

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik berupa gangguan metabolisme karbohidrat sebagai akibat adanya defisiensi insulin absolut atau relatif serta penurunan sensitivitas insulin, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemi. Penyakit ini dapat timbul akibat interaksi berbagai faktor seperti genetik, imunologik, usia dan gaya hidup (Irianto, 2014).

Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas untuk mengatur keseimbangan kadar glukosa darah dengan membantu proses penyerapan glukosa ke dalam sel-sel tubuh sebagai sumber energi serta merubah sebagian glukosa lainnya menjadi glikogen untuk disimpan di hati, otot, dan jaringan sebagai energi cadangan (Suyono dkk, 2009). Tiap pankreas mengandung ± 100.000 pulau langerhans dan tiap pulau berisi 100 sel beta. Disamping sel beta terdapat juga sel alfa yang memproduksi glukagon. Glukagon bekerja berlawanan dengan insulin yaitu untuk glukosa darah (Guyton, 2014).

Menurut kriteria diagnostik PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) pada tahun 2006, seseorang dikatakan menderita diabetes jika memiliki kadar gula darah puasa >126 mg/dL dan pada waktu 2 jam selepas makan (postprandial) >200 mg/dL. Kadar gula darah bervariasi pada setiap individu setiap hari dimana kandungan gula darah akan meningkat jumlahnya setelah

individu tersebut makan dan akan kembali normal dalam waktu 2 jam setelah makan. Pada keadaan normal, lebih kurang 50% glukosa dari makanan yang dimakan akan mengalami metabolisme sempurna menjadi karbon dioksida (CO_2) dan air, 10% menjadi glikogen dan 20% sampai 40% diubah menjadi lemak

2.1.1. Gejala

Gejala awal penderita diabetes dapat diamati secara langsung melalui tanda-tanda klinis yang timbul, beberapa diantaranya (PERKENI, 2006):

a. Peningkatan frekuensi berkemih (poliuria)

Peningkatan kadar glukosa darah yang melampaui ambang batas ginjal yaitu lebih dari 180 mg/dl akan menyebabkan terjadinya ekskresi glukosa bersama urin (glukosuria). Ekskresi glukosa yang berlebihan akan disertai dengan pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan pula. Kondisi demikian disebut dengan diuresis osmotik, dimana penderita akan mengalami peningkatan dalam berkemih atau poliuria (Soegondo, 2007).

b. Banyak minum (polidipsi)

Polidipsi terjadi akibat dari reaksi tubuh karena banyak mengeluarkan urin. Gejala ini merupakan usaha tubuh untuk menghindari terjadinya dehidrasi, sehingga secara otomatis akan menimbulkan rasa haus untuk mengganti cairan yang keluar (Soegondo, 2007).

c. Banyak makan (polifagi)

Timbulnya rasa lapar berlebih karena glukosa sebagai hasil perombakan karbohidrat dari makanan yang dikonsumsi tidak mampu diserap

oleh sel-sel tubuh, sehingga glukosa tidak dapat dikonversikan menjadi energi melalui proses metabolisme (Subekti, 2009).

Beberapa pasien kerap mengeluhkan gejala lainnya seperti rasa gatal (pruritus) terutama pada daerah genital serta penurunan berat badan yang progresif. Pada DM tipe-2 bahkan dapat tidak menunjukkan gejala, sehingga penegakan diagnosa hanya berdasarkan ketidaknormalan hasil pemeriksaan laboratorium (Subekti, 2009).

2.1.2. Klasifikasi diabetes mellitus

Secara umum diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi 5 kelompok : (WHO, 2008)

a. DM tipe-1 : *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM)

DM tipe-1 merupakan suatu kondisi dimana sel beta tidak mampu untuk memproduksi insulin akibat adanya destruksi yang dapat disebabkan karena terjadinya proses autoimun, infeksi virus atau degenerasi sel beta. Diabetes tipe 1 lebih cenderung terjadi pada usia muda, biasanya sebelum usia 30 tahun. Pasien dengan diabetes tipe-1 harus bergantung pada insulin dan pengambilan obat diet kontrol. Patogenesis diabetes tipe ini sangat progresif, jika tidak diawasi dapat berkembang menjadi ketoasidosis dan koma (Riyadi, 2008).

b. DM tipe-2 : *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM)

DM tipe 2 terjadi akibat penurunan sensitivitas terhadap insulin (resistensi insulin) atau akibat penurunan jumlah produksi insulin. Resistensi insulin adalah berkurangnya kemampuan insulin untuk merangsang

pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Dalam hal ini, sel tidak mampu mengimbangi resistensi insulin sepenuhnya, sehingga terjadi defisiensi relatif insulin. Kondisi ini menyebabkan sel mengalami desensitisasi terhadap glukosa (Sherwood, 2011).

DM tipe-2 mempunyai onset pada usia pertengahan (40-an tahun) atau lebih tua lagi, dan cenderung tidak berkembang ke arah ketosis. Penderita DM tipe-2 cenderung memiliki berat badan berlebih, sehingga atas dasar tersebut DM jenis ini dikelompokkan menjadi dua yaitu kelompok obesitas dan kelompok non-obesitas. Progresifitas gejala berjalan lambat, tetapi pada kasus-kasus berat dapat terjadi koma hiperosmolat. diabetes jenis ini jarang disertai ketoasidosis kecuali pada kasus yang disertai stres atau infeksi (Soegondo, 2007).

Tabel 2. Perbedaan DM tipe-1 dengan DM tipe-2 (PERKENI, 2006)

	DM-Tipe 1/ IDDM	DM Tipe-2/ NIDDM
Respon insulin	Rata	Bervariasi
Hubungan Antibodi	Ada	Tidak
Hubungan HLA	Ya	Tidak
Kerusakan sel beta	Ya	Tidak
Ketoasidosis	Sering kali	Jarang
Diturunkan	Tidak	Ya
Usia	Muda	Puncak 40 tahun
Sekresi insulin	Rendah/ tidak ada	Normal/ naik
Berat badan	<i>Underweight</i>	<i>Overweight</i> / normal

c. DM tipe lain

Diabetes melitus tipe khusus merupakan diabetes yang terjadi karena adanya kerusakan pada pankreas yang memproduksi insulin dan mutasi gen serta mengganggu sel beta pankreas, sehingga mengakibatkan kegagalan

dalam menghasilkan insulin secara teratur sesuai dengan kebutuhan tubuh. Etiologi diabetes jenis ini, meliputi : 1) penyakit pada pankreas yang merusak sel beta, seperti hemokromatosis, pankreatitis, fibrosis kistik; 2) sindrom hormonal yang mengganggu sekresi atau menghambat kerja insulin seperti akromegali, endokrinopati, feokromositoma, dan sindrom cushing; 3) penggunaan obat atau zat kimia; 4) infeksi contohnya rubella kongenital, sitomegalovirus; 5) penyebab imunologi yang jarang seperti antibodi antiinsulin; dan 6) sindrom genetik lain yang berhubungan dengan DM seperti syndrome Down, syndrome Klinefelter (ADA, 2015).

d. Diabetes Mellitus Gestasional (DMG)

Diabetes Melitus Gestasional adalah intoleransi glukosa yang terjadi pada saat kehamilan. Diabetes ini terjadi pada perempuan yang tidak menderita diabetes sebelum kehamilannya. Hiperglikemi terjadi selama kehamilan akibat sekresi hormon-hormon plasenta. Sesudah melahirkan bayi, kadar glukosa darah pada perempuan yang menderita diabetes gestasional akan kembali normal. Anak-anak dari ibu dengan GDM memiliki risiko lebih besar mengalami obesitas dan diabetes pada usia dewasa muda (Soegondo, 2007).

e. Diabetes Mellitus Terkait Malnutrisi (DMTM)

Diabetes tipe ini dikenal juga sebagai *tropical diabetes* atau *tropical pancreatic diabetes mellitus* merupakan kondisi terkait dengan malnutrisi jangka panjang. DMTT menampakkan gejala pada usia muda antara 10-40 tahun (lazimnya dibawah 30 tahun) seperti berbadan kurus (nilai BMI

dibawah 20), hiperglisemia derajat sedang hingga berat, sebagian pasien mengalami nyeri perut yang menjalar ke daerah punggung (mirip nyeri akibat pankreatitis). Autopsi memperlihatkan kalsifikasi pankreas, kerusakan endokrin dan eksokrin, serta fibrosis dan batu pada saluran eksokrin. (WHO, 2008).

2.1.3. Komplikasi diabetes mellitus

Diabetes merupakan penyakit yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit lain (komplikasi) paling banyak. Hal ini berkaitan dengan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi, sehingga mengakibatkan kerusakan pembuluh darah, saraf dan struktur internal lainnya di dalam tubuh. Kepadatan kadar glukosa di dalam aliran darah akan menyebabkan penebalan endotel dan dapat mengalami kebocoran. Akibat penebalan ini maka aliran darah akan berkurang, terutama yang menuju kulit dan saraf (Tjokroprawiro, 2006).

2.1.4. Diagnosis diabetes mellitus

Diagnosis diabetes mellitus harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah dan tidak dapat ditegakkan hanya melalui pemeriksaan glukouria saja. Untuk menegakkan diagnosis diabetes mellitus, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan metode enzimatik. Sampel pemeriksaan dapat berupa serum atau plasma vena. Untuk pemantauan hasil pengobatan, darah kapiler dapat digunakan sebagai sampel pemeriksaan dengan memperhatikan nilai rujukan sesuai pembakuan oleh WHO.

Tabel 3. Nilai rujukan pemeriksaan glukosa darah plasma vena dan kapiler untuk kepentingan diagnosis (PERKENI, 2011)

	Bukan DM	Belum Pasti	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)			
Plasma vena	< 110	110-199	≥ 200
Kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)			
Plasma vena	< 110	110-125	≥ 126
Kapiler	< 90	90-109	≥ 110

Diagnosis diabetes mellitus dapat langsung ditegakkan apabila terdapat gejala yang khas, hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, tetapi jika tanpa gejala khas, dan salah satu dari hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu atau puasa tidak termasuk kategori DM, maka belum cukup untuk menegaskan diagnosis dan perlu dilakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO) (PERKENI, 2011).

Pemeriksaan diagnostik diabetes mellitus dengan pemeriksaan skrining memiliki perbedaan tersendiri. Pemeriksaan diagnostik diabetes mellitus dilakukan terhadap orang yang menunjukkan gejala atau tanda DM, sedangkan pemeriksaan skrining bertujuan untuk deteksi dini pada orang yang tidak bergejala tetapi mempunyai risiko DM. Serangkaian uji diagnostik akan dilakukan kemudian apabila hasil pemeriksaan skrining positif. Salah satu tes laboratorium untuk keperluan skrining adalah pemeriksaan glukosa urin (glukosuria) dan pemeriksaan badan keton (ketonuria). Kedua parameter tersebut dapat memberikan informasi mengenai kondisi metabolisme seseorang yang berkaitan dengan penyakit diabetes mellitus (Gandasoebrata R, 2008).

2.2. Keton

Benda keton merupakan senyawa yang diproduksi tubuh dari proses pemecahan asam lemak (lipolisis) pada jalur metabolisme lipid. Senyawa benda keton yang dihasilkan yaitu asam asetoasetat, asam beta-hidroksibutirat dan aseton. Asam asetoasetat dan asam beta-hidroksibutirat digunakan sebagai bahan bakar metabolit untuk otot rangka dan jantung serta dapat memenuhi sebagian kebutuhan energi otak, sedangkan aseton merupakan produk limbah yang bersifat toksik apabila jumlahnya terlalu banyak, sehingga tubuh akan mengekskresikannya bersama urin. (Swanson dkk, 2007).

Sintesis badan keton terjadi pada saat tubuh mengalami kelaparan yang parah atau karena faktor intrinsik yang disebabkan oleh gangguan hormon insulin seperti yang dialami oleh penderita diabetes (Marks dkk, 2000). Pada keadaan lapar kadar glukosa darah menurun mengakibatkan penurunan sekresi hormon insulin dan peningkatan hormon glukagon oleh sel alfa pankreas. Hormon glukagon akan menghambat glikogen sintesis dan meningkatkan glikogen fosforilasi di hati untuk menormalkan kembali glukosa darah (Guyton, 2014).

2.2.1. Sintesis keton di dalam tubuh

Di jaringan adiposa penurunan insulin dan peningkatan glukagon akan menghambat lipogenesis, inaktivasi lipoprotein lipase, serta pengaktifan lipase peka-hormon intrasel yang menyebabkan peningkatan pelepasan gliserol dan asam lemak bebas yang digunakan oleh hati, jantung dan otot rangka sebagai bahan bakar metabolik untuk memenuhi kebutuhan energi. Pada kondisi kelaparan berkepanjangan, hati akan membentuk lebih banyak Asetil-KoA daripada yang

dapat dioksidasinya. Asetil-KoA digunakan untuk membentuk badan keton (Murray dkk, 2006).

Pembentukan badan keton lainnya terjadi pada penderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol. Peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) disebabkan karena ketiadaan insulin atau resistensi insulin sehingga tidak terjadi penyerapan dan pemakaian glukosa untuk bahan bakar metabolisme. Kondisi demikian memicu peningkatan lipoposis di jaringan lemak, dan asam-asam lemak bebas yang terbentuk menjadi substrat untuk ketogenesis di hati. (Murray dkk, 2006).

2.2.2. Pemeriksaan keton

Penderita diabetes dengan kadar keton yang tinggi akan mengeluarkan aroma khas menyerupai aroma kuteks dan akan tercium pada napas, saliva bahkan keringatnya. Selama penderita diabetes mellitus merasa lapar dan jaringan periferinya parah, maka untuk memenuhi kebutuhan energi tubuh akan sepenuhnya tergantung pada badan keton terutama jantung dan otak (Gaw dkk, 2012).

Keton pertama kali tampak dalam plasma darah. Pada penderita ketoasidosis diabetik kadar asetoasetat meningkat 3-4 kali. Beta-hidroksibutirat dan asetoasetat menumpuk dalam serum dengan perbandingan 3 : 1 (KAD ringan) sampai 15 : 1 3 : 1 (KAD berat) (Bakta, I Made, 2005). Pemeriksaan badan keton serum dapat digunakan untuk memantau asidosis yang disebabkan oleh diabetes yang tidak terkontrol atau karena kelaparan yang parah. Keton memiliki struktur yang kecil dan dalam kadar yang tinggi dapat terakumulasi ke dalam urin dan saliva (Kee Lefever, 2013).

Pemeriksaan aseton baik pada sampel urin maupun saliva dapat dijadikan salah satu parameter untuk memperkuat diagnosis diabetes mellitus dengan komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetikum. Beberapa metode pemeriksaan diantaranya rothera, carik-celup, dan spektrofotometri. Prinsip dasar pemeriksaan aseton adalah reaksi antara natrium nitroprusida yang terkandung dalam reagen rothera dengan asetoasetat atau aseton pada sampel dalam suasana basa akan membentuk senyawa berwarna ungu. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil laboratorium yaitu : 1) diet rendah karbohidrat; 2) lama waktu penyimpanan sampel; 3) bakteriuria; 4) konsumsi obat-obatan tertentu (Gandasoebrata R, 2008).

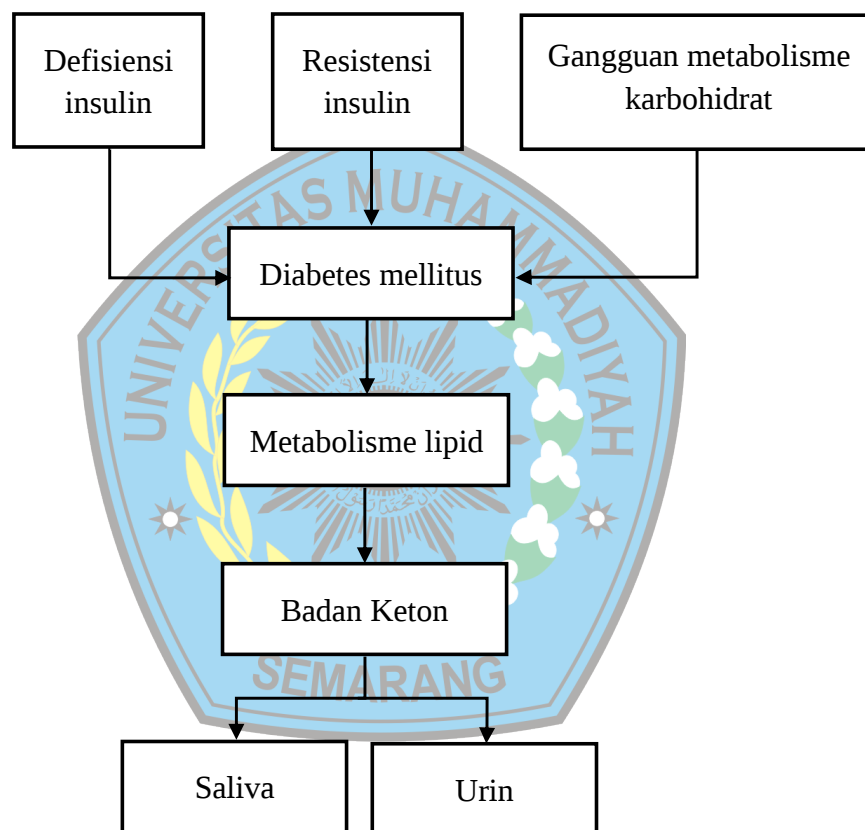
2.3. Pemeriksaan Aseton dengan Spektrofotometer

Spektrofotometer adalah sebuah instrumen dengan sistem optis yang dapat menghasilkan sebaran (dispersi) radiasi elektromagnetik sehingga dapat dilakukan pengukuran energi secara relatif jika energi tersebut ditransmisikan, direfleksikan dan diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang. Prinsip kerja dari alat ini adalah dengan cara melawatkan cahaya yang memiliki panjang gelombang tertentu pada suatu objek kaca atau kuvet, maka sebagian cahaya tersebut akan diserap dan sisanya diteruskan. Nilai absorbansi dari cahaya yang dilewatkan akan sebanding dengan konsentrasi larutan di dalam kuvet (Khopkar, 2003).

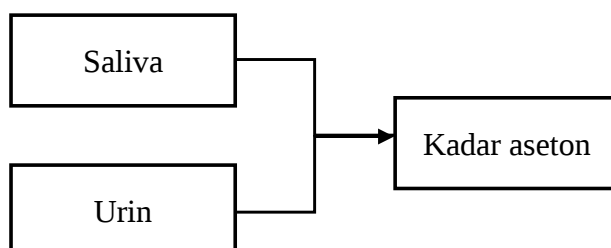
Aseton dengan rumus molekul $(CH_3)_2CO$ merupakan senyawa tidak berwarna dan berwujud cair pada suhu kamar (Sifniades, 2005). Aseton di dalam urin dan saliva dapat ditentukan kadarnya menggunakan spektrofotometer. Warna ungu yang terbentuk sebagai akibat reaksi antara aseton dengan reagen rothera

dapat menyerap sinar tampak yang dipancarkan. Jumlah intensitas sinar yang diserap bergantung pada konsentrasi aseton yang terlarut sesuai dengan hukum Beer-Lambert. Absorbansi aseton dapat diukur pada panjang gelombang 540 nm (Handayani J, 2005).

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep



2.6. Hipotesis

Ada perbedaan kadar aseton sampel saliva dan urin pada penderita diabetes mellitus.

