BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

a. Pengertian

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik terjadinya peningkatan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) yang diakibatkan oleh gangguan sekresi insulin, resistensi insulin atau keduanya yang berlangsung lama (kronik) dan dapat menyebabkan kerusakan gangguan fungsi, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Smeltzer & Bare, 2008). Diagnosis Diabetes Melitus dapat ditegakkan melalui tiga cara:

1) Jika keluhan klasik ditemukan dan hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥200 mg/dL
2) Jika gejala klasik disertai hasil pemeriksaan glukosa darah puasa ≥126 mg/dL
3) Jika kadar glukosa darah 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥200 mg/dL

b. Klasifikasi

Klasifikasi Diabetes Melitus menurut *American Diabetes Asociation* (ADA) tahun 1997 adalah sebagai berikut :

1) Diabetes Melitus tipe 1

   Disebabkan oleh destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut misalnya autoimun dan idiopatik (tidak diketahui penyebabnya)

2) Diabetes Melitus tipe 2

   Penyebabnya bervariasi mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai defek insulin diserta resistensi insulin

3) Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

Diabetes Melitus Gestasional adalah suatu gangguan toleransi karbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan sedang berlangsung. Penilaian adanya risiko DMG perlu dilakukan sejak kunjungan pertama untuk pemeriksaan kehamilannya. Faktor risiko DMG antara lain: obesitas, adanya riwayat pernah mengalami DMG, air seni mengandung gula (glukosuria), adanya riwayat keluarga dengan diabetes, abortus berulang, adanya riwayat melahirkan bayi dengan cacat bawaan atau melahirkan bayi dengan berat >4000 gram dan adanya riwayat peningkatan tekanan darah disertai dengan adanya protein di dalam urine (preeklamasia). DMG ditegakkan apabia ditemukan apabila hasil pemeriksaan glukosa puasa ≥95 mg/dL, 1 jam setelah beban ≥180 mg/dL atau 2 jam setelah beban ≥155 mg/dL.

4) Diabetes Melitus tipe lain

Merupakan sub kelas Diabetes Melitus dimana individu mengalami hiperglikemia oleh karena sebab berikut ini (PERKEMI, 2000):

a) Efek genetik fungsi sel beta
b) Efek genetik kerja insulin
c) Penyakit endokrin pankreas : Pankreatitis Tumor (Pankreatektomi), Pankreatopati Fibrokalkulus
d) Endokrinopati : Sindrom Chusing, Hipertmoidisme, Akromegali, Feokromosositoma
e) Obat atau zat kimia : Vacon, Pentamidin, Asam nikotinat, Glukokartikoid, Hormon Tiroid
f) Infeksi : Rubela kongenital, Cytomegalovirus (CMV)
g) Sebab imunologi yang jarang : Antibodi, Anti Insulin
h) Sindrom genetik : Sindrom Down, Sindrom Klinefelter, Sindrom Turner

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa (hiperglikemia) akibat kurangnya hormon insulin, menurunnya efek insulin atau keduanya (Kowalak dkk., 2016). Hormon insulin merupakan hormon yang membantu sel-sel tubuh mendapatkan energi dengan memecah glukosa darah. Diabetes Melitus tipe 2 terjadi jika insulin hasil produksi pankreas tidak cukup atau sel lemak dan otot tubuh menjadi kebal terhadap insulin, sehingga terjadi gangguan pengiriman gula ke sel tubuh. Penyebab resistensi insulin pada Diabetes Melitus tipe 2 sebenarnya tidak begitu jelas namun dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu obesitas, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang aktivitas dan faktor keturunan (herediter). Diabetes Melitus tipe 2 ini merupakan tipe diabetes yang paling umum dijumpai, juga sering disebut diabetes yang dimulai pada masa dewasa yang dikenal sebagai NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus*). (ADA, 2010).

1) Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat dua masalah utama pada Diabetes Melitus tipe 2 yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin akan berkaitan pada reseptor khusus dan ketika kadar insulin tinggi dalam darah, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga sel kekurangan glukosa. Mekanisme inilah yang dikatakan sebagai resistensi insulin. Jumlah insulin yang disekresikan harus ditingkatkan untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah yang berlebihan. Namun demikian, jika sel-sel beta tidak mampu mengimbanginya, maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadilah Diabetes Melitus tipe 2. Meskipun terjadi ganguan sekresi insulin yang merupakan ciri Diabetes Melitus tipe 2, masih terdapat insulin dengan jumlah yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi benda keton yang

menyertainya, sehingga tidak terjadi ketoasidosis diabetik pada penderita Diabetes Melitus tipe 2 (Brruner & Suddarth, 2015).

2) Gejala Klinis

Gejala klinis pasien Diabetes Melitus menurut Brunner & Suddart tahun 2015 adalah sebagai berikut:

a) Poliuri

Kekurangan insulin untuk mengangkut glukosa melalui membran dalam sel menyebabkan kadar gula darah tinggi (hiperglikemia) sehingga serum plasma meningkat atau hiperosmolariti menyebabkan cairan intrasel berdifusi ke dalam sirkulasi atau cairan intravaskuler, aliran darah ke ginjal meningkat sebagai akibat dari hiperosmolaritas dan akibatnya akan terjadi diuresis osmotik atau meningkatnya keinginan untuk buang air kecil akibat sisa gula darah berlebih yang masuk ke tubulus ginjal.

b) Polydipsia

Akibat meningkatnya difusi cairan dari intrasel ke dalam vaskuler menyebabkan penurunan volume intrasel sehingga efeknya adalah dehidrasi sel. Akibat dari dehidrasi sel mulut menjadi kering dan sensor haus teraktivasi menyebabkan seseorang merasa haus dan ingin selalu minum.

c) Poliphalgia

Karena glukosa tidak dapat masuk ke sel akibat dari menurunnya kadar insulin maka produksi energi menurun, penurunan energi akan menstimulasi rasa lapar. Maka reaksi yang terjadi adalah seseorang akan lebih banyak makan.

d) Penurunan berat badan

Karena glukosa tidak dapat ditransport ke dalam sel maka sel kekurangan cairan dan tidak mampu mengadakan metabolisme, akibat dari itu maka sel akan mengerut

sehingga seluruh jaringan terutama otot mengalami penurunan massa otot (atrofi) dan penurunan secara otomatis.

e) Kelelahan atau kelemahan

Kelelahan atau kelemahan terjadi akibat penurunan proses glikogenesis sehingga glukosa tidak dapat disimpan sebagai glikogen di dalam hati serta terjadi proses pemecahan lemak (lipolisis) yang menyebabkan terjadinya pemecahan trigliserida menjadi gliserol dan asam lemak bebas sehingga cadangan lemak menurun. Hal tersebut menyebabkan pasien Diabetes Melitus mengalami kelelahan atau kelemahan (Ridwan Z, 2016).

f) Kesemutan

Kesemutan disertai dengan bengkak merupakan tanda bahwa saraf mengalami kerusakan akibat Diabetes Melitus dan apabila berlangsung lama akan menyebabkan kerusakan saraf (neuropati) secara permanen (Widayati P, 2014).

g) Mata kabur

Penglihatan kabur merupakan akibat tingginya kadar gula darah sehingga menyebabkan peningkatan tekanan osmotik pada mata dan perubahan pada lensa yang menyebabkan pasien mengalami penglihatan kabur (Arifin Z, 2011).

3. Badan Keton

a. Pengertian Badan Keton

Keton disebut juga badan keton atau *ketone bodies* yang terbentuk selama proses katabolisme asam lemak yang terjadi di hati. Badan keton merupakan produk dari hasil metabolisme lemak (Mundt & Shanahan, 2016). Keton akan dibentuk ketika terjadi kekurangan atau defisiensi karbohidrat dan tidak terbentuknya

energi dari glukosa. Ketika tubuh mengalami gangguan metabolisme, terutama gangguan metabolisme karbohidrat maka tubuh akan menggunakan simpanan asam lemak dan protein sebagai bahan bakar untuk menghasilkan energi (Riswanto, 2010). Keton beredar di dalam darah melalui pembuluh darah dan diedarkan menuju organ-organ penting seperti otak dan otot sebagai energi pengganti. Badan keton merupakan sumber energi bagi otot dan otak, terutama saat puasa lama (Diana, 2007). Pada kondisi normal, jumlah keton yang dapat diukur tidak tampak di dalam urine karena semua lemak yang dimetabolisme dipecah sempurna menjadi karbon dioksida dalam air (Susan, 2017).

Keton bersifat asam oleh karena itu tubuh akan menghasilkan basa sebagai *buffer* untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa tubuh. Ketika keton digunakan oleh tubuh terus-menerus sebagai energi, suatu saat hal tersebut akan menyebabkan cadangan basa tubuh habis dan dapat menimbulkan ketoasidosis serta penurunan pH darah yang bisa mengancam nyawa. Kadar pH darah normal berkisar antara 7,35 – 7,45, darah seseorang dinilai terlalu asam apabila pH kurang dari 7,35 yang dinamakan asidosis.

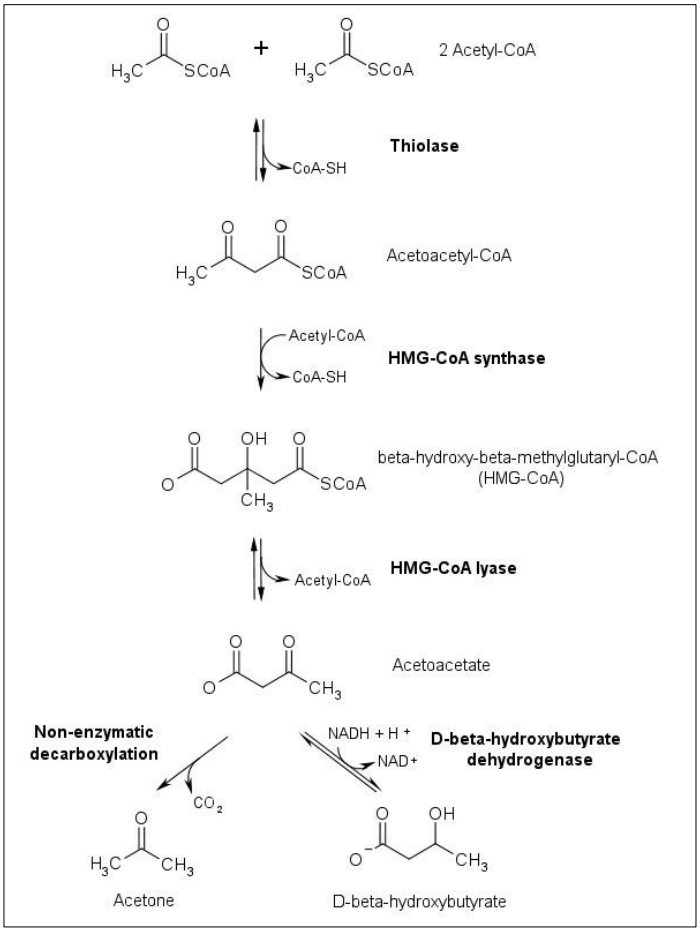
b. Sintesis Badan Keton

Pada keadaan normal, keton diproduksi oleh hati sebagai katabolisme asam lemak. Ketika tubuh tidak memiliki cukup glukosa, hati akan mengubah lemak menjadi aseton sebagai bahan bakar otot. Kurangnya asupan glukosa sebagai pembentukan energi di dalam tubuh menyebabkan asam lemak bekerja sebagai pengganti metabolisme karbohidrat dan menyebabkan peningkatan keton dalam urine dan darah (John dkk, 2011).

Sistem badan keton terjadi apabila kadar asam lemak dalam darah meningkat, yaitu selama berpuasa, kelaparan atau akibat

makan tinggi lemak rendah karbohidrat (Ruby, 2014). Ketika kadar asam lemak dalam darah meningkat, asam lemak akan masuk ke dalam sel hati. Di dalam mitokondria hati terjadi proses oksidasi-β yang menghasilkan asetil Ko-A, Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen (NADH) dan Adenosin Trifosfat (ATP).

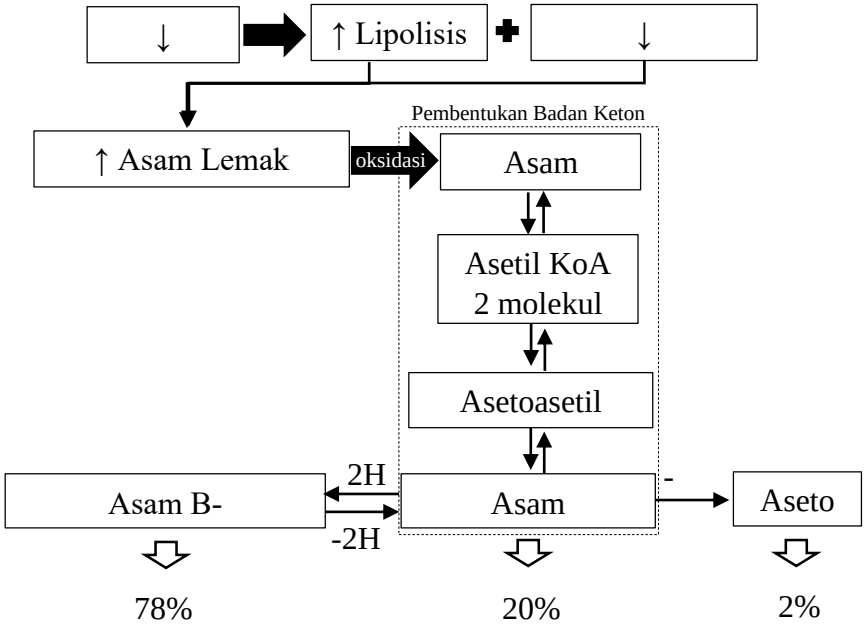
Pada keadaan berpuasa atau diet tinggi lemak rendah karbohidrat, glucagon atau insulin meningkat dan hati mensintesis glukosa melalui proses gluekoneogenesis di sitosol. NADH yang dihasilkan oleh oksidasi-β membantu mendorong oksaloasetat menjadi malat. Dengan demikian, sedikit oksaloasetat yang tersedia untuk reaksi yang dikatalisis oleh sitrat sintase dan terjadi penimbunan asetil Ko-A.



Gambar 1. Ketogenesis
(Sumber. *commons.wikimedia.org/wiki/File:Ketogenesis.png)*

Dua molekul asetil Ko-A bereaksi untuk membentuk asetoasetil Ko-A melalui pembalikan reaksi tiolase. Asetil Ko-A lain berekasi dengan asetoasetil Ko-A menghasilkan 3-hidroksi-3-metilglutaril Ko-A (HMG-KoA) dan membebaskan koenzim A yang tidak mengalami asilisasi. Enzim yang mengkatalisis reaksi ini adalah HMG Ko-A sintetase. Enzim ini terinduksi sewaktu puasa dan dihambat oleh salah satu produknya yaitu KoASH. Dalam reaksi selanjutnya HMG-KoA liase memutuskan HMG-KoA untuk membentuk asetil Ko-A dan asetoasetat (Marks, 2006). Saat kondisi produksi berlebih, asam asetoasetat terakumulasi di atas kadar normal dan bagiannya diubah menjadi dua badan keton lainnya.

Asam asetoasetat dapat dikonversi menjadi aseton dan adanya karbondioksida akan membentuk asam beta hidroksibutirat, ketiga senyawa tersebut disebut benda keton. Hal ini menyebabkan siklus Kreb bekerja lebih maksimal karena sebagian besar asetil KoA mengalami peningkatan, maka mitokondria mulai mengaktifkan ketogenesis. Ketogenensis terjadi akibat ketosis yang memanjang sehingga menyebabkan terjadinya gangguan tubuh seperti ketonemia dan ketonuria (Robert R, 2002). Ketonemia adalan badan keton yang dilepaskan di dalam darah, sedangkan ketonuria merupakan terjadinya badan keton dalam darah yang melebihi nilai ambang batas ginjal yang kemudian diekskresikan ke dalam urine.



Gambar 2. Sintesis Badan Keton

Badan keton terdiri dari asam asetoasetat (asam diasetat) 20%, asam β-hidroksibutirat 78% dan aseton 2%. Asam asetoasetat adalah keton pertama yang terbentuk dari asetil KoA dan jenis keton lainnya terbentuk dari asam asetoasetat. Asam hidroksibutirat dibentuk oleh reduksi *reversible* dan aseton dibentuk oleh dekarboksilasi spontan yang lambat. Asam asetoasetat dan asam-hidsroksibutirat normal sebagai bahan bakar pernapasan dan merupakan sumber energi yang penting. Pada keadaan normal sejumlah kecil keton hadir di darah, aseton < 2,0 mg/dl, asam asetoasetat < 1 mg/dl dan asam β-hidroksibutirat 0,21-2,81 mg/dl. pada keadaan normal, keton dibentuk di hati kemudian dimetabolisme sepenuhnya, saat terbentuk keton yang berlebih maka tubuh akan mengeluarkan sisa metabolisme melalui urine. Asam asetoasetat dan aseton yang mengalami peningkatan disebut ketosis. Ketosis yang terjadi di dalam urine disebut ketonuria (Riswanto, 2010).

c. Ketonuria

Ketonuria atau keton dalam urine terjadi akibat tubuh kekurangan karbohidrat untuk dibakar menjadi energi (ketosis), ketonuria merupakan hal yang tidak normal. Badan keton memiliki struktur yang kecil sehingga dapat disekresikan ke dalam urine. Keton yang dijumpai di urine terutama adalah aseton dan asam asetoasetat (Hartono, 2012). Peningkatan kadar ketonuria di dalam tubuh dapat menyebabkan ketoasidosis dan penurunan pH darah jika tidak segera mendapatkan penanganan. Pada keadaan normal, benda keton tidak ditemukan pada produk akhir metabolisme karbohidrat dan asam lemak, karena produk akhir metabolisme karbohidrat dan asam lemak adalah karbon dioksida dan air.

d. Pemeriksaan Keton

Pemeriksaan keton urine paling bermanfaat dalam manajemen dan pemantauan Diabetes Melitus, ketonuria menunjukkan defisiensi insulin, menandakan pentingnya mengatur dosis. Peningkatan penumpukan keton dalam darah menyebabkan ketidakseimbangan elektlorit, dehidrasi dan jika tidak dikoreksi, asidosis dan akhirnya koma diabetik (Susan, 2017).

Keton di dalam urine dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan laboratorium yaitu dengan pemeriksaan ketonuria. Pada pemeriksaan keton urin ada beberapa hal yang perlu diperhatikan yaitu sampel urine yang akan dilakukan tes adalah urine segar yaitu kurang dari 1 jam atau selambat-lambatnya dalam waktu 2 jam setelah dikemihkan (Riswanto dan Rizki, 2015), penundaan pemeriksaan dapat mempengaruhi stabilitas asam asetat serta meningkatkan risiko kontaminasi bakteri, hal ini akan menyebabkan negatif palsu serupa dengan urine yang bersifat asam misalnya setelah mengonsumsi asam askorbat dalam jumlah yang besar serta bakteri yang mengontaminasi akan menyebabkan rusaknya keton yang terkandung sehingga dapat menyebabkan hasil

negatif palsu (Luppa & Junker, 2018). Ada beberapa metode yang digunakan untuk pemeriksaan keton urine, diantaranya yaitu metode Rothera, Gerhardt dan *Dipstick* atau carik celup.

1) Metode Rothera

   Metode ini didasarkan pada reaksi antara nitropussida dan asam asetoasetat atau aseton yang menyusun suatu zat berwarna ungu. Pemeriksaan metode ini sangat peka terhadap asam asetoasetat (positif sampai 1:400.000), tingkat kepekaan terhadap aseton 1:200.000, sedangkan asam β-hidroksibutirat tidak dapat dinyatakan dengan reaksi ini. Pada metode ini reagen yang digunakan yaitu Rothera yang terdiri dari natriumnitropussida 5 gram dan amoniumsulfat 200 gram (R. Gandasoebrata, 2011).

2) Metode Gerhardt

   Metode ini didasarkan pada reaksi antara asam asetoasetat ferrichlorida yang menyusun zat warna seperti anggur port (warna merah coklat). Asam asetoasetat sampai pengenceran 1:1000 dapat dinyatakan oleh reaksi ini, namun reaksi ini kurang peka daripada reaksi pada reaksi Rothera. Pada metode ini aseton dan asam β-hidroksibutirat tidak bereaksi (R. Gandasoebrata, 2011).

3) Metode Dipstick

   Pemeriksaan keton urin metode *dipstick* atau disebut juga carik celup juga menggunakan natrium nitropussida sebagai dasar reaksi untuk menimbulkan warna ungu seperti metode Rothera (R. Gandasoebrata, 2010). Metode ini pada umumnya lebih sering digunakan di laboratorium karena lebih efisien. Uji ketonuria dengan strip reagen lebih sensitif terhadap asam asetoasetat daripada aseton karena sifat aseton yang mudah menguap.

e. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan

Ketonuria positif ditemukan pada penderita dengan kondisi kelaparan, gangguan kehamilan (hiperemesis), Diabetes Melitus dan kondisi tubuh kekurangan kalium atau potassium (hipokalemia). Hasil pemeriksaan ketonuria dapat menunjukan positif palsu maupun negatif palsu karena terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi pemeriksaan (John dkk, 2011). Faktor yang dapat menyebabkan positif palsu adalah:

1) Terlalu banyak mengonsumsi vitamin C
2) Terlalu lama dalam memberikan sampel urine kepada petugas
3) Pasien dengan pengonsumsian obat seperti levodopa, asam askorbat, isopropyl, paraldehida dan insulin
4) Urine dengan pH rendah dan berat jenis yang tinggi

Selain menyebabkan positif palsu, terdapat beberapa faktor penyebab negatif palsu yaitu:

1) Sampel urine yang disimpan pada suhu ruang dalam waktu yang lama
2) Pada tahap pra analitik yang tidak sesuai dengan prosedur
3) Penundaan pemeriksaan dalam waktu yang lama

4. Glukosa Darah

a. Pengertian Glukosa Darah

Glukosa merupakan karbohidrat sederhana golongan monosakarida yang sering disebut gula darah. Glukosa merupakan sumber energi utama bagi manusia. Glukosa darah adalah gula yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan yang disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka (Joyce, 2007). Kondisi glukosa darah lebih daripada normal disebut hiperglikemia dan kondisi kadar glukosa di bawah normal disebut hipoglikemia. Kadar glukosa darah sangat erat hubungannya dengan penyakit Diabetes Melitus (Amir, 2015).

b. Pengaturan Glukosa Darah

Bentuk karbohidrat yang digunakan oleh tubuh adalah bentuk gula sederhana (monosakarida). Bentuk tersebut adalah bentuk karbohidrat siap pakai sebagai energi tubuh. Karbohidrat yang masuk ke dalam tubuh akan dicerna menjadi gula sederhana, kemudian diserap di dalam usus halus. Setelah diserap dan masuk ke dalam pembuluh darah, kadar gula dalam darah akan meningkat. Kondisi ini hanya akan bertahan untuk sementara waktu, sekitar 2 jam setelah makan. Kemudian kadar gula darah akan kembali lagi ke kadar semula karena telah digunakan tubuh untuk diubah menjadi energi.

Pengaturan kadar glukosa sebagian besar bergantung pada hati. Sesaat setelah makan, glukosa dalam darah akan dibawa ke hati untuk diubah menjadi simpanan glukosa yang disebut glikogen. Dalam jumlah yang sedikit, sebagian glukosa tersebut langsung digunakan oleh otot dan seluruh jaringan tubuh sebagai sumber energi. Ketika kadar glukosa dalam tubuh menurun, glikogen di hati akan dilepaskan ke dalam darah untuk mempertahankan kadar gula dalam darah. Mekanisme inilah yang sangat berperan dalam mempertahankan glukosa darah dalam tubuh.

Pengaturan kadar gula darah tidak terlepas dari peran hormon. Hormon tersebut adalah hormon yang menurunkan kadar glukosa darah dan hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah, yaitu hormon insulin dan glikogen. Kedua hormon bekerja secara sinergis untuk mempertahankan kadar glukosa darah (Khasanah, 2012).

c. Jenis-Jenis Pemeriksaan Glukosa Darah

Jenis-jenis pemeriksaan glukosa darah diantaranya, yaitu :

1) Pemeriksaan glukosa darah puasa

Kisaran normal glukosa darah puasa bergantung pada prosedur pemeriksaan laboratorium. Umumnya nilai normal

glukosa setelah berpuasa selama paling sedikit 8 jam adalah 70-110 mg/dL (Kowalak, 2010)

2) Pemeriksaan kadar glukosa darah *post-prandinal* (2 jam setelah makan)

   Sampel glukosa darah 2 jam setelah makan biasanya dilakukan untuk mengukur asupan tinggi karbohidrat 2 jam setelah makan. Nilai normal kadar glukosa darah *post-pradinal* adalah <140 mg/dL

3) Pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu

   Glukosa darah sewaktu adalah sampel pemeriksaan yang dilakukan seketika tanpa adanya puasa terlebih dahulu. Nilai normal kadar glukosa darah sewaktu adalah <144 mg/dL

4) Pemeriksaan tes HBAIc

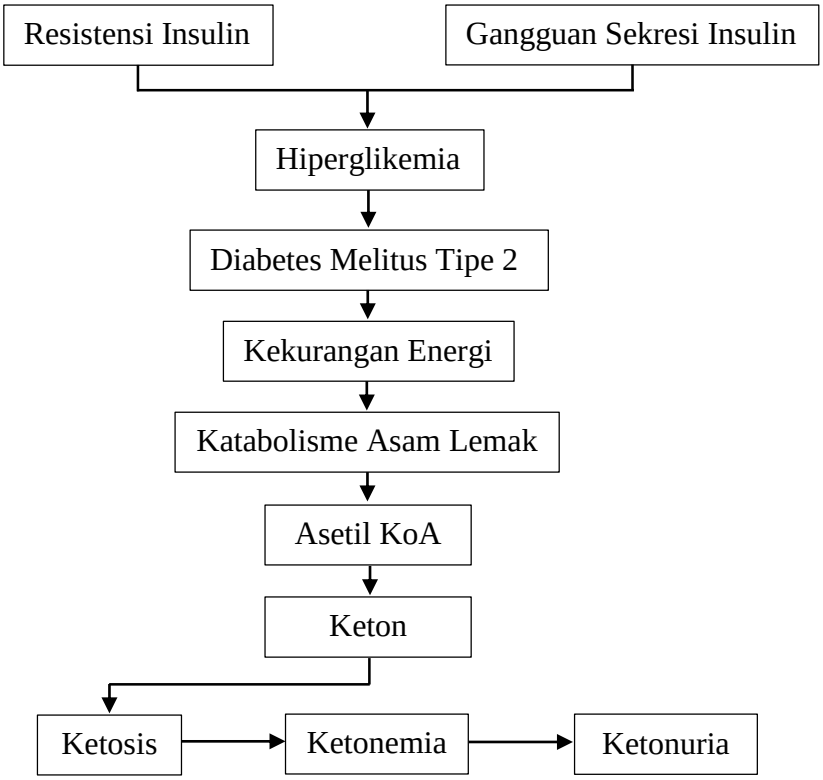
   Tes HBAIc adalah pemeriksaan kadar glukosa selama tiga bulan. Nilai normal glukosa HBAIc adalah <6,5%

5) Pemeriksaan tes toleransi glukosa

   Tes toleransi glukosa adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mendiagnosis adanya Diabetes Melitus pada seseorang yang memiliki kadar glukosa darah dalam batas normal atau sedikit meningkat. Nilai normal tes toleransi glukosa adalah 7-100 mg/dL (Maulana, 2015)

B. Kerangka Teori

Kerangka teori dalam penelitian ini ditunjukkan pada gambar 3:



Gambar 3. Kerangka Teori