

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Diabetes Melitus**

##### **1. Definisi**

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronik yang ditandai dengan adanya hiperglikemi sebagai akibat berkurangnya produksi insulin, ataupun gangguan aktivitas dari insulin ataupun keduanya. Keadaan ini akan mengakibatkan perubahan-perubahan metabolisme terhadap karbohidrat, lemak maupun protein (Siregar, 2011).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2003, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Sedangkan menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2002, DM merupakan kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan

sekresi insulin yang dapat dilatarbelakangi oleh kerusakan sel beta pankreas dan resistensi insulin. Apabila hormon insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi sumber energi bagi sel, maka glukosa tersebut akan tetap berada dalam darah dan kadar glukosa dalam darah akan meningkat sehingga timbullah DM (Siregar, 2011).

## 2. Klasifikasi

Ada berbagai klasifikasi DM yang dipakai sekarang ini, seperti klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association (ADA)*, *World Health Organization (WHO)*. Klasifikasi DM yang dipakai di Indonesia menurut Konsensus PERKENI tahun 2011, sesuai dengan ADA tahun 2009, yaitu seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi DM menurut PERKENI

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi Insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai dari yang dominan resistensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi
Tipe lain	Insulin disertai resistensi insulin - Defek genetik fungsi sel beta - Defek genetik kerja insulin - Penyakit eksokrin pankreas - Endokrinopati - Karena obat atau zat kimia - Infeksi - Sebab imunologi yang jarang - Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	

Sumber : (Sudoyo, 2009)

### 3. Manifestasi Klinis

Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia sedangkan gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita) (Sudoyo, 2009).

#### a. Poliuria

Kekurangan insulin untuk mengangkut glukosa melalui membrane dalam sel menyebabkan hiperglikemia sehingga serum plasma meningkat atau hiperosmolaritas menyebabkan cairan intrasel berdifusi kedalam sirkulasi atau cairan intravaskuler, aliran darah ke ginjal meningkat sebagai akibat dari hiperosmolaritas dan akibatnya akan terjadi diuresis osmotik.

#### b. Polidipsia

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

#### c. Polifagia

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 (Palinmuthu, 2011).

#### 4. Kriteria Diagnosis

PERKENI membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara TTGO (tes toleransi glukosa oral).

Tabel 2. Kriteria diagnosis DM

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/L)<br/>Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir</li> <li>2. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/L)<br/>Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam</li> <li>3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standar WHO menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air</li> </ol> |
|---|

Sumber : (Sudoyo, 2009)

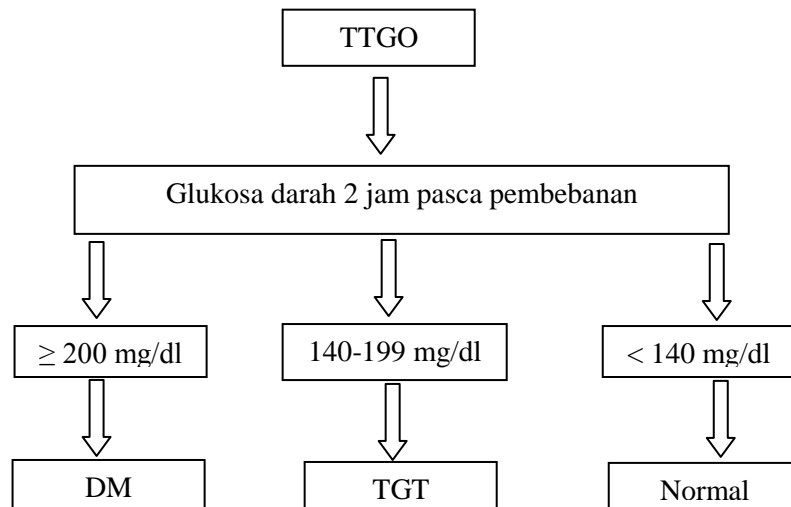
Cara pelaksanaan TTGO:

- Tiga hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup).

- Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula diperbolehkan.
- Diperiksa konsentrasi glukosa darah puasa.
- Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 ml dan diminum dalam waktu 5 menit.
- Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.
- Diperiksa glukosa darah dua jam sesudah beban glukosa.
- Selama proses pemeriksaan subyek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

Hasil pemeriksaan glukosa darah dua jam pascapembebanan dibagi menjadi 3, yaitu :

- $<140$  mg/dl → normal
- $140 - < 200$  mg/dl → toleransi glukosa terganggu
- $\geq 200$  mg/dl → diabetes



Gambar 1. Langkah diagnosis DM

Sumber : (Sudoyo, 2009)

## 5. Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko untuk diabetes melitus adalah sebagai berikut :

1. Individu dewasa dengan indeks massa tubuh (IMT)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.
2. Aktivitas fisik kurang.
3. Riwayat keluarga mengidap DM pada turunan pertama (*first degree relative*)
4. Masuk kelompok etnik resiko tinggi (*African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander*).
5. Wanita dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat  $\geq 4000$  gram atau riwayat diabetes melitus gestasional.

6. Hipertensi (tekanan darah  $\geq$  140/90 mmHg atau sedang dalam terapi obat antihipertensi).
7. Kolesterol HDL  $<$  35 mg/dl dan atau trigliserida  $\geq$  250 mg/dl.
8. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
9. Riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT).
10. Keadaan lain yang berhubungan dengan resistensi insulin (obesitas, akantosis nigrikans).
11. Riwayat penyakit kardiovaskular (Sudoyo, 2009).

## 6. Tatalaksana

Penatalaksanaan diabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu :

1. Menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal
2. Mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes.

*The American Diabetes Association (ADA)* merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes (Tabel 3) (Depkes, 2005).

Tabel 3. Target Penatalaksanaan Diabetes

Parameter	Kadar Ideal yang Diharapkan
Kadar glukosa darah puasa	80-120 mg/dl
Kadar glukosa plasma puasa	90-130 mg/dl
Kadar glukosa darah saat tidur ( <i>Bedtime blood glucose</i> )	100-140 mg/dl
Kadar plasma saat tidur ( <i>Bedtime plasma glucose</i> )	110-150 mg/dl
Kadar insulin	< 7 unit
Kadar HbA1c	< 7 %
Kadar kolesterol HDL	> 45 mg/dl (pria)
Kadar kolesterol HDL	> 55 mg/dl (wanita)
Kadar trigliserida	< 200 mg/dl
Tekanan darah	< 130/80 mmHg

Sumber : (Palinmuthu, 2011)

Pemeriksaan HbA1c (tes hemoglobin terglukosilasi) yang disebut juga sebagai glikohemoglobin atau hemoglobin glikosilasi merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. Tes ini tidak dapat digunakan untuk menilai hasil pengobatan jangka pendek. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan dilakukan setiap 3 bulan, minimal dua kali dalam setahun.

HbA1c adalah zat yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dengan hemoglobin. HbA1c yang terbentuk akan tetap tersimpan dan tetap bertahan di dalam sel darah merah selama 8-12 minggu, sesuai dengan masa hidup sel darah merah. Jumlah HbA1c yang terbentuk bergantung pada kadar glukosa di dalam darah sehingga hasil pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama 3 bulan terakhir. Kadar HbA1c diabetes melitus yang



terkontrol adalah  $< 7\%$  dan diabetes melitus yang tidak terkontrol adalah  $> 7\%$  (PERKENI, 2011).

Pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan dengan diet dan yang kedua adalah pendekatan dengan medikamentosa. Dalam penatalaksanaan DM, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan dengan diet berupa pengaturan diet dan olah raga. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah medikamentosa berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya (Depkes, 2005).

## 6.1 Terapi Tanpa Obat

### 6.1.1 Pengaturan Diet

Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein, dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut :

karbohidrat    60-70 %

protein        10-15 %

lemak         20-25 %

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status

gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Untuk kepentingan klinik praktis, penentuan jumlah kalori dipakai rumus Broca yaitu Berat Badan Ideal =  $(TB-100) \pm 10\%$ , sehingga didapatkan :

- 1) Berat badan kurang =  $< 90\%$  dari BB Ideal
- 2) Berat badan normal =  $90-110\%$  dari BB Ideal
- 3) Berat badan lebih =  $110-120\%$  dari BB Ideal
- 4) Gemuk =  $> 120\%$  dari BB Ideal.

Jumlah kalori yang diperlukan dihitung dari BB Ideal dikali kelebihan kalori basal yaitu untuk laki-laki  $30 \text{ kkal/kg BB}$ , dan wanita  $25 \text{ kkal/kg BB}$ , kemudian ditambah untuk kebutuhan kalori aktivitas ( $10-30\%$  untuk pekerja berat). Koreksi status gizi (gemuk dikurangi, kurus ditambah) dan kalori untuk menghadapi stress akut sesuai dengan kebutuhan.

Makanan sejumlah kalori terhitung dengan komposisi tersebut diatas dibagi dalam beberapa porsi yaitu :

- 1) Makanan pagi sebanyak  $20\%$
- 2) Makanan siang sebanyak  $30\%$
- 3) Makanan sore sebanyak  $25\%$
- 4) 2-3 porsi makanan ringan sebanyak  $10-15\%$

diantaranya.

Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel  $\beta$  terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6 unit dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup (Depkes, 2005).

Selain jumlah kalori, pilihan jenis bahan makanan juga sebaiknya diperhatikan. Masukan kolesterol tetap diperlukan, namun jangan melebihi 300 mg per hari. Sumber lemak diupayakan yang berasal dari bahan nabati, yang mengandung lebih banyak asam lemak tak jenuh dibandingkan asam lemak jenuh. Sebagai sumber protein sebaiknya diperoleh dari ikan, ayam (terutama daging dada), tahu dan tempe, karena tidak banyak mengandung lemak.

Masukan serat sangat penting bagi penderita diabetes, diusahakan paling tidak 25 gram per hari. Disamping akan menolong menghambat penyerapan lemak, makanan berserat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh juga dapat membantu mengatasi rasa lapar yang kerap dirasakan penderita DM tanpa risiko masukan

kalori yang berlebih. Disamping itu makanan sumber serat seperti sayur dan buah-buahan segar umumnya kaya akan vitamin dan mineral.

#### 6.1.2 Olah Raga

Berolah raga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat *CRIPE* (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training*). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal ( $220 - \text{umur}$ ), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olah raga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga aerobik ini paling tidak dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olah raga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (Depkes, 2005).

#### 6.2 Terapi Medikamentosa

Apabila penatalaksanaan terapi tanpa obat (pengaturan diet dan olah raga) belum berhasil mengendalikan kadar glukosa darah penderita, maka perlu dilakukan langkah berikutnya berupa

penatalaksanaan medikamentosa, baik dalam bentuk terapi obat hipoglikemik oral, terapi insulin, atau kombinasi keduanya (Depkes, 2005).

### 6.2.1 Terapi Insulin

Prinsip terapi insulin, yaitu :

1. Semua penderita DM Tipe 1 memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin endogen oleh sel-sel  $\beta$  kelenjar pankreas tidak ada atau hampir tidak ada.
2. Penderita DM Tipe 2 tertentu kemungkinan juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
3. Keadaan stres berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke.
4. DM Gestasional dan penderita DM yang hamil membutuhkan terapi insulin, apabila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
5. Ketoasidosis diabetik.
6. Insulin seringkali diperlukan pada pengobatan sindroma hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik.
7. Penderita DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara

bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.

8. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.

9. Kontra indikasi atau alergi terhadap OHO (Depkes, 2005).

Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (*onset*) dan masa kerjanya (*duration*). Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu :

1. Insulin masa kerja singkat (*short-acting insulin*), disebut juga insulin reguler.
2. Insulin masa kerja sedang (*intermediate-acting*).
3. Insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat.
4. Insulin masa kerja panjang (*long-acting insulin*).

#### 6.2.2 Terapi Obat Hipoglikemik Oral

Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM tipe II. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi. Bergantung kepada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi

obat hipoglikemik oral dapat menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dua jenis obat (Depkes, 2005).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu :

- a). Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b). Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.
- c). Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (*post-meal hyperglycemia*), disebut juga “*starch-blocker*”.

Tabel 4. Penggolongan obat hipoglikemik oral

Golongan	Contoh senyawa	Mekanisme kerja
Sulfonilurea	Gliburid/Glibenklamid Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas
Meglitinida	Repaglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas
Turunan Fenilalanin	Nateglinide	Meningkatkan sintesis insulin
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati, menurunkan produksi glukosa di hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh pankreas
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin, Menurunkan resistensi insulin
Inhibitor $\alpha$ glukosidase	Acarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah

Sumber : (Depkes, 2008)

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat hipoglikemik oral, yaitu :

1. Dosis selalu harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara bertahap.



2. Harus diketahui betul bagaimana cara kerja, lama kerja, dan efek samping obat-obat tersebut.
3. Bila diberikan bersama obat lain, pikirkan kemungkinan adanya interaksi obat.
4. Pada kegagalan sekunder terhadap obat hipoglikemik oral, usahakanlah menggunakan obat oral golongan lain, bila gagal lagi, baru pertimbangkan untuk beralih pada insulin.
5. Hipoglikemia harus dihindari terutama pada penderita lanjut usia, oleh sebab itu sebaiknya obat hipoglikemik oral yang bekerja jangka panjang tidak diberikan pada penderita lanjut usia.
6. Usahakan agar harga obat terjangkau oleh penderita (Depkes, 2008).

## **7. Komplikasi**

Komplikasi-komplikasi diabetes melitus dapat dibagi menjadi dua kategori mayor, yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi-komplikasi vaskular jangka panjang (Siregar, 2011).

### **7.1 Komplikasi Metabolik Akut**

#### **1. Hipoglikemia**

Kadar glukosa darah yang terlalu rendah sampai di bawah 60 mg/dl disebut hipoglikemia. Hipoglikemia dapat terjadi

pada penderita DM yang diobati dengan suntikan insulin ataupun minum obat hipoglikemik oral tetapi tidak makan dan olah raganya melebihi biasanya. Dapat juga terjadi pada alkoholik, adanya tumor yang mensekresi glukagon, malnutrisi, dan yang jarang terjadi pada sepsis. Hipoglikemia dapat juga terjadi tanpa gejala awal pada sebagian pasien DM yang juga menderita hipertensi, khususnya di malam hari atau saat menggunakan obat betabloker.

Keluhan dan gejala hipoglikemia dapat bervariasi, tergantung pada sejauh mana glukosa turun. Keluhan hipoglikemia pada dasarnya dapat dibagi dalam dua kategori besar, yaitu:

1. Keluhan akibat otak tidak mendapat cukup kalori sehingga mengganggu fungsi intelektual, antara lain sakit kepala, kurang konsentrasi, mata kabur, lelah, bingung, kejang, dan koma.
2. Keluhan akibat efek samping hormon lain (adrenalin) yang berusaha menaikkan kadar glukosa darah, yaitu pucat, berkeringat, nadi berdenyut cepat, berdebar, cemas, serta rasa lapar.

Pada awalnya ketika glukosa darah berada pada tingkat 40-50 mg/dl, pasien DM mengalami gemetaran, keringat dingin, mata kabur, lemah, lapar, pusing, sakit kepala,

tegang, mual, jantung berdebar, dan kulit dingin. Pada saat glukosa darah di bawah 40 mg/dl, pasien akan merasa mengantuk, sukar bicara seperti orang mabuk, dan bingung. Dan pada saat glukosa di bawah 20 mg/dl keluhan atau gejala yang terjadi adalah kejang, tidak sadarkan diri (koma hipoglikemik) dan bisa menyebabkan kematian (Siregar, 2011).

## 2. Ketoasidosis Diabetik

Ketoasidosis Diabetik (KAD) adalah gawat darurat akibat hiperglikemia dimana terbentuk banyak asam dalam darah. Hal ini terjadi akibat sel otot tidak mampu lagi membentuk energi sehingga dalam keadaan darurat ini tubuh akan memecah lemak dan terbentuklah asam yang bersifat racun dalam peredaran darah yang disebut keton. Keadaan ini terjadi akibat suntikan insulin berhenti atau kurang, atau mungkin karena lupa menyuntik atau tidak menaikkan dosis padahal ada makanan ekstra yang menyebabkan glukosa darah naik. Biasanya paling sering ditemukan pada penderita DM tipe 1, namun pada penderita DM tipe 2 pada keadaan tertentu seperti stress, infeksi, kelainan vaskuler ataupun stress emosional juga beresiko mendapatkan KAD.

Keluhan dan gejala KAD timbul akibat adanya keton yang meningkat dalam darah. Keluhan dan gejala tersebut berupa nafas yang cepat dan dalam, nafas bau keton atau aseton, nafsu makan turun, mual, muntah, demam, nyeri perut, berat badan turun, capek, lemah, bingung, mengantuk, dan kesadaran menurun sampai koma (Siregar, 2011).

### 3. Hiperosmolar Nonketotik

Hiperosmolar non ketotik adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa darah sangat tinggi sehingga darah menjadi sangat kental, kadar glukosa darah DM bisa sampai di atas 600 mg/dl. Glukosa ini akan menarik air keluar sel dan selanjutnya keluar dari tubuh melalui kencing sehingga timbullah kekurangan cairan tubuh atau dehidrasi. Gejala hiperosmolar nonketotik mirip dengan ketoasidosis. Perbedaannya, pada hiperosmolar nonketotik tidak dijumpai nafas yang cepat dan dalam serta berbau keton. Gejala yang ditimbulkan adalah rasa sangat haus, banyak kencing, lemah, kaki dan tungkai kram, bingung, nadi berdenyut cepat, kejang dan koma (Siregar, 2011).

## 7.2 Komplikasi Vaskular Jangka Panjang

### 1. Kerusakan Ginjal (*Nephropathy*)

DM dapat mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal. Ginjal menjadi tidak dapat menyaring zat yang terkandung dalam

urin. Bila ada kerusakan ginjal, racun tidak dapat dikeluarkan, sedangkan protein yang seharusnya dipertahankan ginjal bocor keluar. Penderita DM memiliki resiko 20 kali lebih besar menderita kerusakan ginjal dibandingkan dengan orang tanpa DM.

Gambaran gagal ginjal pada penderita DM yaitu : lemas, mual, pucat, sesak nafas akibat penimbunan cairan. Adanya gagal ginjal dibuktikan dengan ditemukannya kenaikan kadar kreatinin/ureum serum, berkisar 2-7 % dari penderita DM. Selain itu adanya proteinuria tanpa kelainan ginjal yang lain merupakan salah satu tanda awal nefropati diabetik (Siregar, 2011).

## 2. Kerusakan Saraf (*Neuropathy*)

Kerusakan saraf adalah komplikasi DM yang paling sering terjadi. Baik penderita DM tipe 1 maupun tipe 2 bisa terkena neuropati. Hal ini bisa terjadi setelah glukosa darah terus tinggi, tidak terkontrol dengan baik, dan berlangsung sampai 10 tahun atau lebih. Akibatnya saraf tidak bisa mengirim atau menghantar pesan-pesan rangsangan impuls saraf, salah kirim, atau terlambat dikirim.

Keluhan dan gejala neuropati tergantung pada berat ringannya kerusakan saraf. Kerusakan saraf yang mengontrol otot akan menyebabkan kelemahan otot sampai membuat penderita

tidak bisa jalan. Gangguan saraf otonom dapat mempercepat denyut jantung dan membuat muncul banyak keringat. Kerusakan saraf sensoris (perasa) menyebabkan penderita tidak bisa merasakan nyeri panas, dingin, atau meraba. Kadang-kadang penderita dapat merasakan kram, semutan, rasa tebal, atau nyeri. Keluhan neuropati yang paling berbahaya adalah rasa tebal pada kaki, karena tidak ada rasa nyeri, orang tidak tahu adanya infeksi (Siregar, 2011).

### 3. Kerusakan Mata (*Retinopathy*)

Penyakit DM dapat merusak mata dan menjadi penyebab utama kebutaan. Setelah mengidap DM selama 15 tahun, rata-rata 2 persen penderita DM menjadi buta dan 10 persen mengalami cacat penglihatan. Kerusakan mata akibat DM yang paling sering adalah *retinopathy* (kerusakan retina). Glukosa darah yang tinggi menyebabkan rusaknya pembuluh darah retina bahkan dapat menyebabkan kebocoran pembuluh darah kapiler. Darah yang keluar dari pembuluh darah inilah yang menutup sinar yang menuju ke retina sehingga penglihatan penderita DM menjadi kabur.

Kerusakan yang lebih berat akan menimbulkan keluhan seperti tampak bayangan jaringan atau sarang laba-laba pada penglihatan mata, mata kabur, nyeri mata, dan buta. Selain menyebabkan retinopati, DM juga dapat menyebabkan lensa mata menjadi keruh (tampak putih) yang disebut

katarak serta dapat menyebabkan *glaucoma* (peningkatan tekanan bola mata) (Siregar, 2011).

#### 4. Penyakit Jantung

DM merusak dinding pembuluh darah yang menyebabkan penumpukan lemak di dinding yang rusak dan menyempitkan pembuluh darah. Jika pembuluh darah koroner menyempit, otot jantung akan kekurangan oksigen dan makanan akibat suplai darah yang kurang. Selain menyebabkan suplai darah ke otot jantung, penyempitan pembuluh darah juga mengakibatkan tekanan darah meningkat, sehingga dapat mengakibatkan kematian mendadak (Siregar, 2011).

#### 5. Hipertensi

Penderita DM cenderung terkena hipertensi dua kali lipat dibanding orang yang tidak menderita DM. Hipertensi bisa merusak pembuluh darah. Hipertensi dapat memicu terjadinya serangan jantung, retinopati, kerusakan ginjal, atau stroke. Antara 35-75% komplikasi DM disebabkan oleh hipertensi. Faktor-faktor yang dapat mengakibatkan hipertensi pada penderita DM adalah *nephropathy*, obesitas, dan pengapuran atau penebalan dinding pembuluh darah.

## 6. Gangguan Saluran Pencernaan

Mengidap DM terlalu lama dapat mengakibatkan saraf yang memelihara lambung akan rusak sehingga fungsi lambung untuk menghancurkan makanan menjadi lemah. Hal ini mengakibatkan proses pengosongan lambung terganggu dan makanan lebih lama tinggal di dalam lambung. Gangguan pada usus yang sering diutarakan oleh penderita DM adalah sukar buang air besar, perut kembung, dan kotoran keras. Keadaan sebaliknya adalah kadang-kadang menunjukkan keluhan diare, kotoran banyak mengandung air tanpa rasa sakit perut (Siregar, 2011).

## **B. Lipid**

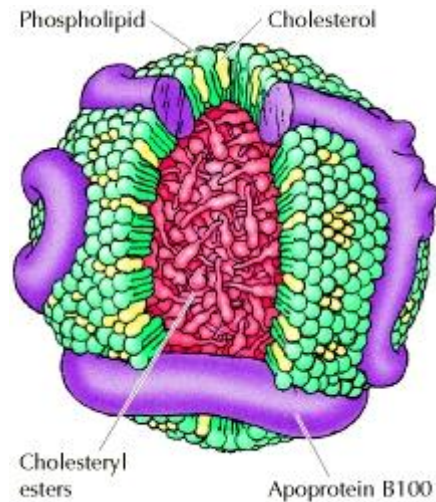
### **1. Definisi**

Lipid adalah senyawa yang berisi karbohidrat dan hidrogen dengan atom C tinggi. Beberapa jenis lipid juga mengandung fosfor dan nitrogen. Lipid tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Golongan yang penting adalah lipid netral, lipid majemuk dan sterol. Lipid netral sebagian besar mengandung tiga asam lemak dan disebut trigliserida. Lipid majemuk adalah fosfolipid dan glikolipid, sedang jenis sterol yang sangat bermakna adalah kolesterol.



Lipid merupakan suatu komponen penting, yang berfungsi sebagai sumber cadangan energi dan sebagai bahan penyekat dalam jaringan subkutan dan di sekitar organ-organ tertentu. Dalam keadaan normal fosfolipid bersama-sama dengan kolesterol terdapat di membran sel untuk mempertahankan keadaan hidrofobik dari sel agar fungsi dan struktur sel tetap normal (Murray, 2009).

Sifat lipid tidak larut dalam air sehingga untuk beredar dalam tubuh diperlukan suatu sistem transpor yang memungkinkan lipid tersebut larut dalam plasma. Lipid bersama dengan protein khusus yang disebut apolipoprotein membentuk kompleks yang disebut lipoprotein sehingga memungkinkan lipid tersebut larut dalam plasma. Terdapat lima kelas utama lipoprotein yaitu kilomikron, VLDL (*very low density lipoprotein*), IDL (*intermediate density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*) dan HDL (*high density lipoprotein*).



Gambar 2. Struktur Lipoprotein

Sumber : (Palinmuthu, 2011)

## 2. Jenis

Jenis lipid penting yang dibutuhkan di dalam tubuh adalah sebagai berikut:

### a. Triglicerida

Triglicerida merupakan simpanan lipid yang utama pada manusia dan juga merupakan sekitar 95% jaringan lemak tubuh. Dalam plasma, triglicerida terdapat dalam berbagai konsentrasi di berbagai fraksi lipoprotein. Secara umum dapat dikatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi triglicerida maka semakin rendah kepadatan (densitas) dari lipoprotein. Pembawa utama triglicerida dalam plasma adalah kilomikron dan VLDL.

### b. Kolesterol

Kolesterol adalah alkohol steroid yang strukturnya

mempunyai inti siklopentanoperhidrofenanten. Dalam tubuh manusia, sterol ini merupakan kunci yang memperantai berbagai biosintesis sterol antara lain asam empedu, hormon adrenokortikal, androgen dan esterogen. Dalam tubuh manusia kolesterol terdapat dalam bentuk bebas (tidak teresterifikasi) dan dalam bentuk kolesterol ester (teresterifikasi). Dalam keadaan normal sekitar dua pertiga kolesterol total plasma terdapat dalam bentuk ester. Sekitar 60-75% kolesterol di angkut oleh LDL dan dalam jumlah lebih sedikit tetapi sangat bermakna (15-25%) diangkut oleh HDL.

c. Fosfolipid

Komplek lipid ini berasal dari asam fosfotidal. Dalam plasma fosfolipid yang utama adalah sfingomielin, fosfatidil kolin atau lesitin, fosfatidil etanolamin dan fosfatidil serin. Berbagai konsentrasi fosfolipid terdapat dalam berbagai fraksi lipoprotein yang terbanyak, terdapat dalam HDL sekitar 30% dan pada LDL sekitar 20-25%.

d. Asam lemak tak teresterifikasi (NEFA/*Non Esterified Fatty Acid*)

NEFA merupakan bagian kecil asam lemak plasma yang tak teresterifikasi oleh gliserol sehingga sering disebut juga sebagai asam lemak bebas (FFA/*Free Fatty Acid*). Dalam tubuh diangkut dalam kompleks albumin (Anwar, 2011).

### 3. Metabolisme Lipoprotein

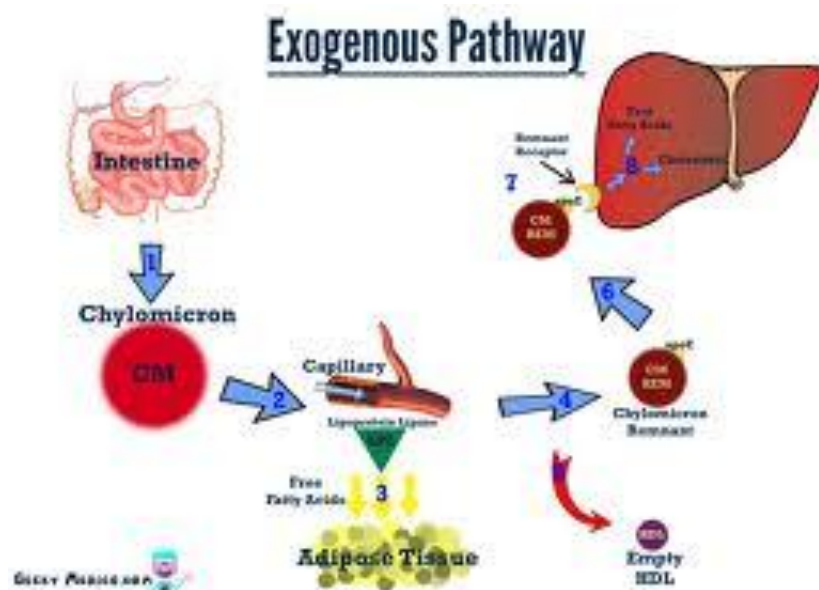
Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserida, sedang jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL (Sudoyo, 2009).

#### 3.1 Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Lemak yang berasal dari usus halus disebut lemak eksogen. Trigliserida dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi trigliserida, sedang kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.

Kilomikron ini masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. Trigliserida

dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid*). Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai trigliserida kembali di jaringan lemak (adiposa) tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan trigliserida hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserida akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Sudoyo, 2009).

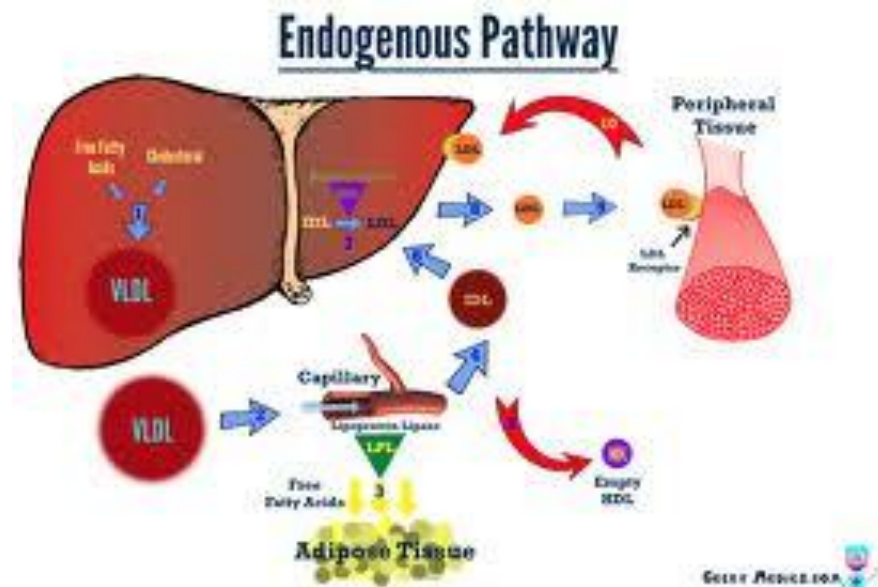


Gambar 3. Metabolisme lipoprotein jalur eksogen

Sumber : (Brown, 2010)

### 3.2 Jalur Metabolisme Endogen

Trigliserid dan kolesterol disintesis di hati dan diekskresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, trigliserida di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL) dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL (Sudoyo, 2009).



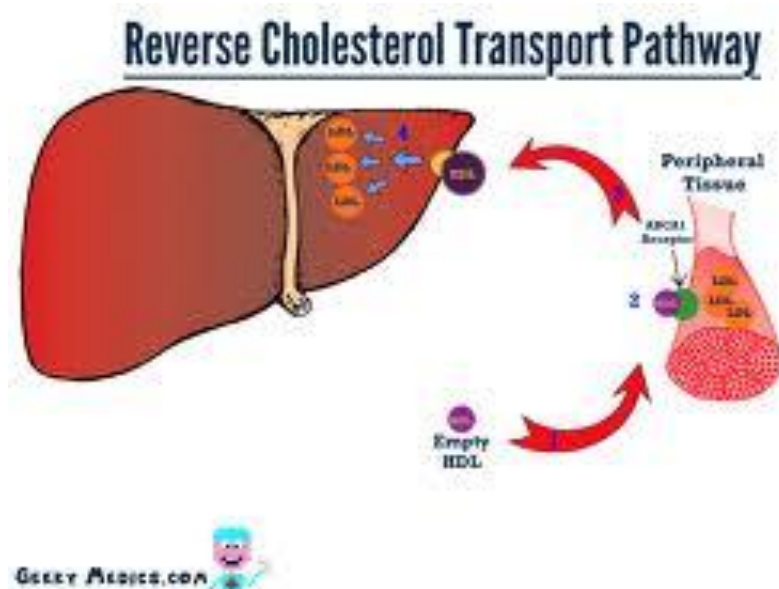
Gambar 4. Metabolisme lipoprotein jalur endogen

Sumber : (Brown, 2010)

### 3.3 Jalur *Reverse Cholesterol Transport*

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E, dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, berbentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1.

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal sebagai SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Sudoyo, 2009).



Gambar 5. Metabolisme lipoprotein jalur *reverse cholesterol transport*

Sumber : (Brown, 2010)



#### 4. Trigliserida dan Pemeriksaan Trigliserida

Trigliserida adalah bentuk lemak yang paling efisien untuk menyimpan kalor yang penting untuk proses-proses yang membutuhkan energi dalam tubuh. Trigliserida merupakan lemak darah dibentuk oleh esterifikasi gliserol dan tiga asam lemak yang dibawa oleh lipoprotein serum. Proses pencernaan trigliserida dari asam lemak dalam diet (eksogen) dan menuju aliran darah sebagai kilomikron memberikan tampilan seperti susu atau krim pada serum setelah mengkonsumsi makanan yang tinggi kandungan lemaknya.

Hati bertanggung jawab atas pengolahan trigliserida tetapi trigliserida tidak mengalami pengantaran seperti yang dilakukan kilomikron. Sebagian besar trigliserida disimpan sebagai lemak dalam jaringan adiposa. Fungsi trigliserida adalah memberikan energi pada otot jantung dan otot rangka.

Sintesa trigliserida sebagian besar terjadi dalam hati tetapi ada juga yang disintesa dalam jaringan adiposa. Trigliserida yang ada dalam hati kemudian ditransport oleh lipoprotein ke jaringan adiposa (Dewi, 2011).

Terdapat tiga metode pemeriksaan trigliserida, yaitu ultrasentrifus, elektroforesis, dan enzimatik kolorimetri.

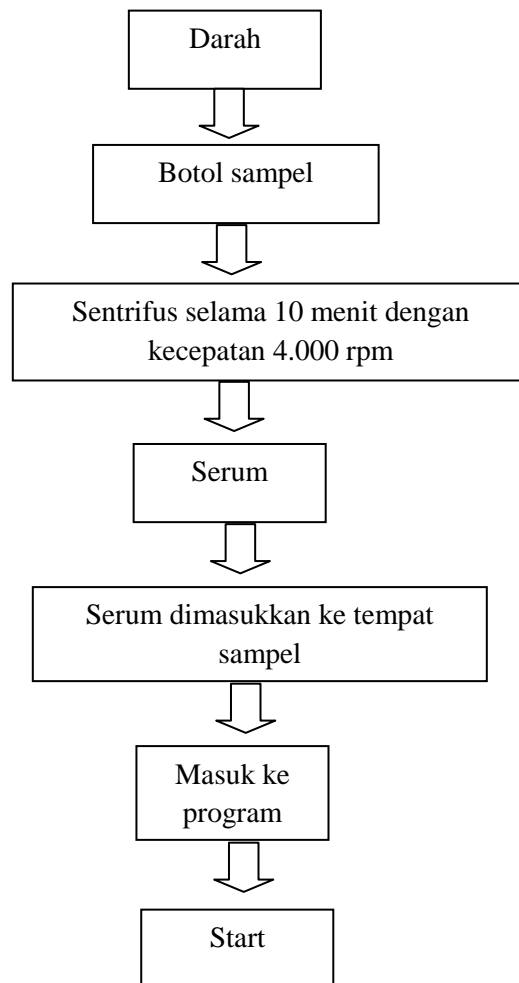
1. Ultrasentrifus, metode ini merupakan pemisahan fraksi-fraksi lemak. Lemak akan bergabung dengan protein membentuk

lipoprotein. Berat jenis lipoprotein ditentukan dari perbandingan antara banyaknya lemak dan protein. Semakin tinggi perbandingan antara lemak dan protein maka semakin rendah berat jenisnya. Berat jenis lemak murni lebih rendah daripada berat jenis air.

2. Elektroforesis, metode ini dapat memisahkan kilomikron, betalipoprotein, prebetalipoprotein, dan alfalipoprotein. Serum ditetaskan pada selaput dari selulosa atau kertas saring yang diletakkan pada medan listrik kemudian intensitas warna yang terbentuk diukur dengan densimeter.
3. Enzimatis kolorimetrik, trigliserida akan dihidrolisis secara enzimatis menjadi gliserol dan asam bebas. Kompleks warna yang terbentuk diukur kadarnya menggunakan spektrofotometer, intensitas warna yang terbentuk dapat ditentukan dengan mengukur absorbansnya pada rentang panjang gelombang 480-550 nm.

Untuk pemeriksaan ini pasien disuruh untuk puasa minimal 12 jam atau maksimal 14 jam, sampel darah diperoleh melalui vena punksi pada vena mediana cubiti dengan menggunakan *disposable syringe* 10 cc. Diambil darah sebanyak 5 mL tanpa antikoagulan agar darah dapat membeku kemudian disentrifus 4000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Setelah itu serum dipisahkan dari bekuan darah dan siap untuk dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida (Dewi, 2011). Pemeriksaan kadar trigliserida pada penelitian ini menggunakan metode

enzimatik kolorimetrik dengan menggunakan alat cobas integra 400 plus.



Gambar 6. Proses pemeriksaan trigliserida  
Sumber : (Dewi, 2011)



Gambar 7. Cobas Integra 400 plus  
 Sumber : (roche-diagnostics.co.in, 2009)

## 5. Dislipidemia

### 5.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar LDL kolesterol, kolesterol total dalam darah, dan atau trigliserida dalam darah yang dapat disertai penurunan kadar HDL kolesterol.

Tabel 5. Kadar lemak darah dalam tubuh

Kadar lemak darah	Kisaran ideal (mg/dl)
Kolesterol total	120-200
LDL	60-160
HDL	35-65
Perbandingan LDL/HDL	< 3,5
Trigliserida	< 200

Sumber : (Anwar, 2004)

## 5.2 Klasifikasi Dislipidemia

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan patogenesis penyakit adalah sebagai berikut :

### 1. Dislipidemia primer

yaitu kelainan penyakit genetik atau bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.

### 2. Dislipidemia sekunder

yaitu disebabkan oleh suatu keadaan seperti hiperkolesterolemia yang diakibatkan oleh hipotiroidisme, nefrotik sindrom, kehamilan, anoreksia nervosa, dan penyakit hati obstruktif. Hipertrigliserida disebabkan oleh DM, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, infark miokard, dan kehamilan (Anwar, 2004).

## 5.3 Dislipidemia pada Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 dicirikan dengan keadaan resistensi insulin dan atau defisiensi insulin, keadaan ini akan mengaktifkan hormon *sensitive lipase* di jaringan adiposa sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa juga semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (*free fatty acid*) yang berlebihan. *Free fatty acid* yang berlebihan ini akan memasuki aliran darah, sebagian digunakan sebagai sumber energi, dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserida (Sudoyo, 2009).

Keadaan resistensi insulin dan atau defisiensi insulin yang terus-menerus akan semakin meningkatkan sintesis trigliserida di hati, yang disebut sebagai hipertrigliseridemia (dislipidemia) (Palinmuthu, 2011). Keadaan dislipidemia ini akan memicu akumulasi jaringan adiposa di berbagai kompartemen tubuh, termasuk akumulasi jaringan adiposa abdominal terutama lemak viseral (Siregar, 2011).

Lemak viseral memiliki densitas reseptor adrenergik yang tinggi sehingga akan menurunkan peranan anti-lipolisis insulin yang diinduksi katekolamin yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar asam lemak bebas dalam darah. Peningkatan asam lemak bebas tersebut akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara pemakaian dan produksi asam lemak. Sehingga terjadi penumpukan lemak di berbagai organ, antara lain jantung, hepar, otot skelet, pankreas, dan ginjal (Siregar, 2011).

Pada otot skelet, terjadinya peningkatan kadar asam lemak dalam darah akan menyebabkan penumpukan lemak di dalam otot, metabolit asam lemak akan menginduksi *threonin kinase* yang mengakibatkan menurunnya jumlah reseptor insulin dan gangguan translokasi transporter glukosa 4 sehingga jika terjadi stimulasi insulin, glukosa akan gagal masuk ke sel otot. Hal tersebut ditengarai memainkan peranan penting penyebab terjadinya

resistensi insulin yang merupakan salah satu patogenesis terjadinya DM tipe 2.

Resistensi insulin adalah keadaan di mana terjadi gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya dibutuhkan kadar insulin lebih banyak untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. Kompensasi hiperinsulinemia merupakan keadaan dimana sekresi insulin masih dapat mempertahankan kadar glukosa darah normal meskipun terjadi resistensi insulin. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah skelet dan hepar. Pembesaran depot lemak visceral yang aktif secara lipolitik akan meningkatkan keluaran asam lemak bebas ke sirkulasi porta dan menurunkan pengikatan dan ekstraksi insulin di hati, sehingga menyebabkan hiperinsulinemia sistemik (Rahayu, 2011).

Jaringan adiposa visceral juga berfungsi sebagai organ endokrin yang mensekresi berbagai hormon dan sitokin (adipokin). Saat ini sudah diidentifikasi 48 substansi biologik yang diproduksi oleh sel lemak. Beberapa di antaranya memiliki peran penting dalam proses aterosklerosis antara lain adiponektin, leptin, TNF alfa, IL-6, angiotensinogen.

GLUT-4 yang dikenal sebagai *insulin sensitive glukose transporter* terutama diekspresikan di otot skelet dan jaringan lemak jika terdapat stimulasi insulin, GLUT-4 ditranslokasikan mendekati

membran sel dan mentranspor glukosa ke dalam sel. TNF alfa dan IL-6 akan mengganggu fosforilasi reseptor insulin sehingga akan mengganggu translokasi GLUT-4 ke membran sel yang menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan menyebabkan resistensi insulin (Rindiastuti, 2011).