the hyperinsulinemia in the pre-diabetic condition increases the reabsorption of which will lead to hyperuricemia. Urate transporter in the apical membrane of renal tubule known as URAT-1 plays a role in urate reabsorption.

Keywords: Hyperuricemia, Pre-diabetes

Affiliasi penulis : Bagian Patologi Klinik FK Unand

Korespondensi : Sofitri, Bagian Patologi Klinik FK Unand, sofitrdevi@yahoo.co.id, Telp: 0751-841514

Pendahuluan

Asam urat merupakan produk akhir dari katabolisme purin yang berasal dari degradasi nukleotida purin yang terjadi pada semua sel. Urat dihasilkan oleh sel yang mengandung *xanthine oxidase*, terutama hepar dan usus kecil. Hiperurisemia adalah keadaan kadar asam urat dalam darah lebih dari 7,0 mg/dL. Diklasifikasikan sebagai hiperurisemia primer (idiopatik/ genetik) dan sekunder.^{1,2}

Pra diabetes adalah subjek yang mempunyai kadar glukosa plasma meningkat akan tetapi peningkatannya masih belum mencapai nilai minimal untuk kriteria diagnosis DM. Penelitian sebelumnya melaporkan 5-14,0% per tahun TGT akan menjadi diabetes melitus, selain itu ada juga yang melaporkan $\pm 30\%$ menjadi DM setelah 5-6 tahun, 30% menjadi normal dan 30% sisanya tetap menjadi TGT.³

Prevalensi pra diabetes pada populasi umum di Turki mencapai 6,7%. Penelitian yang dilakukan Yunir dkk, pada 1200 partisipan usia > 25 tahun di Jawa Barat melaporkan insidensi glukosa darah puasa terganggu (GDPT) yaitu 4,13%, toleransi glukosa

terganggu (TGT) sebanyak 24,25% dan 5,46% subjek mengalami GDPT dan TGT.⁴

Peningkatan asam urat pada pra diabetes diduga terjadi karena adanya resistensi dan gangguan sekresi hormon insulin. Hiperinsulinemia yang terjadi pada pra diabetes mengakibatkan peningkatan reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal ginjal. Oleh karena itu deteksi awal hiperurisemia merupakan salah satu pemeriksaan sederhana sebagai penanda prognostik pra diabetes.⁵

Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai hiperurisemia pada pra diabetes dan pemeriksaan laboratorium.

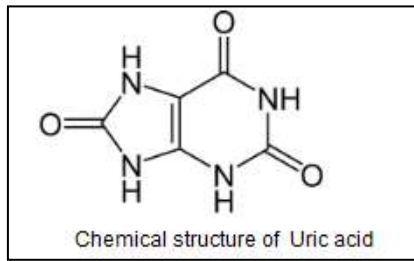
Asam Urat

1. Definisi

Asam urat (AU) merupakan produk akhir dari katabolisme adenin dan guanin yang berasal dari pemecahan nukleotida purin.^{1,2}

2. Struktur

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul $C_5H_4N_4O_3$. Pada pH alkali kuat, AU membentuk ion urat dua kali lebih banyak daripada pH asam¹.



Gambar 1. Struktur Asam Urat²

Purin yang berasal dari katabolisme asam nukleat dalam diet diubah menjadi asam urat secara langsung. Pemecahan nukleotida purin terjadi di semua sel, tetapi asam urat hanya dihasilkan oleh jaringan yang mengandung *xhantine oxidase* terutama di hepar dan usus kecil. Rerata sintesis asam urat endogen setiap harinya adalah 300-600mg per hari, dari diet 600 mg per hari lalu dieksresikan ke urin rerata 600 mg per hari dan ke usus sekitar 200 mg per hari.^{6,7}

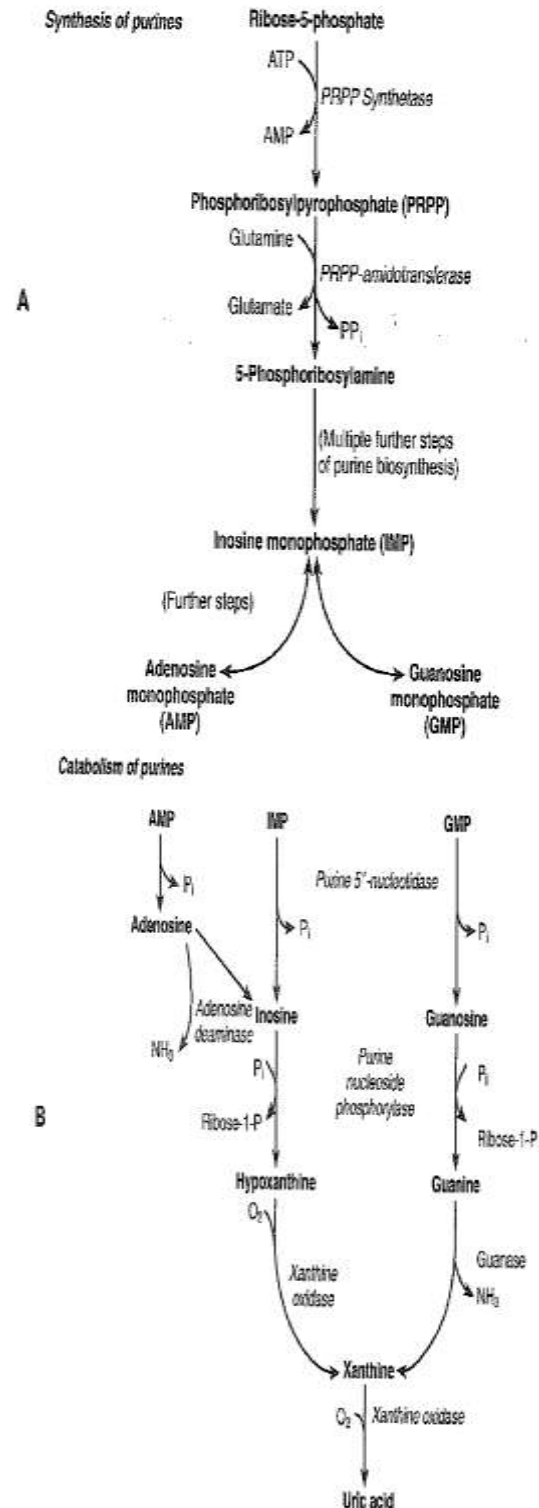
3. Metabolisme

Dua pertiga total urat tubuh berasal dari pemecahan purin endogen, hanya sepertiga yang berasal dari diet yang mengandung purin. Pada pH netral urat dalam bentuk ion asam urat (kebanyakan dalam bentuk monosodium urat), banyak terdapat di dalam darah. Konsentrasi normal kurang dari 420 µmol/L (7,0 md/dL). Kadar urat tergantung jenis kelamin, umur, berat badan, tekanan darah, fungsi ginjal, status peminum alkohol dan kebiasaan memakan makanan yang mengandung diet purin yang tinggi. Kadar AU mulai meninggi selama pubertas pada laki-laki tetapi wanita tetap rendah sampai menopause akibat efek urikosurik estrogen. Dalam tubuh manusia terdapat enzim asam urat oksidase atau urikase yang akan mengoksidasi asam urat menjadi allantoin. Defisiensi urikase pada manusia akan mengakibatkan tingginya kadar asam urat dalam serum. Urat dikeluarkan di ginjal (70%) dan traktus gastrointestinal (30%). Kadar asam urat di darah tergantung pada keseimbangan produksi dan ekskresinya.^{1,7}

Sintesis asam urat dimulai dari terbentuknya basa purin dari gugus ribosa, yaitu *5-phosphoribosyl-1-pirophosphat* (PRPP) yang didapat dari *ribose 5 fosfat* yang disintesis dengan ATP (*Adenosine triphosphate*) dan merupakan sumber gugus ribosa (**Gambar 2**). Reaksi pertama, PRPP bereaksi dengan glutamin membentuk fosforibosilamin yang mempunyai sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalisis oleh PRPP *glutamil amidotranferase*, suatu enzim yang dihambat oleh produk *nukleotida inosine monophosphat* (IMP), *adenine monophosphat* (AMP) dan *guanine monophosphat* (GMP). Ketiga nukleotida ini juga menghambat sintesis PRPP sehingga memperlambat produksi nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP.⁶

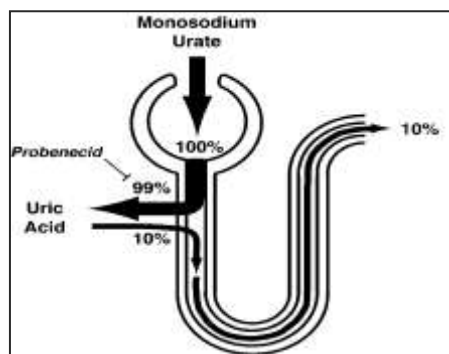
Inosine monophosphat (IMP) merupakan nukleotida purin pertama yang dibentuk dari gugus glisin dan mengandung basa *hipoxanthine*. *Inosine monophosphat* berfungsi sebagai titik cabang dari nukleotida adenin dan guanin. *Adenosine monophosphat* (AMP) berasal dari IMP melalui penambahan sebuah gugus amino aspartat ke karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan GTP (*Guanosine triphosphate*). *Guanosine monophosphat* (GMP) berasal dari IMP melalui

pemindahan satu gugus amino dari amino glutamin ke karbon dua cincin purin, reaksi ini membutuhkan ATP.⁶ *Adenosine monophosphat* mengalami deaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin dan guanosis. Basa *hipoxanthine* terbentuk dari IMP yang mengalami defosforilasi dan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi *xhantine* serta guanin akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan *xhantine* juga. *Xhantine* akan diubah oleh *xhantine oxidase* menjadi asam urat.⁶



Gambar 2. Metabolisme Asam Urat⁶

Asam urat diginjal akan mengalami empat tahap yaitu asam urat dari plasma kapiler masuk ke glomerulus dan mengalami filtrasi di glomerulus, sekitar 98-100% akan direabsorpsi pada tubulus proksimal, selanjutnya disekresikan kedalam lumen distal tubulus proksimal dan direabsorpsi kembali pada tubulus distal (Gambar 4). Asam urat akan diekskresikan kedalam urine sekitar 6% - 12% dari jumlah filtrasi. Setelah filtrasi urat di glomerulus, hampir semua direabsorpsi lagi di tubuli proksimal. PH urin yang rendah di traktus urinarius menjadikan urat diekskresikan dalam bentuk asam urat.^{1,6}



Gambar 3. Eksresi Asam Urat di Ginjal¹

4. Hiperurisemia

Hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar AU serum lebih dari 7 mg/dL pada laki-laki dan lebih dari 6 mg/dL pada wanita. Hiperurisemia yang lama dapat merusak sendi, jaringan lunak dan ginjal. Hiperurisemia bisa juga tidak menampilkan gejala klinis/ asimtomatis. Dua pertiga dari hiperurisemia tidak menampilkan gejala klinis. Hiperurisemia terjadi akibat peningkatan produksi asam urat atau penurunan ekskresi atau sering merupakan kombinasi keduanya. Hiperurisemia akibat peningkatan produksi hanya sebagian kecil dari pasien dengan hiperurisemia itupun biasanya disebabkan oleh diet tinggi purin (eksogen) ataupun proses endogen (pemecahan asam nukleat yang berlebihan).^{6,7}

Pra Diabetes

1. Definisi

American Diabetes Association (ADA) mendefinisikan pra diabetes sebagai keadaan dimana subjek dengan toleransi glukosa terganggu (TGT) dan atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Kepustakaan lain menyebutkan pra diabetes merupakan keadaan dimana subjek mempunyai kadar glukosa plasma meningkat tetapi peningkatannya masih belum mencapai nilai minimum untuk kriteria diabetes melitus. Glukosa darah puasa terganggu merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa plasma puasa/ *fasting plasma glucose* (FPG). Toleransi glukosa terganggu merupakan keadaan dengan glukosa plasma 2 jam setelah pembebanan 75 Gram glukosa oral ≥ 140 mg/dL dan < 200 mg/dL dengan kadar FPG < 126 mg/dL.^{3,8,9}

2. Epidemiologi

The National Diabetes Data Group (NDDG) pertama kali pada tahun 1970 memperkenalkan istilah intoleransi glukosa. Subjek dengan intoleransi glukosa tidak bisa dikategorikan menjadi diabetes, tetapi

memiliki kadar glukosa lebih tinggi dari orang normal. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus tahun 2003 memperluas konsep ini dengan memasukkan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) dan toleransi glukosa terganggu (TGT) ke dalam kategori pra diabetes yang berhubungan dengan progresivitas dan komplikasi DM. Beberapa penelitian membuktikan bahwa TGT merupakan faktor risiko untuk timbulnya diabetes melitus tipe 2 dibandingkan GDPT.¹⁰

Diperkirakan 300 juta penduduk di seluruh dunia mengalami pra diabetes. Penelitian di negara berkembang melaporkan 9,2% populasi umum mengalami GDPT, 4,3% mengalami TGT dan 25,5% mengalami keduanya (Bloomgarden, 2008). Prevalensi pra diabetes pada populasi Indian di Arizona, Oklahoma dan Dakota Utara masing-masingnya ada 14,8%, 15,1% dan 22,8%. Prevalensi GDPT di Australia, Mauritius dan Skandinavia berkisar antara 4,55%-10,15%. Sedangkan di Taiwan prevalensi pra diabetes hingga 23,3%. Prevalensi pra diabetes di Jepang, Singapura, Afrika Selatan dan India berkisar antara 8,02%-15,85%. Dari berbagai penelitian TGT merupakan resiko besar untuk terjadinya diabetes dibandingkan GDPT. Progresivitas perkembangan dari TGT menjadi diabetes kurang lebih 6-10% per tahun. Apabila pasien mengalami TGT dan GDPT sekaligus maka kemungkinan berkembang menjadi DM dalam waktu 6 tahun adalah 65%.¹¹

3. Etiologi dan Faktor Risiko

Predisposisi genetik berperan besar terhadap kemungkinan seseorang menderita diabetes atau tidak di kemudian hari. Resistensi insulin dan peningkatan kerusakan sel beta pankreas mengakibatkan peningkatan kadar glukosa plasma walaupun dalam rentang non diabetes yang juga meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskular dan kardiovaskular. Resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin memegang peran penting terhadap risiko kardiovaskular pada penderita pra diabetes.⁸

Skrining populasi untuk pra diabetes diperlukan bila mempunyai faktor risiko antara lain.¹²

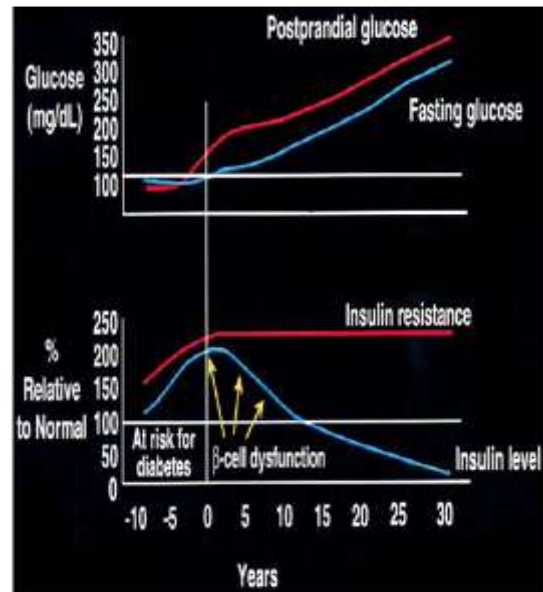
1. Usia lebih dari 45 tahun
2. *Overweight* (BMI ≥ 25 kg/m²)
3. Riwayat keluarga menderita DM
4. Kebiasaan kurang gerak
5. Riwayat pernah mengalami GDPT dan atau TGT
6. Riwayat melahirkan bayi > 4 kg
7. Hipertensi
8. Kolesterol HDL ≤ 35 mg/dL dan atau kadar trigliserida ≥ 250 mg/dL

Penelitian Da Qing di komunitas Cina dengan TGT melaporkan insidensi menjadi diabetes melitus menurun 30-40 % dengan intervensi olah raga dan diet selama 6 tahun masa pemantauan. The Diabetes Prevention Program USA melaporkan diet intensif dan olah raga menurunkan insidensi diabetes sebanyak 58% diantara 1.079 subjek dengan TGT yg dipantau selama 2,8 tahun dibandingkan dengan kontrol yang tidak diintervensi. Penelitian di India melaporkan penurunan 28% insidensi diabetes melitus pada 133 subjek yang dipantau selama 30 bulan dengan intervensi olahraga dibandingkan dengan kontrol tanpa intervensi.¹³

4. Patogenesis

Regulasi glukosa post prandial tergantung pada stimulasi sekresi insulin pada sel beta pankreas yang akan mensupresi glukoneogenesis hepar dan menekan glikogenolisis. Insulin dilepaskan untuk meningkatkan ambilan glukosa di otot dan jaringan perifer. Kadar glukosa puasa tergantung pada produksi glukosa hepar (glikogenolisis dan glukoneogenesis), kadar insulin puasa dan sensitivitas insulin. Dalam keadaan normal insulin bekerja mempertahankan kadar glukosa plasma supaya selalu dalam batas normal (normoglikemia) saat puasa ataupun post prandial. Hipoglikemia tidak terjadi saat puasa karena hati memproduksi glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis, sebaliknya sesudah makan glukosa plasma tidak terlalu meningkat karena sel beta pankreas menghasilkan insulin yang meningkatkan asupan glukosa pada otot dan jaringan adiposa. Perjalanan menjadi diabetes melitus (pra diabetes) awalnya masih terjadi normoglikemia, pada tahap lanjut akan terjadi kenaikan kadar glukosa plasma puasa dan post prandial. Insulin yang disekresikan tidak efektif menghambat glukoneogenesis hati dan kemampuannya meningkatkan ambilan glukosa di otot dan adiposa berkurang. Selain itu juga ditandai dengan gangguan respons terhadap fisiologi insulin terhadap metabolisme glukosa, lipid dan protein serta pengaruh terhadap fungsi endotel. *Glucose transporter 2/ GLUT-2* merupakan transporter glukosa yang terdapat terutama di hepar dan sel beta pankreas yang berespons cepat dalam menjaga kadar glukosa dalam plasma. *Glucose transporter 4/ GLUT 4* terdapat pada otot dan jaringan adiposa yang berperan dalam ambilan glukosa. Gangguan transpor glukosa inilah yang terjadi pada pasien dengan resistensi insulin. Peningkatan insulin plasma (hiperinsulinemia) yang terjadi untuk mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi akan berefek pada sel beta pankreas dan akhirnya kelelahan sehingga tidak mampu menormalkan kadar glukosa menjadi normoglikemia lagi. Beberapa kepustakaan menyebutkan pada tahap pra diabetes sebenarnya sudah mulai terjadi defek sel beta pankreas hingga 70%. Pada saat itu kadar glukosa plasma berkisar 100-125 mg/dL disebut sebagai glukosa darah puasa terganggu (GDPT) dan kadar glukosa plasma setelah pembebanan 75 gram glukosa 140-199 mg/dL disebut sebagai toleransi glukosa terganggu (TGT).³

Peningkatan kadar glukosa plasma pada GDPT dan TGT menduga terdapat mekanisme yang berbeda dalam patogenesisnya. Glukosa darah puasa terganggu dan TGT berbeda pada tingkat dan lokasi dominan terjadinya resistensi insulin. Individu dengan GDPT predominan mempunyai resistensi insulin di hepar tetapi normal sensitivitas insulin di otot. Sedangkan individu dengan TGT memiliki sensitivitas insulin hepar yang normal atau sedikit menurun dan resistensi insulin sedang sampai berat di otot. Pada subjek yang sekaligus mengalami GDPT dan TGT sudah terjadi resistensi insulin baik pada otot maupun hepar.¹³



Gambar 4. Perjalanan Gangguan Metabolisme Glukosa

Setelah puasa 8-10 jam di hati akan terjadi glikogenolisis untuk mencegah hipoglikemia. Setelah itu insulin fase awal (3-5 menit) pertama akan berespons mensupresi glikogenolisis supaya mempertahankan darah dalam keadaan normoglikemia. Proses ini terganggu pada individu yang mengalami GDPT. Hal ini dapat menjelaskan bagaimana terjadinya peningkatan glukosa darah puasa pada GDPT. Respons insulin fase lambat (50-120 menit) setelah post prandial normal pada GDPT, sehingga glukosa darah 2 jam setelah pembebanan 75 Gram glukosa oral normal. Respons sekresi insulin fase awal pada TGT juga terganggu dan setelah 2 jam pemberian glukosa oral sudah terjadi defek berat pada sekresi insulin fase lambat. Hal ini dapat menerangkan peningkatan glukosa plasma setelah 2 jam pembebanan glukosa oral tetapi peningkatannya belum bisa dikategorikan sebagai DM.¹⁴

5. Hiperurisemia pada Pra Diabetes

Hiperurisemia merupakan salah satu kelainan metabolik yang berhubungan dengan hiperinsulinemia yang terjadi pada pra diabetes. Penelitian Meera dkk, tahun 2011 melaporkan hubungan hiperurisemia dengan TGT diperantarai oleh mekanisme hiperinsulinemia dan resistensi insulin. 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 akan memengaruhi keseimbangan *nitric oxide* (NO) yang berperan menjaga keseimbangan tonus vaskular. Beberapa penelitian melaporkan hiperurisemia berhubungan dengan stress oksidatif yang terjadi pada sindrom metabolik. Insulin juga berperan dalam meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubuli proksimal ginjal. Sehingga pada keadaan hiperinsulinemia pada pra diabetes terjadi peningkatan reabsorpsi yang akan menyebabkan hiperurisemia. Transporter urat yang berada di membran apikal tubuli renal 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 tubuli ginjal.¹⁵

6. Kelainan Laboratorium

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan rentang hemoglobin terglikasi (HbA1c) 5,7-6,4% untuk mengidentifikasi individu dengan risiko tinggi mendapat diabetes di masa akan datang. Beberapa literatur menyebutkan HbA1c lebih dari 6% bisa dikatakan pra diabetes. HbA1c tidak memerlukan puasa sebelumnya maka pemeriksaan ini dapat direkomendasikan untuk mengidentifikasi individu dengan risiko diabetes. Hiperurisemia juga dikatakan sebagai penanda prognostik yang bermakna untuk penanda subjek dengan pra diabetes akan berkembang menjadi diabetes.¹³

7. Diagnosis

Abnormalitas metabolime glukosa hanya dapat diketahui setelah pemeriksaan kadar glukosa plasma puasa dan setelah pembebanan 75 Gram glukosa oral. Selama masa asiptomatik ini abnormalitas metabolime glukosa dapat diketahui setelah puasa semalam selama 8-12 jam untuk memeriksa kadar glukosa plasma puasa dan 2 jam setelah TTGO. Tes toleransi glukosa terganggu merupakan cara yang paling akurat membedakan seseorang berada pada tahap pra diabetes atau sudah terdiagnosis diabetes. Glukosa darah puasa terganggu merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan kadar FPG ≥ 100 mg/d L dan < 126 mg/dL. Toleransi glukosa terganggu merupakan peningkatan glukosa plasma 2 jam setelah pembebanan 75 gram glukosa oral (≥ 140 mg/dL dan < 200 mg/dL) dengan FPG < 126 mg/dL.⁸

Pemeriksaan Laboratorium Asam Urat

Metode umum untuk pemeriksaan asam urat serum adalah (a) metode kolorimetrik, berdasarkan pada reduksi *phospho-tungstic acid* oleh asam urat untuk menghasilkan warna tungsten biru, (b) *high performance liquid chromatography* (HPLC), (c) metode urikase menggunakan enzim spesifik oksidasi asam urat oleh oksigen menghasilkan hidrogen peroksida, allantoin dan karbon dioksida.²

1. Penanganan Sampel

a. Persiapan Sampel¹⁹

- Pasien puasa
- Hindari makanan yang mengandung purin

b. Pengumpulan Sampel

1. Sampel yang digunakan serum, plasma EDTA, plasma heparin dan urine.
2. Serum tidak hemolisis, lipemik dan ikterik (dengan nilai > 20 mg/dL).

c. Penyimpanan Sampel

1. Asam urat serum stabil selama tiga hari pada suhu kamar, stabil selama satu minggu pada suhu $2 - 8^{\circ}\text{C}$, dan selama enam bulan pada keadaan beku.
2. Asam urat pada urine stabil selama beberapa hari pada suhu kamar dan didinginkan untuk menghindari pertumbuhan bakteri.

2. Metode Pemeriksaan

a. Metode Kolorimetrik

Metode yang populer untuk memeriksa asam urat adalah dengan menggunakan metode *Henry Caraway*, metode ini berdasarkan pada oksidasi asam

urat pada larutan bebas protein, dengan mereduksi asam *phosphotungstic* menjadi tungsten biru.¹⁶

Reagen

1. *Sodium tungstate* 10% w/v. *Sodium tungstate* 10 g dilarutkan dalam 75 mL aquades dan tambahkan aquades menjadi 100 mL.
2. Asam sulfur 2/3 N. Konsentrat asam sulfur 2 mL ditambahkan 75 mL aquades, diaduk dan ditambahkan aquades menjadi 100 mL dan distandarisasikan.
3. Natrium karbonat 10% w/v. Natrium karbonat anhidrous 10 g dilarutkan dalam 75 mL aquades dan ditambahkan sampai 100 mL.
4. *Phosphotungstate acid* 100 g dan disodium hidrogen fosfat anhidrous 20 g dilarutkan dalam 200 mL aquades. Konsentrat asam sulfur 25 mL ditambahkan dalam 75 mL aquades.
5. Standar asam urat (stok) 100 mg%.
6. Litium karbonat 60 mg dilarutkan dalam 40 mL aquades. Asam urat 100 mg ditambahkan dan dihangatkan secara perlahan. Formalin 2 mL dan 50% asam asetat sebanyak 1 mL ditambahkan. Aquades ditambahkan menjadi 100 mL. Simpan dalam botol berwarna pada suhu $2-8^{\circ}\text{C}$.
7. Larutan kerja asam fosfotungstik.
8. Stok asam fosfotungstik dilarutkan dalam 100 mL aquades
9. Standar asam urat (Larutan kerja) 5mg%.

Larutan stok asam urat dilarutkan dalam 100 mL aquades

Panjang gelombang yang digunakan: 660 nm (*Red filter*)

Sampel: serum

Prosedur

1. Siapkan 3 tabung dengan label T, S dan B
2. Masukkan reagen seperti dibawah ini
3. Campurlah dengan sentrifus dan setelah 5 menit masukkan kedalam masing-masing tabung.
4. Diamkan selama 10 menit dan 1 mL asam fosfotungstik ditambahkan ke masing-masing tabung.
5. Campurlah dengan baik.
6. Atur kolorimeter menjadi 100% transmisi dengan blanko pada panjang gelombang 660 nm (*red filter*)
7. Tetapkan absorbansi tes dan standar
8. Tetapkan konsentrasi serum asam urat dengan rumus

Perhitungan konsentrasi serum asam urat :

$$\frac{\text{Absorbansi tes}}{\text{Absorbansi standar}} \times 5 \text{ mg\%}$$

Interpretasi Hasil¹⁷

Nilai normal = 3 – 7 mg%

Referensi nilai asam urat menggunakan metode fosfotungstate :

- Laki-laki (dewasa) = 4,4 – 7,6 mg/dL
- Perempuan (dewasa) = 2,3 – 6,6 mg/dL
- Laki-laki (> 60 tahun) = 4,2 – 8,0 mg/dL
- Perempuan (> 60 th) = 3,5 – 7,3 mg/dL

b. High Performance Liquid Chromatography¹⁹

Prinsip

Metode HPLC menggunakan pertukaran ion atau *reversed-phase column* yang digunakan untuk memisahkan dan mengukur asam urat. *The column effluent* dilihat dengan panjang gelombang 293 nm untuk melihat *eluting* asam urat

SoProsedur

1. Serum sebanyak 100 µL dimasukkan kedalam vial kaca 10 mL dan dicampurkan dengan 5 mL aquades.
2. Dicampur dengan menggunakan vorteks selama 30 detik.
3. Serum sampel sebanyak 4 µL dimasukkan kedalam kolom kromatografi
4. Konsentrasi asam urat serum secara otomatis dihitung dengan perbandingan

c. Metode Urikase²⁰

Prinsip

Tes kolorimetrik enzimatik dengan urikase dan 4-aminoantipirin. Pertama asam urat dioksidasi dalam reaksi yang dikatalis oleh enzim urikase. Hidrogen peroksida yang dibentuk bereaksi dengan N-etil-N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-m-toluidine (TOOS) dan 4-amino-antipirin (4-AAP) dengan adanya peroksidase (POD) serta membentuk *quinoneimine* berwarna merah.¹⁹

Prosedur

1. Sampel dan standar dimasukkan sebanyak 20µL kedalam masing-masing tabung pemeriksaan.
2. Reagen kerja asam urat dimasukkan 1000 µL kedalam setiap tabung blanko, standar, dan sampel.
3. Campur dan inkubasi selama 10 menit pada suhu 20 - 25°C dan lima menit pada suhu 37°C.
4. Atur panjang gelombang alat pada 520 nm. Dinolkan dengan reagen blanko.
5. Baca absorbansi sampel/standar terhadap blanko reagen dalam 15 menit.

Daftra Pustaka

1. Spieker EL, Ruschitzka TF, Lüscher FT dan Noll G, 'The management of Hyperuricemia and Gout in Patient with Heart Failure', *The European Journal of Heart Failure*, 2002(2), p 403 – 410.
2. Zhao Y, Yang X, Lu W, Liao H dan Liao F, 'Uricase Based Methods for in Determination of Uric Acid in Serum', 2009 *Microcim Acta*, 164:1-6.
3. Sanusi H, 'Pra Diabetes dan Risiko Kardiovaskular', di Naskah Lengkap The 4th National Obesity Symposium and 2nd National on Symposium Metabolic Syndrome, Editor: Adam MF, Sanusi H, Sambo AP, Aman AM, 2005 Ditampilkan 25 Juni 2005
4. Yunir E, Waspadji S, Rahajeng E, ' The Pre-diabetic Epidemiological Study in Depok, West Java', in *Indones J Intern Med*, 2009, vol 41 (4), p 182-5
5. Wisesa IBN & Suastika K, 'Hubungan Antara Konsentrasi Asam Urat Serum dengan Resistensi Insulin pada Penduduk Suku Bali Asli di Dusun Tenganan Pegringsingan Karangasem', dalam *J Peny Dalam*, 2009, vol 10(2) h 110-22.

6. Lamb E, Newman JD and Price PC, 'Kidney Function Test' in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic, eds. Burtis C, Ashwood RE and Bruns ED, fourth edition, Elsevier Saunders, 2006,p803-5.
7. Signh V, Gomez VV, Swamy SG, 'Approach to a Case of Hyperuricemia', in *Indian J Aerospace Med*, 2010, vol 54(1), p 40-5.
8. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Pratley R, Zinman B, ' Impaired Fasting Glucose and Impaired and Impaired Glucose Tolerance', in *Diabetes Care*, 2007, vol 30(3), p 753-8.
9. Bussyat M dan Bergman M, ' Defenitions of Prediabetes', in *Med Clin N Am journal*, 2011, vol 9, p 289-97.
10. Benjamin SM, Valdez R, Rolka DB, Nakayan KM, 'Estimated Number of Adult With Prediabetes in US in 2000, 2003, in *Diabetes Care*, vol 26(3), p 645-8.
11. Kariadi SH, 'Pengelolaan Pra Diabetes dan Pencegahan Diabetes'. 2010, PIB X IPD
12. American Diabetes Association, ADA Screening Guidelines for Pre-Diabetes and in Medical Setting, 2003.
13. Pratley RE&Matfin G, 'Review:Pre Diabetes: Clinical Relevance and Therapeutic Approach', in *the British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2007, vol 7:120-9.
14. Codario RA, 2005, 'Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes and the Metabolic Syndrome', *The Primary Care Guide to Diagnosis and Management*, edited by Ronald A Codario,MD, Humana Press, Totowa, New Jersey, p 1-5.
15. Zhang W, Sun K, Yang Y, Zhang H, Hu FB, Hui R, 2009, ' Plasma Uric Acid and Hypertension in a Chinese Community: Prospective Study and Metaanalysis', in *Clinical Chemistry Journal*, vol 55(11), pp 2026-34.
16. Human Diagnostic Manual for Uric Acid Liquicolor
17. Robert LW, McMillin AG, Burtis AC dan Bruns ED, 2008, 'Reference Information for Clinical Laboratory' in *Tietz Fundamental Clinical Chemistry*, eds. Burtis AC, Ashwood RE dan Bruns ED, sixth edition, Saunders Elsevier, Texas, p 862.
18. Lamb JE dan Price PC, 2008, 'Creatinine, Urea and Uric Acid' in Tietz Fundamental Clinical Chemistry, eds. Burtis AC, Ashwood RE dan Bruns ED, sixth edition, Saunders Elsevier, Texas, p 368 – 72.
19. Kee JLF, 2008, 'Nilai Rujukan Asam Urat Serum' dalam *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik (Laboratory and Diagnostic Test with Nursing Implications)*, eds. 6, EGC, p 447 – 8.
20. Roche Diagnostic Cobas Integra 400/700/800 untuk Uric Acid