

616.462
SUA
h e.1



LAPORAN
PENELITIAN KARYA AKHIR

HUBUNGAN KADAR KETONURIA DENGAN
KADAR DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2

OLEH :
MADE DWIJA SUARJANA

BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG

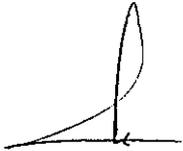
LAPORAN
PENELITIAN KARYA AKHIR

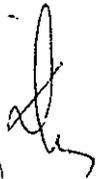
HUBUNGAN KADAR KETONURIA DENGAN
KADAR DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2

OLEH :

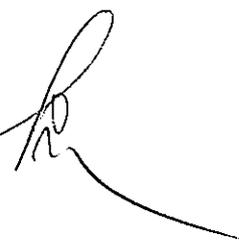
MADE DWIJA SUARJANA

DISETUJUI OLEH :

I. PEMBIMBING : DR. Dr. DARMONO, SpPD-KE 

II. KONSULTAN : PROF. DR. Dr. DJOKO MOELJANTO, SpPD-KE 

III. KETUA PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI SEMARANG
DR. Dr. DARMONO, SpPD-KE 

IV. KEPALA BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI SEMARANG
Dr. PRIJANTO POERJOTO, SpPD,DSJP 

BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa/Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas berkah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian ini. Laporan penelitian ini dibuat sebagai karya tulis akhir dalam rangka pendidikan spesialisasi Ilmu penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang. Judul karya tulis ini adalah :

HUBUNGAN KADAR KETONURIA DENGAN KADAR DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2.

Pada kesempatan ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih dan penghormatan yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
2. Bapak Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang.
3. Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD, DSJP. Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang, atas segala bimbingan, nasehat yang beliau berikan selama mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

4. Prof.DR.Dr.RRJ.Sri Djoko Moeljanto,SpPD-KE, Kepala Sub-bagian Endokrinologi-Metabolik Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang, sebagai konsultan penelitian atas segala bimbingan, nasehat dan pengarahan sehingga karya tulis ini menjadi sempurna.
5. DR.Dr.Darmono,SpPD-KE. Kepala Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang, selaku pembimbing dalam pelaksanaan penelitian atas segala bimbingan dan pengarahan selama penelitian berlangsung dan sampai karya tulis ini disyahkan dan diajukan dalam forum ilmiah.
6. Semua Guru Besar dan Staf pengajar di Bagian Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang yang membimbing dan membantu saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
7. Dr. Wahyu Rochadi,MSc. Staf Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang yang telah membantu saya dalam statistik sehingga penelitian ini dapat disajikan.
8. Semua Teman Sejawat Residen di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang, yang telah membantu dan bekerja sama dengan baik selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu penyakit Dalam.
9. Semua staf Paramedis, staf Administrasi, Karyawan/Karyawati di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro - RSUP Dokter Kariadi Semarang, yang

telah banyak membantu dan bekerja sama dengan saya selama mengikuti pendidikan spesialis di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

10. Kepada Ayah, Ibu, istriku Komang Suryastini SE, dan anakku Gede Arya Kresna Mahayana, atas segala pengorbanan, pengertian, dorongan semangat untuk menyelesaikan pendidikan dokter spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Akhirnya saya menyadari bahwa karya tulis ini masih banyak kekurangan untuk itu saya mengharapkan sumbangan saran dari para guru serta pembaca lainnya serta tidak lupa pula saya mohon maaf yang sebesar-besarnya bila dalam menempuh pendidikan, maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal yang tidak berkenan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa/Ida Sang Hyang Widhi Wasa selalu melimpahkan berkat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Semarang, September 1999

Dr. Made Dwija Suarjana

DAFTAR ISI

| | |
|---|-----|
| LEMBARAN JUDUL | |
| LEMBARAN PENGESAHAN | |
| KATA PENGANTAR | i |
| DAFTAR ISI | iv |
| DAFTAR TABEL, GAMBAR, GRAFIK | vii |
| BAB I | |
| PENDAHULUAN | 1 |
| I.1 | |
| LATAR BELAKANG PENELITIAN | 1 |
| I.2 | |
| MAANFAAT PEMELITIAN | 2 |
| I.3 | |
| PERUMUSAN MASALAH | 2 |
| BAB II | |
| TINJAUAN PUSTAKA | |
| II.1 | |
| DEFINISI | 4 |
| II.2 | |
| PATOLOGISIOLOGI DISLIPIDEMIA | 4 |
| II.3 | |
| DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS | |
| TIPE 2 | 8 |
| II.3.A. | |
| HIPERTRIGLISERIDEMIA PADA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 9 |
| II.3.B. | |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN PADA DIABETES MELITUS | |
| TIPE 2 | 12 |
| II.3.C. | |
| HIGH DENSITY LIPOPROTEIN PADA DIABETES MELITUS | |
| TIPE 2 | 13 |
| II.3.D. | |
| LIPOPROTEIN (a) PADA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 14 |
| II.4 | |
| KETOGENESIS | 15 |
| KERANGKA TEORI | 18 |
| II.5 | |
| SKRENING DAN DIAGNOSIS DISLIPIDEMIA | 19 |
| II.6 | |
| KLASIFIKASI DISLIPIDEMIA | 21 |
| II.7 | |
| PEMERIKSAAN LABORATORIUM DISLIPIDEMIA | 21 |

| | | |
|----------------|--|----|
| II.8 | PEMERIKSAAN LABORATORIUM KETONURIA | 23 |
| II.9 | PEMANTAUAN LABORATORIUM KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI PADA PENDERITA DIABETES MELITUS | 24 |
| | KERANGKA KONSEP | 25 |
| BAB III | TUJUAN PENELITIAN | |
| III.1 | TUJUAN UMUM | 26 |
| III.2 | TUJUAN KHUSUS | 26 |
| III.3 | HIPOTESIS | 26 |
| BAB IV | METODOLOGI PENELITIAN | |
| IV.1 | RUANG LINGKUP PENELITIAN | 27 |
| IV.2 | RANCANGAN PENELITIAN | 27 |
| IV.3 | RESPONDEN PENELITIAN | 27 |
| IV.3.A | POPULASI PENELITIAN | 27 |
| IV.3.B | JUMLAH SAMPEL PENELITIAN | 27 |
| IV.3.C | KRITERIA INKLUSI | 28 |
| IV.3.D | KRITERIA EKSKLUSI | 28 |
| IV.4 | VARIABEL DAN OPERASIONALISASI VARIABEL | |
| IV.4.A | VARIABEL PENELITIAN | 28 |
| IV.4.B | DEFINISI OPERASIONAL | 29 |
| IV.5 | PENGUKURAN DAN INSTRUMENTASI | 30 |
| IV.6 | PENGUMPULAN DATA | 32 |
| | ALUR PENELITIAN | 33 |
| IV.7 | ANALISA DATA | 33 |
| BAB V | HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS | |
| V.1 | KARATERISTIK PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 34 |
| V.1.A | JENIS KELAMIN | 34 |
| V.1.B | UMUR DAN LAMA MENDERITA DIABETES MELITUS | 35 |
| V.1.C | ANTRHROPOMETRI PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 36 |

| | | |
|-------|--|----|
| V.2 | PEMERIKSAAN TANDA VITAL PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 37 |
| V.2.A | TEKANAN DARAH | 37 |
| V.2.B | FREKUENSI NADI DAN SUHU TUBUH | 38 |
| V.3 | PEMERIKSAAN LABORATORIUM KIMIA DARAH | |
| V.3.A | KADAR GULA DARAH | 38 |
| V.3.B | KADAR FRAKSI LIPID | 39 |
| V.4 | PEMERIKSAAN LABORATORIUM URIN PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 40 |
| V.5 | HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN FRAKSI LIPID, KADAR GULA DARAH DAN KADAR HbA1c PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 | 41 |
| V.5.A | HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL TOTAL | 42 |
| V.5.B | HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN TRIGLISERIDA | 43 |
| V.5.C | HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL HDL | 44 |
| V.5.D | HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL LDL | 44 |
| V.5.E | HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KADAR GULA DARAH DAN HbA1c | 45 |
| V.6 | PENGARUH KARATERISTIK, ANTHROPOMETRI, TANDA VITAL DAN FRAKSI LIPID TERHADAP KETONURIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DISLIPIDEMIA | 46 |
| VI | PEMBAHASAN | 50 |
| VII | KESIMPULAN DAN SARAN | |
| VII.1 | KESIMPULAN | 53 |
| VII.2 | SARAN | 53 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 54 |
| | LAMPIRAN : | |
| | LAMPIRAN DATA HASIL PENELITIAN | |
| | LAMPIRAN FORMULIR HASIL PENELITIAN | |

DAFTAR TABEL

| | | |
|----------|---|----|
| TABEL 1 | : KESETARAAN ANTARA KADAR KOLESTEROL TOTAL DAN LDL | 20 |
| TABEL 2 | : PEDOMAN KLINIK UNTUK MENGHUBUNGAN PROFIL LIPID DENGAN RISIKO TERJADINYA PJK | 20 |
| TABEL 3 | : KEADAAN DAN FAKTOR YANG MENGUBAH KADAR KOLESTEROL HDL | 23 |
| TABEL 4 | : DISTRIBUSI JENIS KELANIN PENDERITA DM TIPE 2 MENURUT TINGKAT DISLIPIDEMIA | 34 |
| TABEL 5 | : UMUR DAN ANTHROPOMETRI PADA PENDERITA DM TIPE 2 | 37 |
| TABEL 6 | : PEMERIKSAAN TANDA VITAL PENDERITA DM TIPE 2 | 38 |
| TABEL 7 | : PEMERIKSAAN KADAR GULA DARAH DAN FRAKSI LIPID PADA PENDERITA DM TIPE 2 | 40 |
| TABEL 8 | : PEMERIKSAAN URIN PADA PENDERITA DM TIPE 2 | 41 |
| TABEL 9 | : KORELASI BENDA KETON DENGAN FRAKSI LIPID, GULA DARAH DAN HbA1c PADA PENDERITA DM TIPE 2 DENGAN DISLIPIDEMIA | 42 |
| TABEL 10 | : HASIL UJI MULTIPLE REGRESI BENDA KETON SEBAGAI VARIABEL DEPENDENT | 48 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| GAMBAR 1 : GAMBAR SKEMATIS JALUR EKSOGEN DAN ENDOGEN DIMANA HATI TERLIBAT DALAM DUA JALUR PENGANGKUTAN TG & CH TUBUH | 8 |
| GAMBAR 2 : TERJADINYA HIPERTG DENGAN KADAR GULA DARAH RELATIF CUKUP BAIK | 11 |
| GAMBAR 3 : TERJADINYA HIPERTG DENGAN KADAR GULA DARAH TIDAK TERKONTROL | 11 |

DAFTAR GRAFIK

| | |
|--|----|
| GRAFIK 1 : HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL TOTAL | 43 |
| GRAFIK 2 : HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN TRIGLISERIDA | 43 |
| GRAFIK 3 : HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL HDL | 44 |
| GRAFIK 4 : HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL LDL | 45 |
| GRAFIK 5 : HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KADAR GULA DARAH I | 46 |
| GRAFIK 6 : HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KADAR GULA DARAH II | 46 |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Diabetes Melitus (DM) dan dislipidemia keduanya adalah faktor risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK) disamping faktor-faktor risiko lain yang dapat dicegah seperti hipertensi, kegemukan dan kebiasaan merokok. Selain itu dislipidemia juga sering dijumpai sebagai akibat dari DMnya sendiri (1).

Kedudukan lipid dalam sistem kardiovaskuler memang penting, kolesterol dan fosfolipid adalah komponen vital membran sel, sedangkan trigliserida (TG) merupakan sarana transport asam lemak dari hepar dan usus ke miokard (untuk energi) dan endotel (sebagai substrat sintesis prostaglandin) (2).

Data epidemiologik menunjukkan dengan jelas bahwa insiden penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer serta penyakit serebrovaskuler lebih tinggi pada kelompok diabetes dibandingkan dengan bukan diabetes (3).

Dislipidemia pada DM, di Negara Barat cukup sering ditemukan meliputi 20-60 % dari populasi penderita diabetes (4). WHO Multi Nasional Study mendapatkan prevalensi hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia yang cukup tinggi di beberapa negara (5), didapatkan prevalensi dislipidemia pada penderita diabetes dua kali lebih tinggi dari populasi non diabetes. Farmingham study (6) mendapatkan hipertrigliseridemia dan penurunan kolesterol HDL (high density lipoprotein) dua kali lebih sering didapatkan pada diabetes. Dan ditemukan juga bahwa

UPT-PODIAS 1975

20 % penderita DM laki-laki dan 25 % pada wanita mempunyai kadar kolesterol HDL sangat rendah (< 31 mg/dl pada laki-laki dan < 41 mg/dl pada wanita).

Dari beberapa penelitian di Indonesia yang berhasil dikumpulkan sampai sekarang kekerapan dislipidemia pada DM memang cukup tinggi yaitu berupa hipertrigliseridemia 30-40 % dan hiperkolesterolemia sekitar 20-30 % (7). Menurut Tjokroprawiro prevalensi dislipidemia dijumpai 67 % dari populasi penderita DM tipe 2 (8).

Stern dkk, mendapatkan peningkatan kadar LDL pada 43,5 % dari 460 penderita diabetes, sedangkan pada 4666 orang non diabetes hanya 23,1 % saja (9).

Pemantauan kontrol diabetik dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain dengan perubahan berat badan, tes air kemih, tes keton dalam air kemih, kadar glukosa darah, kadar HbA1c dan kadar lipid darah. Pemeriksaan adanya keton dalam air kemih merupakan tanda adanya pembongkaran jaringan lemak dalam tubuh. Pemecahan lemak akan menghasilkan benda-benda keton yang bisa dideteksi dalam air kemin (10).

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Apakah pada penderita DM tipe 2 yang mengalami dislipidemia kadar keton urinnya lebih tinggi dibandingkan dengan penderita DM tipe 2 dengan kadar lipidnya normal.

I.3. MANFAAT PENELITIAN

Pada dasarnya suatu penelitian tidak dapat memecahkan semua masalah yang ada, akan tetapi selalu diupayakan untuk

mempersempit kesenjangan antara kenyataan. Penelitian ini tidak tertutup dari keterbatasan, tetapi masih diharapkan dapat memberikan manfaat baik dalam bidang ilmu maupun bidang praktis.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai nilai ketonuria pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia, sehingga dapat dicegah kemungkinan terjadinya ketoasidosis diabetik sedini mungkin bila penderita DM tipe 2 disertai dengan dislipidemia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DEFINISI

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai oleh kenaikan (peningkatan dan penurunan) fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (CH), kenaikan kadar trigliserida (TG) dan kenaikan kadar kolesterol LDL (low density lipoprotein) serta penurunan kadar kolesterol HDL (high density lipoprotein) (1).

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan yang bersifat kronik yang ditandai oleh gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yang ditandai oleh komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler, dan telah diketahui bahwa DM berkaitan dengan faktor genetik dengan gejala klinik yang paling utama adalah intoleransi glukosa (11).

Ketonuria adalah adanya zat-zat keton atau benda-benda keton dalam urine yakni aseton, asam asetoasetat dan asam beta-hidroksi butirrat (12).

II.2. PATOFISIOLOGI DISLIPIDEMIA

Hiperlipidemia adalah satu kelainan dimana terjadi peningkatan kadar satu atau lebih lipid atau lipoprotein plasma. Oleh karena abnormalitas dapat juga disebabkan karena rendahnya kadar lipid tertentu, maka istilah yang dianjurkan adalah dislipidemia. Dislipoproteinemia dapat juga dilihat dari terganggunya transport akibat meningkatnya sintesis atau

lambannya degradasi. Secara klinis ditemukan kadar kolesterol, trigliserid, HDL dan LDL baik sendiri atau kombinasi (13).

Lipoprotein (LP) merupakan partikel yang terdiri dari molekul lipid serta protein, lebih kecil dari eritrosit. Bagian utama lipid adalah kolesterol (CH), trigliserid dan fosfolipid (FL). Inti partikel yang terdiri dari TG dan ester kolesterol (ECH), bersifat hidrofobik (tidak larut dalam lingkungan air) juga disebut sebagai "non polar lipids", sedangkan lapisan permukaan yang terdiri dari FL dan CH bebas yang bersifat "amfiparik" (larut baik dalam air maupun lipid). Fosfolipid ini menstabilkan partikel lipoprotein sehingga tetap larut dalam plasma. Disamping ini ada juga seperangkat protein dilapisan permukaan disebut apoprotein (Apo, apolipoprotein). Apolipoprotein ini berperan besar dalam proses transport maupun metabolisme lipoprotein (14).

Fungsi khusus apolipoprotein ini ialah sebagai "ligand" untuk mengikat reseptor, mengaktifkan enzim, menghambat enzim atau memindahkan ECH (15). Secara garis besar apolipoprotein mengarahkan LP ke tempat metabolismenya, dengan cara mengikatkan LP pada enzim khusus dan mengangkut protein pada membran sel (16).

Lipoprotein mengandung bahan yang penting untuk energi, bahan baku membran sel, bahan baku hormon steroid, sehingga perlu disampaikan pada organ atau jaringan yang membutuhkannya. Disamping menyalurkan bahan-bahan diatas, ternyata juga berperan dalam pengambilan bahan yang berlebihan dari perifer, sehingga tidak terjadi penumpukan yang dapat berakibat mudah terjadinya aterosklerosis (17).

Fungsi utama lipoprotein ialah menyampaikan bahan serta

energi yang dibutuhkan sel. TG dibawa dari sumbernya ke tempat penyimpanan serta penggunaannya, kolesterol dikirim ke semua sel tubuh sebagai bahan pembuat membran sel, sebagai pembuat empedu, dalam proses steroidogenesis dan sebagai bahan vitamin D di kulit. Fungsi tersebut diselenggarakan lewat jalur metabolisme lipoprotein eksogen dan jalur metabolisme endogen serta metabolisme HDL (17,18).

Jalur eksogen. Lipoprotein aktif dalam mengangkut lemak yang berasal dari makanan, terdiri tidak kurang dari 100 gram TG dan 1 gram CH sehari. Di dalam sel usus, TG dan CH dikemas dalam partikel lipoprotein besar disebut chylomicron (CM). CM ini disalurkan lewat saluran limfe intestinal masuk sirkulasi yang membawanya ke kapiler jaringan lemak dan otot, dan disitulah melekat pada dinding kapiler. Sementara dipermukaan tersebut CM terpapar pada enzim "lipoprotein lipase" (LPL). Apo C-II yang merupakan bagian CM ini mengaktifkan lipase, sehingga TG dan monogliserid dibebaskan. Asam lemak (AL) akan masuk diantara sel endotel dan masuk ke sel otot atau adiposit. AL ini akan mengalami esterifikasi menjadi TG atau dioksidasikan.

CM yang telah lebih miskin TG dan diperkaya dengan ECH ini akan lepas dari dinding kapiler dan masuk sirkulasi kembali. Partikel ini melakukan tukar menukar apoprotein dengan LP lain, sehingga hasil akhirnya terjadi perubahan dari CM menjadi "Chylomicron remnant" (CM-R) yang kaya ECH dan apo B-48 serta apo-E. CM-R ini menuju hepar dan ditangkap dengan mudahnya karena ada reseptor CM-R di permukaan selnya. Dapat disimpulkan jalur eksogen ini mengangkut TG asal makanan ke jaringan lemak dan kolesterol ke hati. Sebagian CH yang masuk ke hati diubah menjadi empedu, dikeluarkan ke usus sebagai detergen dan mengaktifkan absorpsi

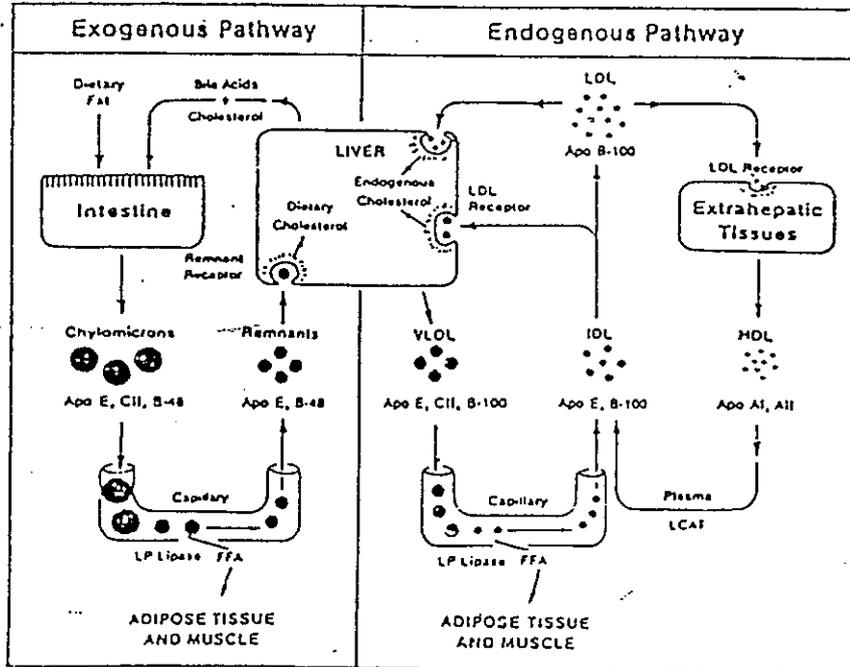
lemak. Sebagian CH juga keluar di usus tanpa mengalami perubahan menjadi asam lemak (17).

Jalur endogen. Hati merubah karbohidrat menjadi asam lemak, diesterkan dengan gliserol membentuk TG, dan dikeluarkan dalam darah sebagai inti VLDL (very low density lipoprotein). VLDL mengandung apo B-100, yang diangkut ke kapiler terpapar pada LPL sebagaimana yang terjadi pada CM. Inti TG akan dihidrolisis dan AL bebas ini digunakan dalam sintesis TG di jaringan lemak. Sisanya sebagai VLDL remnant (VLDL-R) disebut IDL (intermediate density lipoprotein). Sebagian IDL ditangkap sel hepar karena terikat pada reseptor LDL (LDL-Rec) yang berbeda dengan reseptor CM-R. Sisa IDL di plasma mengalami transformasi sehingga hampir seluruh TG nya hilang. Dalam pada itu semua apoprotein lepas, kecuali apo B-100, dan partikel menjadi LDL yang kaya CH dimana intinya hampir semuanya terdiri dari ECH. Sebagian besar IDL tidak ditangkap sel hati, sehingga sebagian besar akan berubah menjadi LDL (17).

Metabolisme HDL yang disintesis di hati dan usus disekresikan sebagai lapis ganda apo-AI, apo-AII dan phospholipid. HDL menerima kolesterol dari dua sumber yaitu dari kolesterol yang ditimbun di permukaan LP karena proses metabolismenya dan kolesterol asal jaringan yang berlebihan (17,19)

Sebagaimana diketahui masuknya serta diikatnya lipoprotein ke sel hati maupun sel lain sebagian besar (65-80%) lewat reseptor sedangkan sebagian lagi lewat jalur non reseptor. Reseptor di jaringan ini mempunyai spesifisitas mengikat apoprotein tertentu. Dengan demikian hanya lipoprotein dengan apo tertentu sajalah yang dapat menggunakan fasilitas reseptor

ini (18).



Gambar 1 : Gambar skematis jalur eksogen dan endogen, dimana hati terlihat dalam dua jalur pengangkutan TG dan CH tubuh (Brown dan Goldstein 1994 : 2059).

Dalam mengangkut lipoprotein ini terlibat berbagai enzim yang penting, misalnya LPL (lipoprotein lipase), HTGL (hepatic triglyceride lipase), LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) dan CETP (cholesterol ester transfer protein).

II.3. DISLIPIDEMIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Secara definisi DM tipe 2 diartikan oleh masih tersedianya insulin untuk mencegah terjadinya ketoasidosis. Dalam kontek lain terlihat ciri lain yaitu adanya resistensi insulin ini

dapat terjadi jauh sebelum terlihatnya hiperglikemia puasa pada seseorang. Manifestasinya malahan sebagai sekresi insulin yang diperhebat sebagai respon terhadap beban glukosa (18).

Kadar dan metabolisme lipoprotein plasma pada DM dipengaruhi oleh faktor spesifik keadaan diabetes, misalnya tipe DM, kontrol glikemik, resistensi insulin, kecepatan angkut asam lemak bebas (ALB), nefropati, tipe dan metode pengobatan. Hal lain juga dipengaruhi dimana insulin mempunyai peranan pada rangkaian metabolisme VLDL, IDL, LDL dan HDL dan faktor yang mempengaruhi lipid dan lipoprotein serum pada populasi umum juga berperan dalam DM (21).

Pada DM tipe 2 banyak yang menunjukkan : (a). kadar insulin plasma puasa dan post prandial umumnya tinggi, pada sebagian kasus lain normal atau rendah. (b). kegagalan respon jaringan terhadap insulin ini akan terlihat sebagai meningkatnya mobilisasi asam lemak bebas (ALB) dari jaringan lemak (20).

Dislipidemia sering pada DM tipe 2 adalah peningkatan TG atau VLDL - trigliserida dan penurunan kadar kolesterol HDL. Pada penderita DM tipe 2 tidak jelas tampak peningkatan kadar kolesterol total dan kolesterol LDL (22).

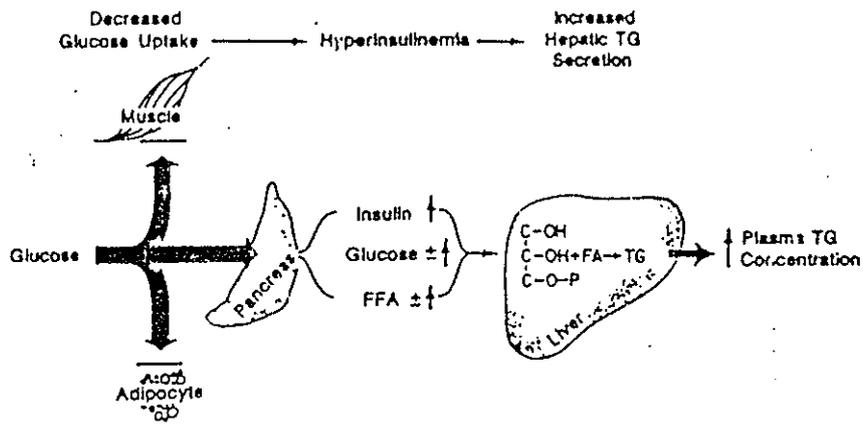
II.3.A. HIPERTRIGLISERIDEMIA PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Hipertrigliseridemia yang berasal dari kolimikron dan VLDL adalah yang paling sering ditemukan. Ada kolerasi terbalik antara VLDL dengan "up take" glukosa, juga antara kadar VLDL dengan sensitifitas terhadap insulin (makin resisten terhadap insulin) makin tinggi kadar VLDL. Makin tinggi kadar gula darah makin tinggi kadar TG. Hiperinsulinemia pada DM tipe 2 menyebabkan sintesis dan sekresi VLDL-TG meningkat (23).

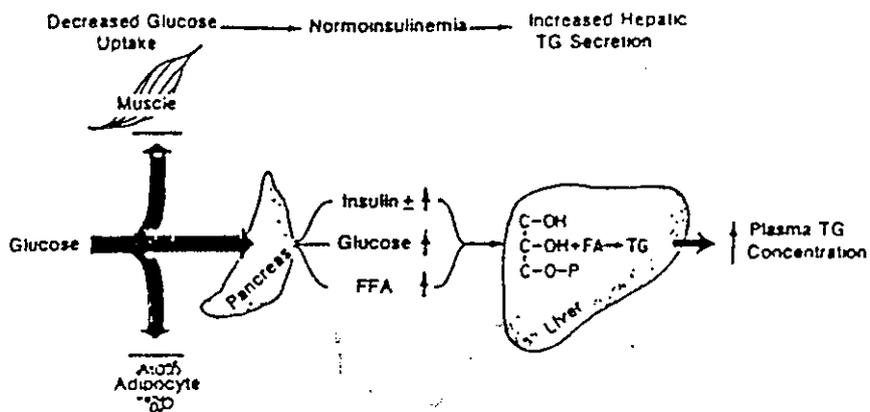
Lemak tubuh yang berlebihan merupakan faktor penting dalam meningkatkan produksi VLDL-apo B. Terjadi "enrichment" VLDL dengan apo-C, khususnya apo C-II, yang bersifat menghambat LPL dan menghambat "up take" VLDL remment oleh hepar. Meningkatnya VLDL yang miskin apo-B dan diperkaya dengan TG akan memberikan perubahan struktural (19). Umumnya pada DM bentuknya besar dan mengandung banyak TG, tetapi ternyata pada DM tipe 2, VLDL yang lebih kecil yang relatif banyak mengandung kolesterol juga menumpuk (7).

Schade dkk, menemukan pada DM tipe 2, kadar gula darah, insulin dan asam lemak bebas lebih tinggi dari orang normal, disamping itu juga dia mendapatkan bahwa pada DM tipe 2 kadar TG dan sekresi TG-VLDL lebih tinggi dari orang normal. Ini membuktikan bahwa peningkatan kadar TG disebabkan oleh karena bertambahnya produksi, bukan karena berkurangnya katabolisme (25).

Reavan, mengemukakan suatu hipotesis bagaimana terjadinya peningkatan TG. Pada gambar 2 memperlihatkan terjadinya hiperTG pada penderita DM tipe 2 yang kadar gula darahnya cukup baik (gula darah puasa < 140 mg/dl). Tampak bahwa pada penderita tersebut, untuk mencapai kadar gula darah yang cukup baik, diperlukan kadar insulin yang tinggi karena adanya resistensi insulin (decreased glucose uptake). Insulin yang berlebihan ini meningkatkan pengesteran ALB menjadi TG hingga timbul hipertrigliseridemia (25).



Gambar 2 : Terjadinya hiperTG dengan kadar gula darah relatif cukup baik (dikutip dari Reavan GM. Abnormal lipid metabolism, 1989 : 117).



Gambar 3 : Terjadinya hiperTG dengan kadar gula darah tidak terkontrol (dikutip dari Reavan GM. Abnormal lipid metabolism, 1989 : 120).

Pada gambar 3 diatas memperlihatkan terjadinya hiperTG pada penderita DM tipe 2 yang kadar gula darahnya tidak terkontrol (kadar gula darah puasa > 140 mg/dl). Disini tampak bahwa hiperinsulinemia yang biasa terdapat pada DM tipe 2 tidak bisa dipertahankan lagi, karena sel beta sudah lelah, sehingga kadar insulin turun mendekati normal, dengan akibat kadar glukosa akan meningkat. Akibat lain pada kelelahan sel beta adalah meningkatnya kadar ALB. Glukosa dan ALB yang berlimpah itu di dalam hati akan membentuk TG dan masuk sirkulasi, sehingga timbul hiperTG.

II.3.B. LOW DENSITY LIPOPROTEIN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Pada kasus DM tipe 2 biasanya ditemukan kadar LDL dan Apo-B yang normal. Malahan meskipun disertai hiperTG sedang maupun berat. LDL masih dalam batas normal rendah. Keadaan ini kiranya menggambarkan imbalanced dua proses fisiologik, yaitu : VLDL yang diubah menjadi LDL berkurang sedangkan LDL yang terbentuk lambat pembuangannya (7).

Dengan pemeriksaan lebih lanjut LDL itu dapat diuraikan lagi menjadi sub fraksi atau partikel yang lebih kecil. Dengan demikian LDL dapat dibedakan menjadi dua fenotipe A yang terdiri dari partikel LDL1 dan LDL2 (Sf 6-12) yang besar dan fenotipe B yang terdiri dari partikel LDL3 (Sf 3-6) yang kecil dan padat. Peranan LDL yang kecil dan padat makin banyak diteliti dan sangat aterogenik. Hal ini disebabkan karena LDL fenotipe B ini sangat kecil dan lebih mudah menembus endotel dan masuk ke dalam intima. Selain itu pada metabolismenya, LDL jenis ini mengalami peningkatan isi Trigliseridnya, karena kolesterol yang berasal dari HDL dengan bantuan enzim CETP (cholesterol ester transfer

protein) lebih banyak dikirim ke VLDL, sehingga komposisi lipid pada LDL menjadi lebih sedikit kolesterol dibanding TG. Keadaan ini menyebabkan ikatan LDL dengan reseptor LDL menjadi lebih longgar, hingga LDL itu akan lebih mudah mengalami berbagai perubahan seperti glikolisasi, oksidasi dan agregasi, hingga LDL berubah menjadi "modified" atau "oxidized" LDL yang dimetabolisasikan menjadi jalur "scavenger parthway", jalur metabolisme ini akan meyebabkan makrofag menjadi "foam cell" yang selanjutnya akan menjadi ateroma (26).

Meskipun tidak ada perubahan yang konsisten kadar LDL pada DM tipe 2, mungkin potensial terjadi gangguan pada metabolisme LDL dengan mempertimbangkan kemampuan aterogeniknya (21).

LDL pada DM tipe 2 tampaknya mengalami perubahan komposisi yang bisa menerangkan adanya gangguan katabolik. Terjadinya peningkatan kadar TG pada LDL. Juga pada LDL menunjukkan peningkatan ratio kolesterol terhadap Apo-B, yang menyatakan adanya partikel LDL besar. Beberapa peneliti telah membuktikan peningkatan kadar LDL plasma dimana pada penderita DM tipe 2 yang tidak terkontrol baik, menunjukkan sintesis LDL normal dan sedikit gangguan katabolisme LDL, mengakibatkan terjadi peninggian ringan kadar kolesterol LDL (21).

II.3.C. HIGH DENSITY LIPOPROTEIN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Yang khas pada DM tipe 2 adalah penurunan kadar kolesterol HDL terutama HDL2. Seperti diketahui HDL2 ini berperan dalam mencegah timbulnya aterosklerosis. Penurunan HDL ini adalah kelainan metabolisme lemak yang mendasar dan tidak dapat diperbaiki meskipun dengan pemberian insulin (4).

Adanya obesitas dan hiperTG menambah turunnya kadar kolesterol

HDL. Ada kolerasi terbalik antara kadar kolesterol HDL dengan kadar C-peptide atau kadar insulin artinya makin tinggi kadar C-peptide makin rendah kadar kolesterol HDL. Mekanisme terjadinya penurunan kadar kolesterol HDL ini masih belum jelas diketahui (7,24).

Reavan, membuat penelitian dengan memberi label radioaktif pada HDL dan Apo-I, yang hasilnya menunjukkan pada DM tipe 2 "turn over" HDL dan Apo-I meningkat hingga kadarnya dalam darah turun. Kenapa "turn over" ini meningkat belum dapat diterangkan (25).

II.3.D. LIPOPROTEIN (a) PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Lipoprotein (a) atau Lp(a) yang sebelumnya dianggap sebagai suatu varian dari lipoprotein. Sampai sekarang fungsi fisiologisnya masih belum jelas. Lp(a) bukan merupakan produk katabolisme VLDL seperti pada LDL. Lp(a) disintesis oleh hati dan langsung disekresikan kedalam plasma sebagai lipoprotein yang utuh (27).

Suatu lipoprotein yang menggabungkan molekul LDL dengan rantai peptide yang menyerupai plasminogen akhir-akhir ini banyak diteliti. Lipoprotein ini disebut lipoprotein (a) (Lp a). Tentang peran Lp (a) sebagai faktor risiko ini masih ada kontroversi tetapi umumnya disepakati bahwa Lp (a) merupakan faktor risiko PJK independent pada penderita dengan hiperCH (26)

Kadar Lp (a) pada DM tipe 2 tidak konsisten. Ada yang menemukan kadar Lp (a) tinggi pada DM yang tidak terkontrol dibandingkan dengan yang terkontrol. Tetapi ada juga yang tidak mendapatkan perbedaan kadar Lp (a), antara diabetes dan non diabetes (7,19).

II.4. KETOGENESIS

Dalam keadaan metabolisme tertentu yang berhubungan dengan kecepatan oksidasi asam lemak tinggi, hati menghasilkan sejumlah besar asetoasetat dan beta-hidroksi butirat yang dengan cara difusi masuk ke dalam darah. Asetoasetat terus menerus mengalami dekarboksilasi secara spontan untuk menghasilkan aseton. Tiga zat ini disebut sebagai benda-benda keton (keton-keton) (28,29).

Asam asetoasetat dan beta-hidroksi butirat keduanya merupakan asam yang kekuatannya sedang dan dibuffer bila terdapat dalam darah atau jaringan. Akan tetapi, ekskresinya yang terus menerus banyak membawa sejumlah kation buffer yang secara progresif menurunkan cadangan alkali dan menyebabkan ketonuria (30).

Aliran benda-benda keton dari hati ke jaringan ekstra hepatic dihasilkan dari mekanisme anzim yang aktif dalam hati untuk pembentukan benda-benda keton dikaitkan dengan aktivitas enzim yang sangat rendah yang bertanggung jawab untuk penggunaannya (28).

Beberapa hipotesis telah dikemukakan untuk mempertanggung jawabkan penyimpangan oksidasi asam lemak dari pembentukan karbondioksida (CO_2) ke ketogenesis. Secara teori, penurunan konsentrasi oksaloasetat, khususnya dalam mitokondria dapat menyebabkan gangguan siklus asam sitrat untuk mengolah asetil-KoA. Krebs, telah mengemukakan bahwa karena oksaloasetat juga terdapat pada jalan utama glukoneogenesis. Peningkatan dari glukoneogenesis yang dapat menurunkan kadar oksaloasetat mungkin merupakan sebab dari ketosis berat yang ditemukan pada diabetes (28,29).

Dalam pengaturan ketogenesis terdapat 3 langkah penting

dalam metabolisme asam lemak bebas (ALB) yang menentukan besarnya ketogenesis adalah sebagai berikut : (27)

1. Ketogenesis menyebabkan ketidak seimbangan antara pengesteran dan lipolisis dalam jaringan adiposa, dengan akibat pelepasan asam lemak bebas ke dalam sirkulasi. ALB adalah substrat utama untuk pembentukan benda keton dalam hati, dan oleh karena itu semua faktor metabolik atau endokrin yang menyangkut pelepasan ALB dan jaringan adiposa mempengaruhi ketogenesis.
2. Pada pemasukan ALB ke dalam hati, keseimbangan antara esterifikasi dan oksidasi ALB dipengaruhi oleh keadaan hormonal dan mungkin oleh persediaan gliserol 3-fosfat.
3. Bila jumlah ALB yang disuguhkan untuk oksidasi meningkat, lebih banyak membentuk benda-benda keton dan yang membentuk CO₂ berkurang. Benda-benda keton tidak dioksidasi cukup oleh hati, melainkan berdifusi ke dalam sirkulasi dari mana benda keton tersebut dieksresikan dan dioksidasikan oleh jaringan ekstra hepatic.

Proses lipogenesis berhubungan dengan perubahan glukosa dan zat-zat antara seperti piruvat dan asetil Ko-A menjadi lemak, yang menyusun proses anabolik siklus ini. Keadaan gizi adalah faktor utama yang mengatur kecepatan lipolisis. Lipolisis ditekan pada keadaan intake kalori yang kurang, pada diet tinggi lemak atau bila terdapat defisiensi insulin (31).

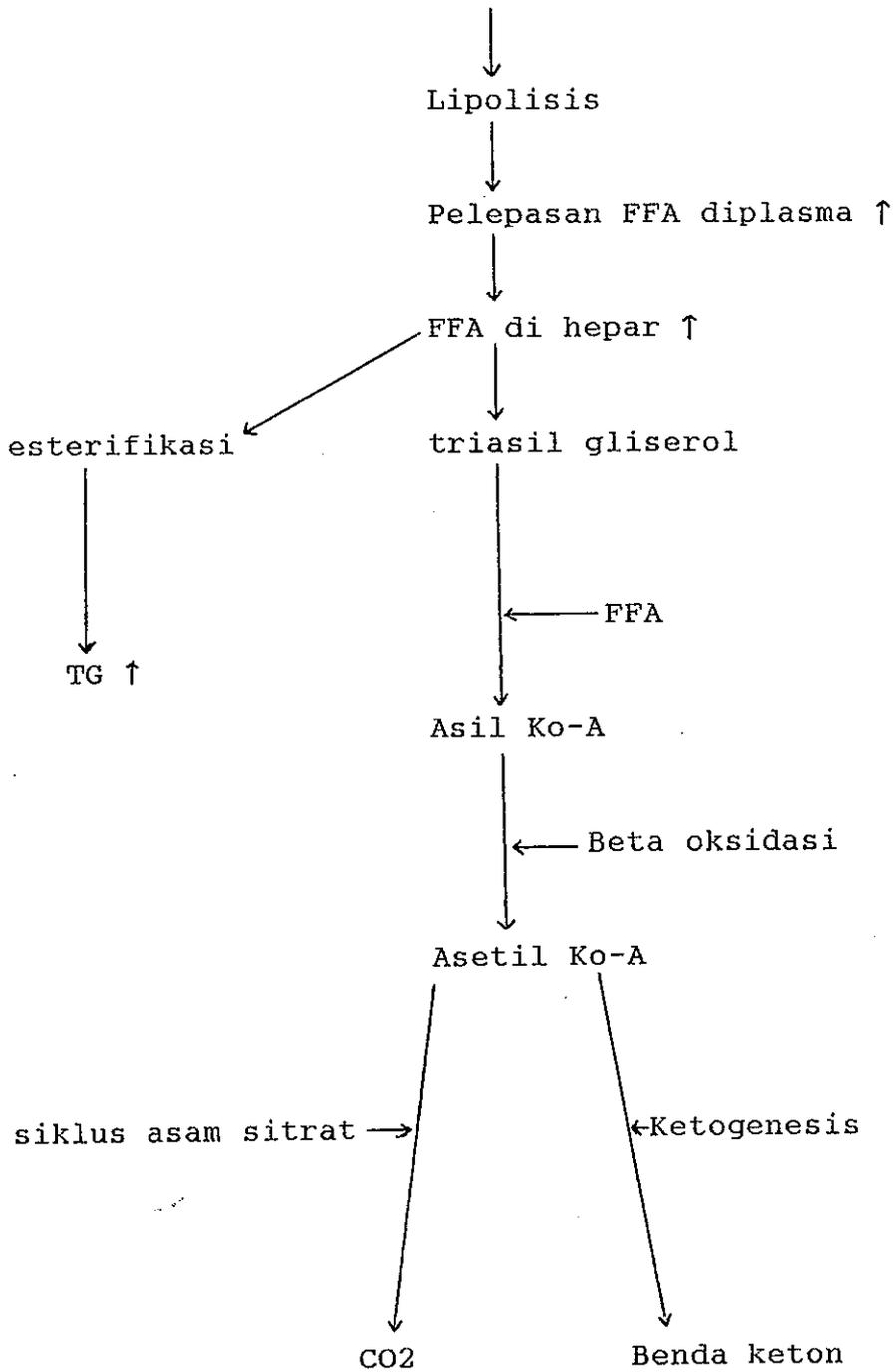
Insulin merangsang lipolisis dengan beberapa mekanisme dimana akan menaikkan transport glukosa ke dalam sel (misalnya pada jaringan adiposa) dan dengan demikian menaikkan persediaan piruvat dan gliserol 3-fosfat (30)

Defisiensi insulin menyebabkan bertambahnya kadar glukagon

dan perubahan ratio ini menimbulkan peningkatan lipolisis di jaringan lemak serta ketogenesis di hati. Lipolisis terjadi karena defisiensi insulin merangsang kegiatan lipase di jaringan lemak dengan akibat bertambahnya pasokan asam lemak bebas ke hati. Di dalam mitokondria hati enzim karnitin asil transferase I terangsang untuk mengubah asam lemak bebas ini menjadi benda keton, alih-alih pengoksidasianya menjadi CO₂ atau menimbunnya menjadi trigliserida. Proses ketosis ini menghasilkan asam beta hidroksi butirat dan asam asetoasetat, yang menyebabkan asidosis (ketosis) (32,33).

KERANGKA TEORI

DM TIPE 2 → Diit tinggi lemak + Defisiensi insulin



II.5. SKRINING DAN DIAGNOSIS DISLIPIDEMIA

Dislipidemia terdeteksi sebagai kenaikan kadar TG dan atau CH darah yang dikenal sebagai hiperlipidemi atau penurunan kadar kolesterol HDL. Isolated TG yang naik menunjukkan bahwa CM dan VLDL meningkat, sedangkan kenaikan tunggal CH menunjukkan kenaikan LDL. Ditemukan pula kombinasi kenaikan kadar TG dan CH. Nilai batas untuk satu populasi ditentukan nilai batas atas 5 - 10 % (90 sampai 95 persentil) (20).

Angka patokan kadar lipid yang memerlukan pengelolaan, perlu dikaitkan dengan kemungkinan terjadinya komplikasi kardiovaskuler. Angka rerata pada penduduk dapat saja lebih tinggi (seperti di Amerika Serikat dan Eropa Utara) atau lebih rendah dari angka batas tersebut (seperti di Indonesia atau negara-negara Timur Jauh). Dari berbagai penelitian jangka panjang di negara-negara Barat, yang dikaitkan dengan besarnya risiko untuk terjadinya PJK, dikenal patokan kadar kolesterol total sebagai berikut : (34)

- a. Kadar yang diinginkan dan diharapkan masih aman (desirable) adalah < 200 mg/dl
- b. Kadar yang sudah mulai meningkat dan harus diwaspadai untuk mulai dikendalikan (borderline high) adalah $200 - 239$ mg/dl
- c. Kadar yang tinggi dan berbahaya (high) adalah > 240 mg/dl.

Secara klinik digunakan kadar kolesterol total sebagai tolok ukur, walaupun berdasarkan patofisiologi, yang paling berperan sebagai faktor risiko adalah kolesterol LDL. Kadar kolesterol dapat juga menggambarkan kadar kolesterol LDL.

Tabel 1. Kesetaraan antara kadar kolesterol total dan LDL

| Kolesterol total | Kolesterol LDL |
|------------------|----------------|
| 240 mg/dl | 160 mg/dl |
| 200 mg/dl | 130 mg/dl |
| 155 mg/dl | 100 mg/dl |

Dikutip dari : Konsensus pengelolaan dislipidemia pada diabetes melitus di Indonesia, Perkeni, 1995 : 2

Dalam penggunaan klinik dipakai pedoman hubungan profil lipid dengan risiko timbulnya PJK seperti tampak pada tabel dibawah ini : (1)

Tabel 2 : Pedoman klinik untuk menghubungkan profil lipid dengan risiko terjadinya PJK.

| | Diinginkan mg/dl | Diwaspadai mg/dl | Berbahaya mg/dl |
|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Kolesterol total | < 200 | 200-239 | > 240 |
| Kolesterol LDL | | | |
| tanpa PJK | < 130 | 130-159 | > 160 |
| dengan PJK | < 100 | - | - |
| Kolesterol HDL | > 45 | 35-45 | < 35 |
| Trigliserida | | | |
| tanpa PJK | < 200 | 200-399 | > 400 |
| dengan PJK | < 150 | - | - |

Dikutip dari : Konsensus pengelolaan dislipidemia pada diabetes

melitus di Indonesia, Perkeni, 1995 : 3.

II.6. KLASIFIKASI DISLIPIDEMIA

Secara klinis dislipidemia diklasifikasikan menjadi :

1. Hiperkolesterolemia
2. Hipertrigliseridemia
3. Campuran hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia

Kolesterol HDL tidak ditampilkan dalam klasifikasi tersebut, tetapi pada pengelolaan dislipidemia pada penderita diabetes, kadar kolesterol HDL harus dipertimbangkan (1,34).

II.7. PEMERIKSAAN LABORATORIUM DISLIPIDEMIA

Pemeriksaan laboratorium memegang peranan yang sangat penting untuk menegakkan diagnosis dislipidemia. Untuk itu diperlukan prosedur baku mengenai pemeriksaan dan cara pelaporan yang sama di semua pusat penelitian, agar data yang didapat cukup akurat untuk dianalisa. Seyogyanya ada pusat pembakuan pemeriksaan lipid untuk mencapai tujuan termaksud (34).

Parameter yang diperiksa adalah kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida.

a. Persiapan

Sebaiknya penderita dalam keadaan metabolik stabil, tidak ada perubahan berat badan, kebiasaan merokok, minum kopi/alkohol dalam 2 minggu terakhir sebelum diperiksa, tidak ada sakit berat atau operasi besar dalam 2 bulan terakhir.

Tidak mendapat obat yang mempengaruhi kadar lipid dalam 2 minggu terakhir.

b. Pengambilan bahan pemeriksaan

Pengambilan sampel dilakukan setelah puasa 12-16 jam (penderita boleh minum air putih)

Sebelum sampel diambil penderita duduk selama 5 menit.

Pengambilan sampel dilakukan dengan melakukan bendungan vena seminimal mungkin.

Bahan yang diambil adalah serum.

c. Analisis

Analisis di laboratorium yang telah mengikuti program pementapan mutu, dengan koefisien variasi maksimum 5 % untuk ketelitian dan penyimpangan maksimum 5 % untuk ketepatan (accuracy).

Analisis kolesterol total dan trigliserida dilakukan dengan metode enzimatik.

Analisis kolesterol HDL dan Kolesterol LDL dilakukan dengan metode presipitasi dan enzimatik.

Kadar kolesterol LDL sebaiknya diukur secara langsung atau dapat juga dihitung menggunakan rumus Friedewald kalau kadar trigliserida < 400 mg/dl, sebagai berikut :

$$\text{Kol. LDL} = \text{Kol. total} - \text{Kol. HDL} - 1/5 \text{ Trigliserida.}$$

Ada beberapa keadaan dan faktor yang dapat mempengaruhi kadar fraksi lipid terutama kadar kolesterol HDL seperti terlihat pada tabel berikut ini :

Tabel 3 : Keadaan dan faktor yang mengubah kadar kolesterol HDL

| Menaikkan kolesterol HDL | | Menurunkan kolesterol HDL | |
|--|--|---|---|
| Obat-obatan | keadaan tertentu | Obat-obatan | keadaan tertentu |
| Estrogen Asam nikotinat Gemfibrosil Reduktase inhi bitor Fenitoin Karbamazepin Beta adrener gik agonis alfa adrener gik bloker | Kelamin wanita Olah raga Etanol Mengurangi BB Hiperalfa-LP | Androgen Progestin Beta adrener gik bloker Probukol Retinoid | Kelamin pria Diabetes tipe 1&2 Merokok Obesitas Uremia Diet tinggi lemak Diet tinggi Kh Hipertrigliseride mia |

Dikutip dari : Oberman A. Principles and management of lipid disorders, 1992.

II.8. PEMERIKSAAN LABORATORIUM KETONURIA

Pemeriksaan urin tidak hanya dapat memberikan fakta-fakta tentang ginjal atau saluran urin, tetapi juga mengenai faal berbagai organ tubuh.

Dewasa ini banyak laboratorium telah mengerjakan urinalisa dengan menggunakan "reagent test strips" sehingga disamping pemeriksaan pH, protein, reduksi, beberapa pemeriksaan yang dengan metode konvensional tergolong pemeriksaan khusus, dengan metode mutahir ini sekaligus termasuk dalam pemeriksaan urin rutin. Macam pemeriksaan urin tersebut yang terdeteksi dengan "reagent test strips" antara lain : keton, bilirubin, urobilirubin, nitrit, sel darah merah dan sel darah putih (12).

Pemeriksaan benda keton dapat dikerjakan dengan "reagent test strips" dan metode konvensional. Zat-zat keton atau benda keton dalam urin ialah aseton, asam asetoasetat dan asam beta

hidroksi butirat. Karena aseton yaitu zat yang terpenting diantara benda-benda keton bersifat mudah menguap, maka urin yang diperiksa harus segar, kalau urin dibiarkan lama maka asam asetoasetat berubah menjadi aseton, begitu pula asam beta hidroksi butirat yang lebih dahulu menjadi asam asetoasetat, sehingga zat-zat itu juga menghilang dari urin (12,35).

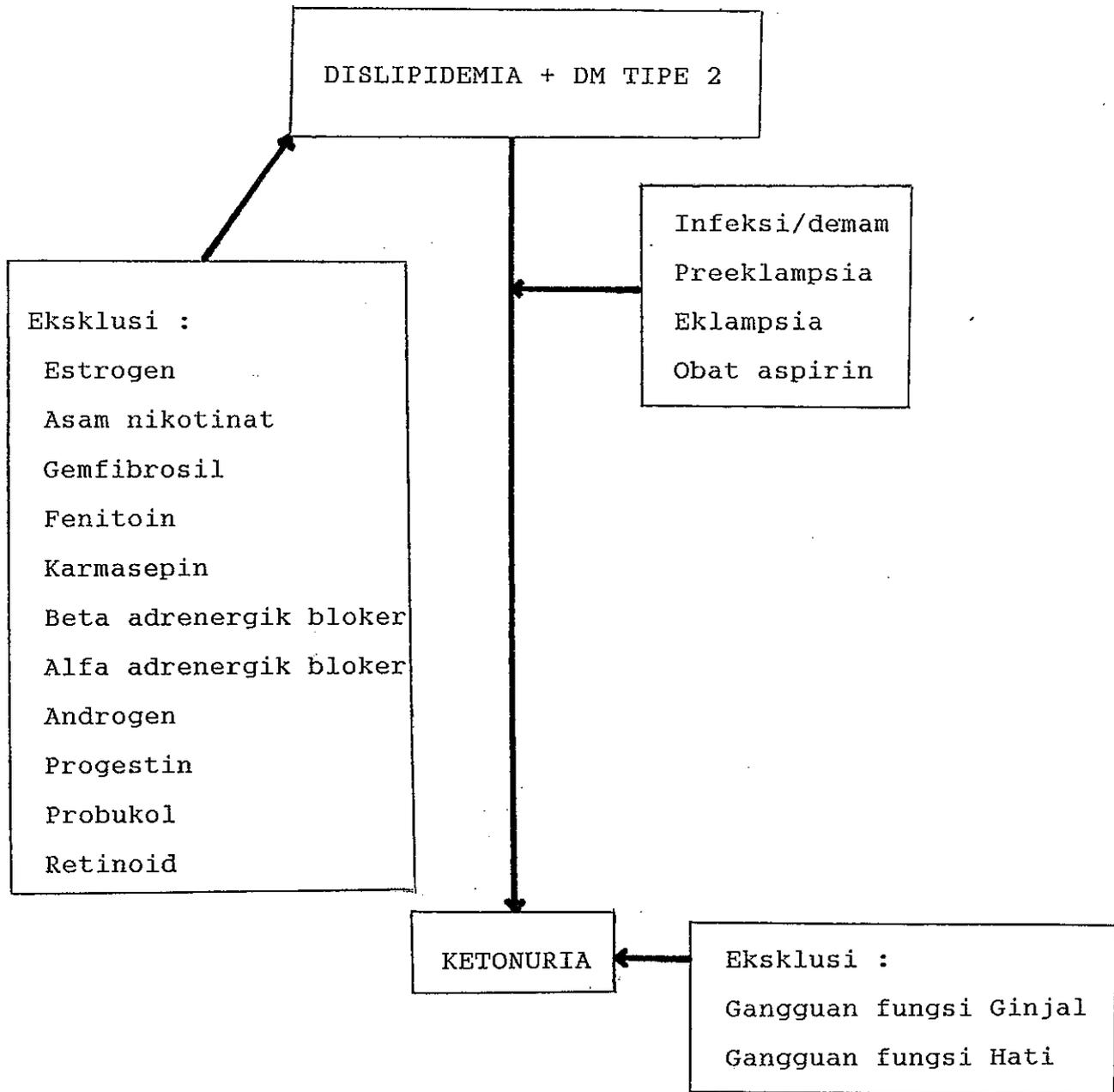
II.9. PEMANTAUAN LABORATORIUM KADAR HEMOGLOBIN TERGLIKOSILASI (HbA1c) PADA PENDERITA DIABETES

Tujuan pengobatan atau pengelolaan penderita DM adalah untuk menjaga agar kadar glukosa darahnya senormal mungkin, untuk menghindari terjadinya komplikasi vaskuler tanpa menimbulkan komplikasi hipoglikemia. Pemeriksaan kadar glukosa darah hanya menunjukkan kadarnya sewaktu diperiksa saja, maka diperlukan pemeriksaan yang dapat memantau kadar glukosa rata-rata selama beberapa waktu. Pemeriksaan itu adalah kadar hemoglobin terglukosilasi (HbA1c) (36).

HbA1c memberikan gambaran kadar glukosa rata-rata selama 100-120 hari (2-3 bulan) sebelumnya, sehingga dapat dipakai sebagai pemantauan kontrol diabetik (37).

HbA1c digunakan sebagai metode pemantauan yang sangat akurat, sesuai dengan usia sel darah merah. Kadar HbA1c normal berkisar 4-6 % karena itu pada pemantauan diharapkan agar kadar HbA1c berkisar sekitar 6 %. Pemeriksaan glukosa puasa dan 2 jam post prandial, bersama-sama dengan HbA1c akan membantu penderita DM meningkatkan kedisiplinan dan memberikan gambaran yang jelas tentang mutu pengelolaannya, sehingga komplikasi DM baik yang akut maupun yang kronik dapat dihindari (38).

KERANGKA KONSEP



BAB III

TUJUAN PENELITIAN

III.1. TUJUAN UMUM

Tujuan umum penelitian untuk mengetahui adanya hubungan antara ketonuria dengan dislipidemia pada penderita diabetes melitus tipe 2.

III.2. TUJUAN KHUSUS

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

- III.2.a. Untuk mengetahui adanya keterkaitan antara fraksi lipid diantaranya kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL dengan kadar ketonuria.
- b. Untuk mengetahui adanya keterkaitan antara kadar gula darah puasa dan gula darah post prandial dengan kadar ketonuria.
- c. Untuk mengetahui adanya keterkaitan antara kadar HbA1c dengan kadar ketonuria.

III.3. HIPOTESIS

Kenaikkan kadar kolesterol total, trigliserida dan kolesterol LDL dan penurunan kolesterol HDL berkorelasi positif dengan kadar ketonuria pada penderita diabetes melitus tipe 2.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang di Unit Rawat Jalan (URJ).

Waktu penelitian mulai bulan Januari - September 1999 atau jumlah sampel minimal telah tercapai.

IV.2. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang ("cross Sectional").

IV.3. RESPONDEN PENELITIAN

IV.3.A. POPULASI PENELITIAN

Populasi penelitian adalah penderita Diabetes Melitus tipe 2 dengan dislipidemia di Unit Rawat Jalan Bagian Ilmu Penyakit Dalam - Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang.

IV.3.B. JUMLAH SAMPEL PENELITIAN

Jumlah sampel yang akan diikutkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 85 orang, sesuai dengan rumus Lemeshow :

$$n = \frac{(Z^2 \cdot 1-a/2) \cdot P \cdot Q}{d^2} = 84,94$$

P = Prevalensi proporsi berdasarkan kepustakaan 67 %

$$Q = 1 - P = 0,33$$

$$Z^2_{1-\alpha/2} = 1,96 \text{ (derajat kepercayaan 95 \%)}$$

$$d = \text{kekuatan penelitian} = 0,10.$$

IV.3.C. KRITERIA INKLUSI

- * Bersedia sebagai sampel penelitian
- * penderita laki-laki dan perempuan dewasa usia > 35 tahun.
- * Penderita Diabetes melitus tipe 2 (sesuai dengan kriteria).
- * Lama menderita DM tidak lebih dari 10 tahun.

IV.3.D. KRITERIA EKSKLUSI

- * Tidak bersedia menjadi sampel penelitian
- * Penderita DM tipe 2 dengan infeksi/demam (suhu > 37,5 C aksila), eklampsia atau preeklampsia, gagal ginjal akut atau gagal ginjal kronik, gangguan fungsi hepar.
- * Penderita DM tipe 2 tidak dengan pemakaian aspirin, estrogen, asam nikotinat, gemfibrosil, fenitoin, karbamazepin, beta adrenergik bloker, alfa adrenergik bloker, androgen, progesterin, probukol, retinoid.

IV.4. VARIABEL DAN OPERASIONALISASI VARIABEL

IV.4.A. VARIABEL PENELITIAN

- Variabel umum penderita
 - Umur
 - Jenis kelamin
 - Lama menderita diabetes melitus
 - Berat badan (dalam kilogram)

Tinggi badan (dalam centimeter)

- Kadar kolesterol total

Kadar trigliserida

Kadar kolesterol HDL

Kadar kolesterol LDL

Kadar ketonuria

Kadar HbA1c

IV.4.B. DEFINISI OPERASIONAL

1. Jenis kelamin dinyatakan dengan laki-laki dan perempuan.
2. Umur berdasarkan anamnesis dinyatakan dalam tahun.
3. Anamnesis kepada penderita DM tipe 2 meliputi gejala poliuri, polidipsi dan polipagi sesuai dengan penderita DM tipe 2. Dengan riwayat pemeriksaan kadar glukosa darah puasa lebih dari 126 mg/dl dan kadar glukosa darah post prandial lebih dari 200 mg/dl.
4. Lama menderita diabetes melitus dinyatakan dalam tahun. Berat badan dinyatakan dalam kilogram, dan Tinggi badan dinyatakan dalam centimeter.
5. Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai kenaikan kadar kolesterol total atau trigliserida atau salah satu diantaranya (sesuai dengan klasifikasi dislipidemia).
6. Ketonuria adalah adanya benda keton dalam urin dimana kadarnya lebih dari 0 mg/dl.
7. Kadar ureum darah yang termasuk dalam kriteria inklusi bila tidak lebih dari 50 mg/dl.
Kadar kreatinin darah yang termasuk dalam kriteria inklusi bila tidak lebih dari 1,5 mg/dl.

8. Penderita tidak dengan gangguan fungsi hati didapatkan dari riwayat penyakit tidak pernah menderita penyakit kuning dan penyakit hati kronik dan data yang terdapat dalam catatan medik penderita selama berobat di poli klinik rawat jalan.
9. Pemeriksaan kadar HbA1c diperiksa waktunya tidak jauh berbeda dengan pemeriksaan kadar gula darah dan profil lipid dengan kadar normal 4,4 - 6,4 %.

IV.5. PENGUKURAN DAN INSTRUMENTASI

- a. Catatan medik penderita.
- b. Kuesioner dan formulir observasi.
- c. Alat pemeriksaan fisik : stetoskop, tensimeter, termometer, timbangan badan, pengukur tinggi badan.
- d. Botol steril penampung urin, botol penampung darah dan botol penampung darah dengan EDTA.
- e. Kit pemeriksaan laboratorium diantaranya :

KOLESTEROL TOTAL

Metode : Chod - pap
Jenis sampel : serum, plasma
Volume sampel : 4 UL
Alat : Hitachi 705
Harga normal : 50-200 mg%

TRIGLISERIDA

Metode : Gpo - pap
Jenis sampel : serum, plasma
Volume sampel : 5 UL
Alat : Hitachi 705
Harga normal : 50 - 200 mg%

KOLESTEROL HDL

Metode : Burstein (Chod - pap)
Jenis sampel : serum
Volume sampel : 200 UL
Alat : Photometer 4010
Harga normal : > 35 mg/dl

KOLESTEROL LDL

Metode : DGKC - 25 C
Jenis sampel : serum
Volume sampel : 100 UL
Alat : Photometer 4010
Harga normal : 120 - 240 mg/dl

Pemeriksaan Fungsi Ginjal

UREUM

Metode : Kinetie UV test
Jenis sampel : serum
Volume sampel : 5 UL
Alat : Hitachi 7050
Harga normal : 10 - 50 mg/dl

KREATININ

Metode : Jatta
Jenis sampel : serum
Volume sampel : 20 UL
Alat : Hitachi 7050
Harga normal : 0,50 - 1,10 mg/dl

Pemeriksaan Laboratorium Keton dalam urin

Metode : Combur 10 test M
Jenis sampel : urin

Volume sampel : 5 - 10 ml
Alat : Meditron M
Harga normal : 0 mg/dl (negatif)

Pemeriksaan laboratorium HbA1c

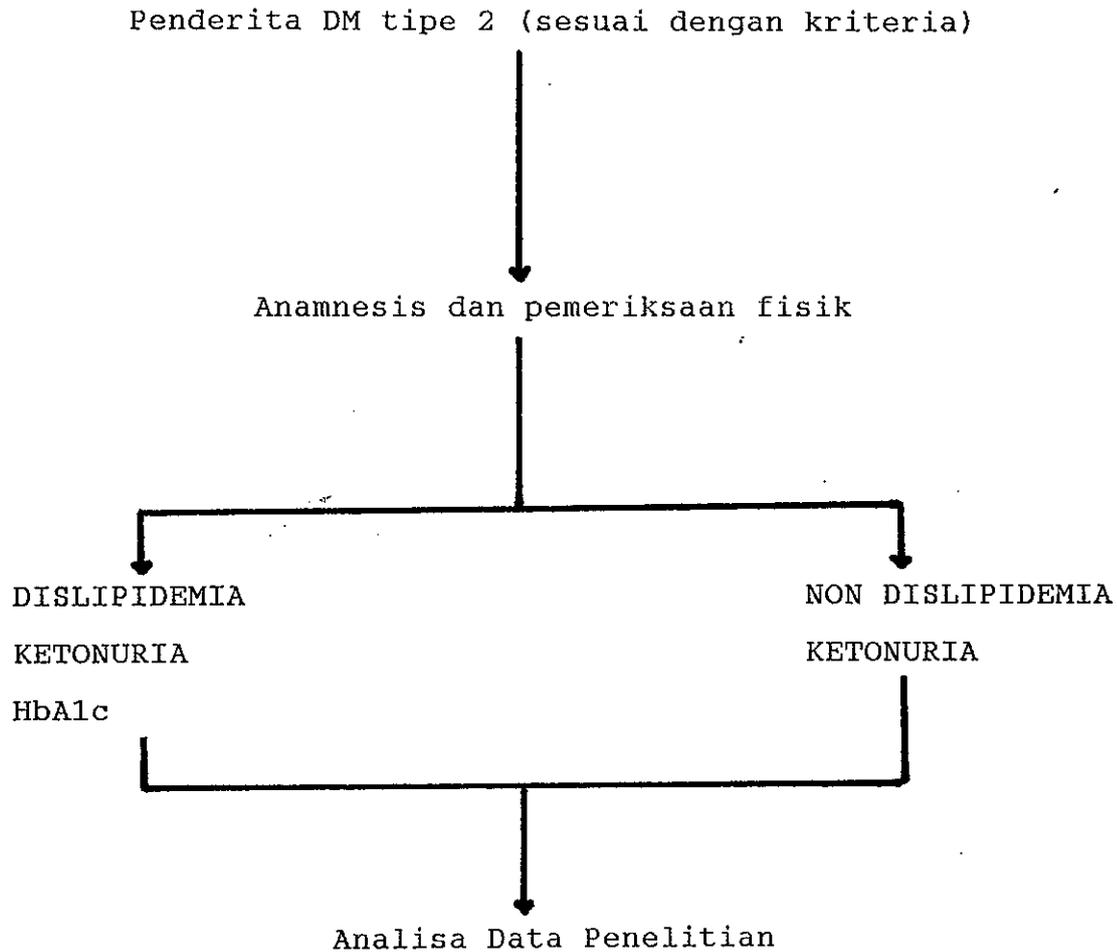
Metode : MEIA
Jenis sampel : Darah EDTA
Volume sampel : 1 - 2 ml
Alat : EIA Ebbert
Harga normal : 4,4 - 6,4 %
Mendekati normal: 6,5 - 6,9 %
Sangat baik : 7 - 8 %
Sedang : 9 - 10 %
Buruk : > 10 %

IV.6. PENGUMPULAN DATA

Penderita yang datang ke Poli klinik 158 Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dokter Kariadi Semarang dengan Diabetes Melitus tipe 2 diminta persetujuannya sebagai peserta penelitian, dicatat identitasnya : nama, umur, jenis kelamin, nomer register, lama menderita DM. Dilakukan pemeriksaan fisik lengkap. Pengukuran berat badan, tinggi badan. Pengambilan sampel darah dan urine dilakukan pada saat penderita datang pada kunjungan berikutnya setelah diberikan penjelasan dengan puasa kurang lebih 12 jam. Sampel urine diambil bersamaan waktunya dengan pengambilan darah yang ditampung pada botol yang sudah disediakan. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol HDL, trigliserida, kolesterol LDL, HbA1c, Urine rutin dan ketonuria. Hasil dicatat dalam formulir yang sudah

disediakan. Data ini dikumpulkan sampai jumlah sampel yang diinginkan tercapai.

ALUR PENELITIAN



IV.7. ANALISA DATA

Data yang sudah dikumpulkan ditabulasi dan diberi kode untuk dapat dilakukan proses analisis dengan menggunakan program statistik SPSS/PC sehingga didapatkan data dan variabel dalam skala ordinal ("rank arder") dan uji statistik korelasi yang dipakai adalah statistik korelasi Spearman.

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS

Selama 9 bulan penelitian yang dilakukan di Poli klinik Rawat Jalan Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dokter Kariadi Semarang didapatkan 170 penderita DM tipe 2 yang memenuhi kriteria penelitian ini. Didapatkan penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia dan 85 penderita DM tipe 2 non dislipidemia. Pada mereka dianalisis karakteristik, fisik, fraksi lipid, keton dalam urin.

V.1. KARATERISTIK PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

V.1.a. JENIS KELAMIN

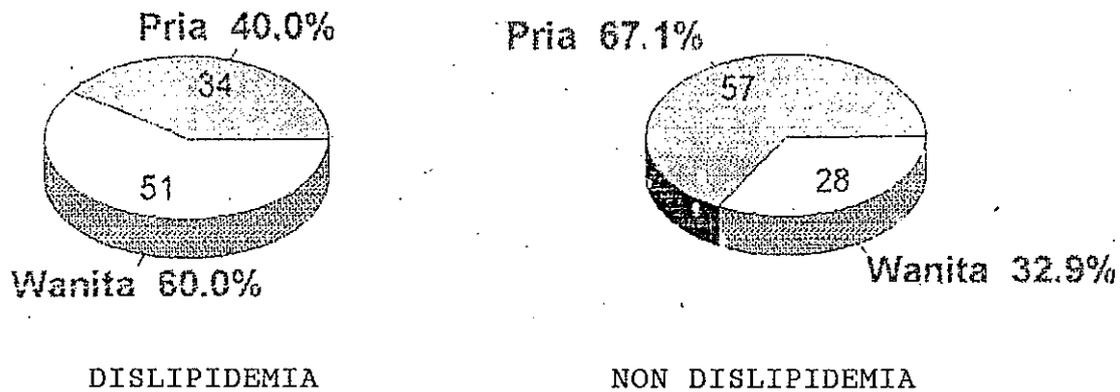
Kejadian dislipidemia pada penderita DM tipe 2 ternyata lebih banyak pada wanita (60,0%) dibandingkan dengan pria (40,0%). Sebaliknya pada penderita DM tipe 2 non dislipidemia, wanita hanya 28 orang (32,9 %) dan pria lebih banyak yaitu 57 orang (67,1%).

Tabel 4 : Distribusi jenis kelamin penderita DM tipe 2 menurut tingkat dislipidemia

| Jenis Kelamin | Kelompok DM tipe 2 | | | | Total | |
|---------------|------------------------|--------|----------------------------|--------|-------|--------|
| | Dislipidemia n = 85 | | non dislipidemia n = 85 | | | |
| Pria | 34 | 40,0 % | 57 | 67,1 % | 91 | 53,5 % |
| Wanita | 51 | 60,0 % | 28 | 32,9 % | 79 | 46,5 % |
| TOTAL | 85 | 100 % | 85 | 100 % | 170 | 100 % |

Chi - Square : 11,4453

p = 0,001



Gambar 4 : Distribusi jenis kelamin pada penderita DM tipe 2 menurut tingkat dislipidemia.

Dengan melihat tabel diatas maka perbedaan distribusi jenis kelamin bermakna secara statistik, sehingga faktor pengaruh jenis kelamin dengan timbulnya benda keton pada urin penderita DM tipe 2 belum bisa disingkirkan.

V.1.b. UMUR DAN LAMA MENDERITA DIABETES MELITUS

Umur dan lama menderita DM dimungkinkan mempunyai pengaruh terhadap timbulnya benda keton di urin.

Rata-rata umur penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $57,1 \pm 7,7$ tahun, hampir sama dengan rata-rata umur penderita DM tipe 2 non dislipidemia yaitu $57,7 \pm 7,8$ tahun. Hal tersebut dikuatkan dengan uji statistik yang menunjukkan tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$). Dengan demikian umur responden tersebar secara merata pada kedua kelompok tersebut diatas, sehingga pengaruhnya terhadap timbulnya benda keton di urin

dapat dikontrol.

Rata-rata lama menderita DM pada kelompok DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $4,2 \pm 2,1$ tahun, sedangkan pada kelompok non dislipidemia adalah $4,0 \pm 2,0$ tahun. Seperti juga pada umur, maka lama menderita DM juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok DM tipe 2 dengan dislipidemia dan non dislipidemia ($p = 0,472$).

V.1.c. ANTHROPOMETRI PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Anthropometri pada penderita DM tipe 2 yang kita lakukan disini adalah pengukuran tinggi badan dan berat badan. Kedua ukuran tersebut kita gunakan untuk menentukan indikator "Indeks Masa Tubuh" (IMT) dan "Relative Body Weight" (RBW).

Rata-rata RBW penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $99,7 \pm 7,4$ %, sedangkan rata-rata RBW yang non dislipidemia adalah $96,5 \pm 8,5$ %. Hal tersebut menunjukkan bahwa penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia lebih gemuk dibandingkan dengan yang non dislipidemia, dan perbedaan tersebut bermakna ($p < 0,05$). Namun demikian apabila dilihat dari angka RBWnya maka termasuk katagori normal.

Rata-rata IMT penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $23,2 \pm 1,7$ lebih tinggi dibandingkan dengan DM tipe 2 non dislipidemia yaitu $23,6 \pm 2,1$. Penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia tampak lebih gemuk dibanding penderita DM tipe 2 non dislipidemia, perbedaan tersebut juga bermakna walaupun nilai IMT tersebut masih dalam katagori normal.

Tabel 5 : Umur dan anthropometri pada penderita DM tipe 2

| Karateristik | Penderita DM tipe 2 | | | | p |
|-----------------|------------------------|-----|----------------------------|-----|-------|
| | Dislipidemia n = 85 | | non dislipidemia n = 85 | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Umur (tahun) | 57,1 | 7,7 | 57,7 | 7,8 | 0,653 |
| Lama DM (tahun) | 4,2 | 2,1 | 4,0 | 2,0 | 0,472 |
| BB (Kg) | 59,3 | 6,5 | 58,4 | 8,5 | 0,454 |
| TB (Cm) | 159,6 | 5,9 | 160,4 | 6,0 | 0,392 |
| RBW (%) | 99,7 | 7,4 | 96,5 | 8,5 | 0,009 |
| IMT (Kg/M2) | 23,2 | 1,7 | 22,6 | 2,1 | 0,028 |

V.2. PEMERIKSAAN TANDA VITAL PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

V.2.a. TEKANAN DARAH

Rata-rata tekanan darah sistolik penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $130,5 \pm 11,9$ mmHg, sedikit lebih tinggi dibanding tekanan sistolik penderita DM tipe 2 non dislipidemia yaitu $127 \pm 14,3$ mmHg. Namun demikian secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Sebaliknya tekanan darah diastolik penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia yaitu $76,6 \pm 7,3$ mmHg, sedikit lebih tinggi dibanding tekanan diastolik penderita DM tipe 2 non dislipidemia yaitu $77,8 \pm 7,3$ mmHg.

Seperti juga tekanan sistolik, tekanan diastolik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Apabila dilihat dari nilai tekanan darahnya, maka baik penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia maupun non dislipidemia, tekanan darahnya masih termasuk katagori normal (GNC VI). Dan tekanan darah tersebut

tersebar secara merata pada kedua kelompok baik dengan dislipidemia maupun non dislipidemia, sehingga faktor tekanan darah dapat dikontrol.

Tabel 6 : Pemeriksaan tanda vital penderita DM tipe 2

| Karateristik | Kelompok DM tipe 2 | | | | p |
|-------------------|--------------------|------|------------------|------|-------|
| | Dislipidemia | | non dislipidemia | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Tekanan Sistolik | 130,5 | 11,9 | 127,8 | 14,3 | 0,183 |
| Tekanan Diastolik | 76,6 | 7,3 | 77,8 | 7,3 | 0,296 |
| Nadi | 84,2 | 6,6 | 80,5 | 6,9 | 0,000 |
| Suhu | 36,5 | 0,2 | 36,5 | 0,2 | 0,588 |

V.2.b. FREKUENSI NADI DAN SUHU TUBUH

Tampak pada tabel diatas bahwa frekuensi nadi pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia lebih cepat ($84,2 \pm 6,6$ kali/menit) dibandingkan frekuensi nadi penderita DM tipe 2 non dislipidemia yaitu $80,5 \pm 6,9$ kali/menit. Meskipun secara klinik keduanya tampak normal ("non clinically significant"), namun secara statistik berbeda bermakna ("statistically significant"). Tidak terjadi demikian pada pengukuran suhu penderita DM tipe 2.

V.3. PEMERIKSAAN LABORATORIUM KIMIA DARAH

V.3.a. KADAR GULA DARAH

Rata-rata kadar gula darah puasa (GD I) pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $161,7 \pm 61,1$ mg/dl, lebih tinggi kadarnya dibanding kelompok non dislipidemia yaitu 136,7

$\pm 66,3$ mg/dl. Secara statistik terlihat adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Dan kadar gula darah setelah makan (GD II) pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $233,5 \pm 81,3$ mg/dl, sedikit lebih tinggi dibanding dengan non dislipidemia yakni $224,0 \pm 78,8$ mg/dl, namun demikian tidak terlihat perbedaan secara bermakna dengan $p = 0,443$.

V.3.b. KADAR FRAKSI LIPID

Kadar kolesterol total pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $235,1 \pm 33,6$ mg/dl dan kadar trigliserida adalah $295,9 \pm 93,8$ mg/dl. Dibandingkan dengan kelompok non dislipidemia sangat nyata perbedaan bermaknanya dengan $p = 0,000$. Hal tersebut juga tampak pada kadar kolesterol LDL dimana pada kelompok dislipidemia $135,9 \pm 33,4$ mg/dl dan kelompok non dislipidemia adalah $97,4 \pm 21,4$. Walaupun kadar kolesterol LDL pada kelompok dislipidemia masih dalam batas normal.

Kadar kolesterol HDL pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia adalah $50,4 \pm 12,1$ mg/dl dan pada kelompok non dislipidemia adalah $51,9 \pm 11,8$ mg/dl, secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan $p = 0,443$.

Tabel 7 : Pemeriksaan kadar Gula darah dan fraksi lipid pada penderita DM tipe 2

| Karateristik | Kelompok DM tipe 2 | | | | p |
|------------------|--------------------|------|------------------|------|-------|
| | Dislipidemia | | non dislipidemia | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Gula Darah I | 161,7 | 61,1 | 136,7 | 66,3 | 0,011 |
| Gula Darah II | 233,5 | 81,3 | 224,0 | 78,8 | 0,443 |
| Kolesterol total | 235,1 | 33,6 | 171,6 | 22,5 | 0,000 |
| Trigliserida | 295,9 | 93,8 | 113,7 | 39,9 | 0,000 |
| Kolesterol HDL | 50,4 | 12,1 | 51,9 | 11,8 | 0,443 |
| Kolesterol LDL | 135,9 | 33,4 | 97,4 | 21,4 | 0,000 |

V.4. PEMERIKSAAN LABAORATORIUM URIN PADA PENDERITA DM TIPE 2

Pada pemeriksaan urin yang dicatat pada lembaran penelitian adalah mengenai BJ, pH, reduksi, protein, Benda keton dan sedimen urin. Pada sedimen urin sebelumnya sudah dilihat penderita tidak sedang lekosituria dan hematuria.

Bila dilihat pada tabel 8 dibawah, terdapat perbedaan yang bermakna antara penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia dan non dislipidemia pada pemeriksaan reduksi urin, protein urin dan terutama benda keton.

Tabel 8 : Pemeriksaan urin pada penderita DM tipe 2

| Karateristik | Kelompok DM tipe 2 | | | | p |
|--------------|--------------------|-------|------------------|-------|-------|
| | Dislipidemia | | non dislipidemia | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Berat Jenis | 1,0162 | 0,005 | 1,0152 | 0,004 | 0,140 |
| pH | 6,0 | 0,6 | 6,1 | 0,7 | 0,945 |
| Reduksi urin | 63,9 | 108,1 | 33,9 | 82,5 | 0,044 |
| Protein urin | 5,1 | 11,2 | 1,9 | 5,1 | 0,018 |
| Benda keton | 3,5 | 9,9 | 0,0 | 0,0 | 0,002 |

V.5. HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN FRAKSI LIPID, KADAR GULA DARAH DAN KADAR HbA1c PENDERITA DM TIPE 2

Hasil pemeriksaan urin pada penderita DM tipe 2 non dislipidemia tidak ditemui adanya benda keton, sehingga hubungan benda keton dengan fraksi lipid yang dianalisis adalah pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia.

Dari hasil penelitian ini ternyata didapatkan hasil adanya korelasi linier seperti terlihat pada tabel dibawah ini :

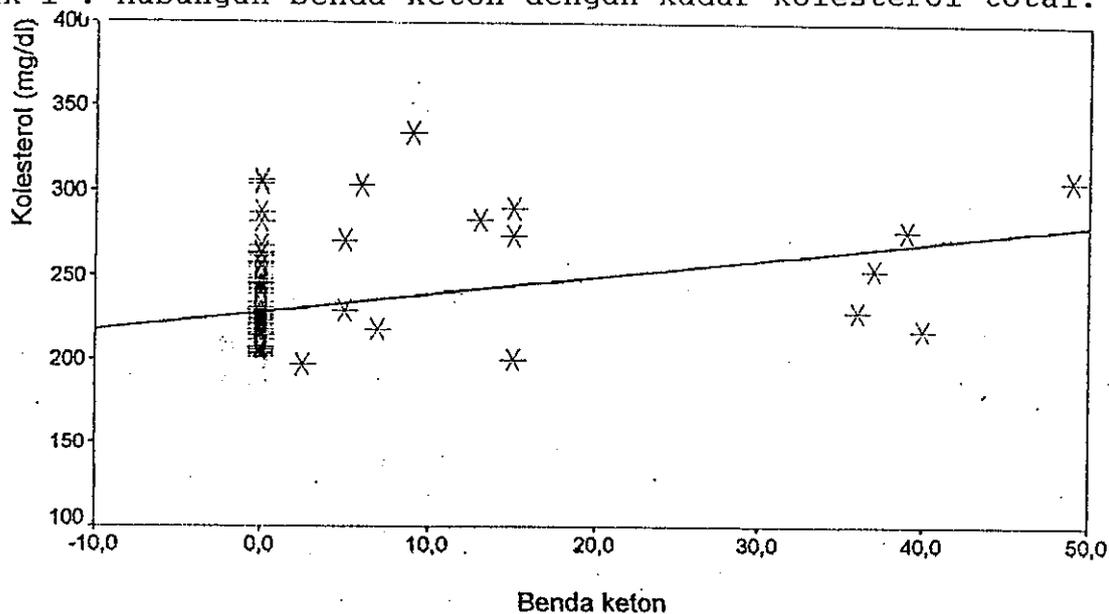
Tabel 9 : Korelasi benda keton dengan fraksi lipid, gula darah dan HbA1c pada penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia

| Variabel | Benda keton | |
|------------------|-------------|-------|
| | r | p |
| Kolesterol total | 0,3067 | 0,004 |
| Trigliserida | 0,8695 | 0,000 |
| Kolesterol HDL | - 0,2417 | 0,026 |
| Kolesterol LDL | - 0,2049 | 0,060 |
| Gula darah I | 0,2648 | 0,014 |
| Gula darah II | 0,2560 | 0,018 |
| HbA1c | 0,3590 | 0,001 |

V.5.a. HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL TOTAL

Kolesterol total mempunyai hubungan korelasi linier yang searah dengan benda keton dalam urin. Hubungan tersebut cukup bermakna dengan $p = 0.004$. Maknanya nilai kolesterol total yang meningkat maka benda keton dalam urin juga meningkat, begitu pula sebaliknya bila kolesterol total menurun maka benda keton dalam urin juga menurun.

Grafik 1 : Hubungan benda keton dengan kadar kolesterol total.

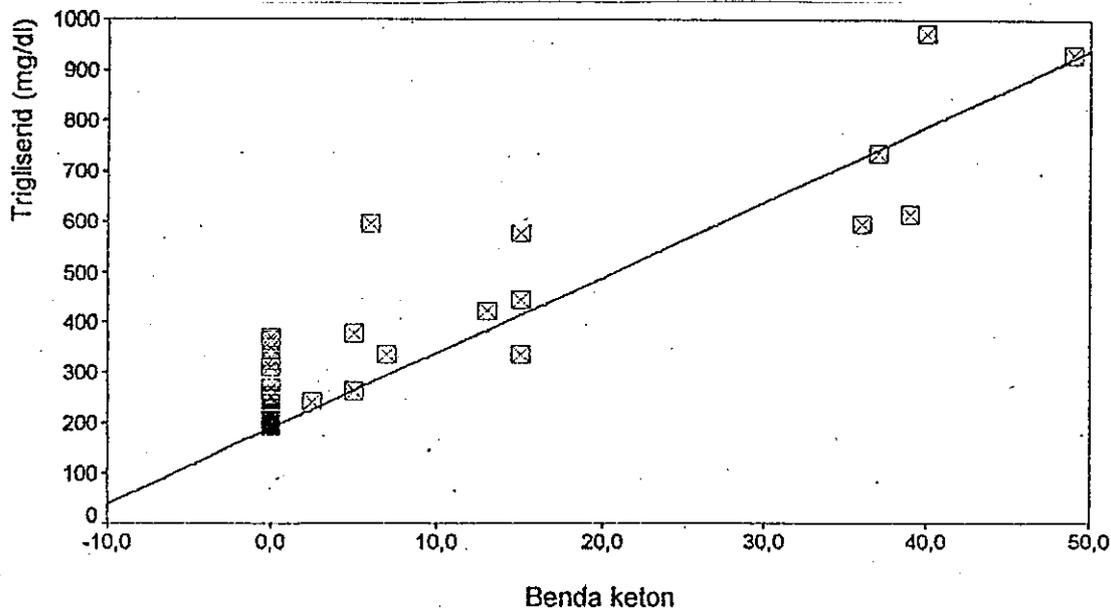


$r = 0.3067$ $p = 0.004$

V.5.b. HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN TRIGLISERIDA

Kadar trigliserida mempunyai hubungan korelasi linier yang searah dengan benda keton dalam urin. Hubungan tersebut sangat bermakna dengan $p = 0,000$. Kadar trigliserida yang meningkat maka benda keton dalam urin juga meningkat, demikian pula dengan sebaliknya.

Grafik 2 : Hubungan benda keton dengan kadar trigliserida.

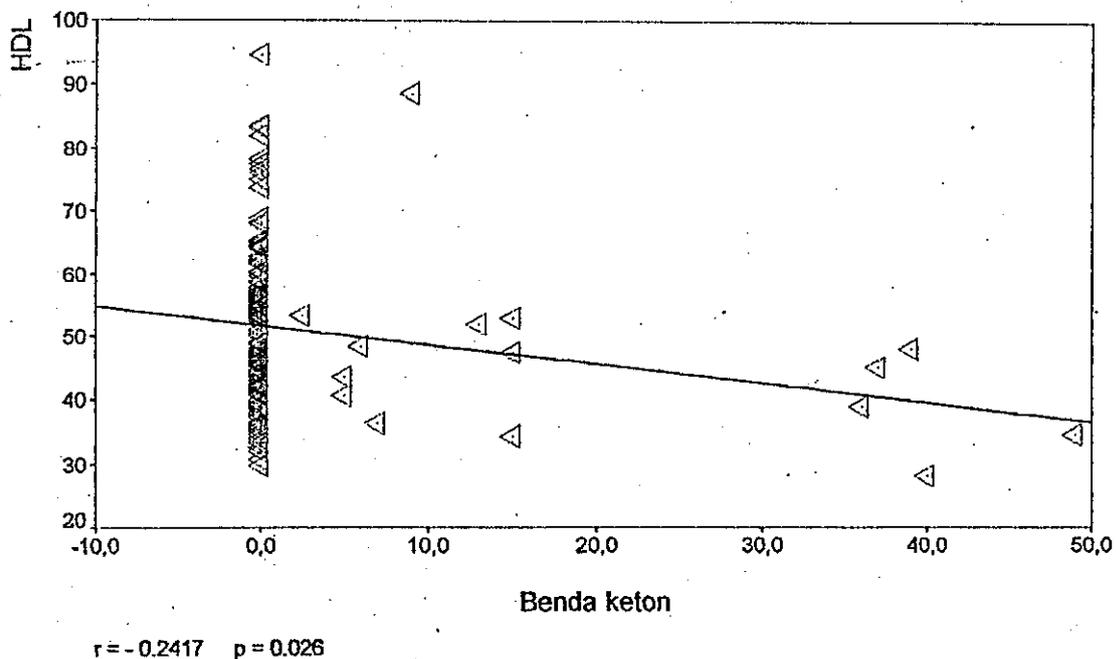


$r = 0.8695$ $p = 0.000$

V.5.c. HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL HDL

Bila dilihat tabel 9 ternyata kadar kolesterol HDL mempunyai hubungan korelasi linier yang timbal balik dengan benda keton dalam urin dengan $r = -0,2417$. Hubungan tersebut cukup bermakna dimana $p = 0,026$. Kadar kolesterol HDL yang meningkat, benda keton dalam urin rendah, sebaliknya nilai kolesterol HDL menurun, kadar benda keton dalam urin naik.

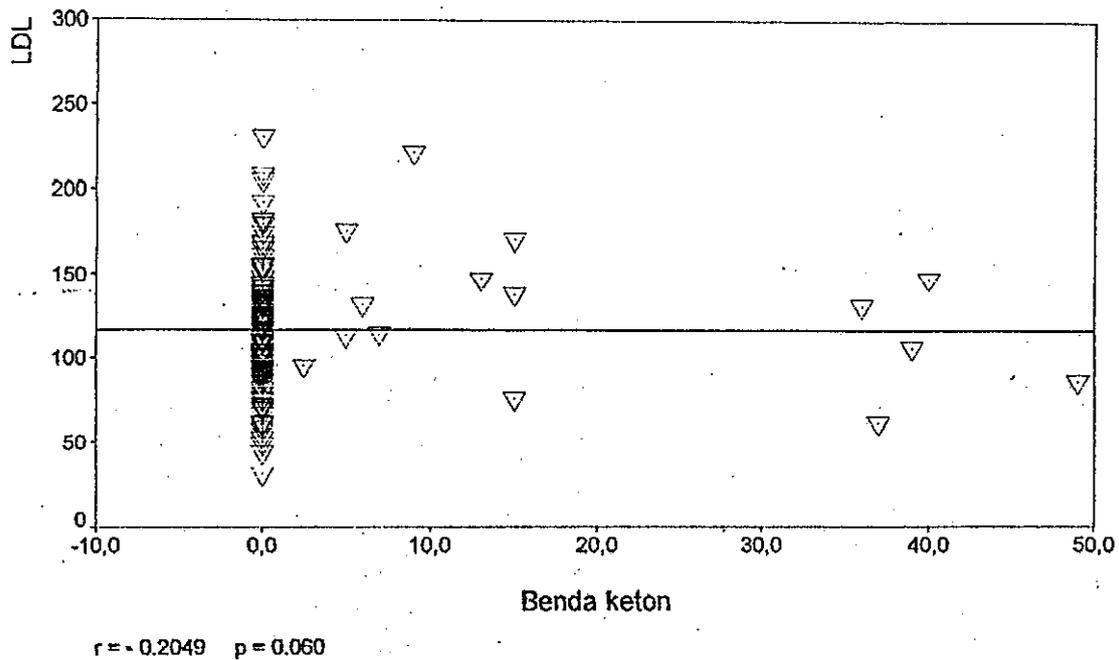
Grafik 3 : Hubungan benda keton dengan kadar kolesterol HDL.



V.5.d. HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KOLESTEROL LDL

Kadar kolesterol LDL dengan benda keton dalam urin ternyata mempunyai hubungan korelasi nilier yang terbalik dengan melihat nilai $r = -0,2049$. Tetapi secara statistik buhungan tersebut tidak bermakna dengan $p = 0,060$.

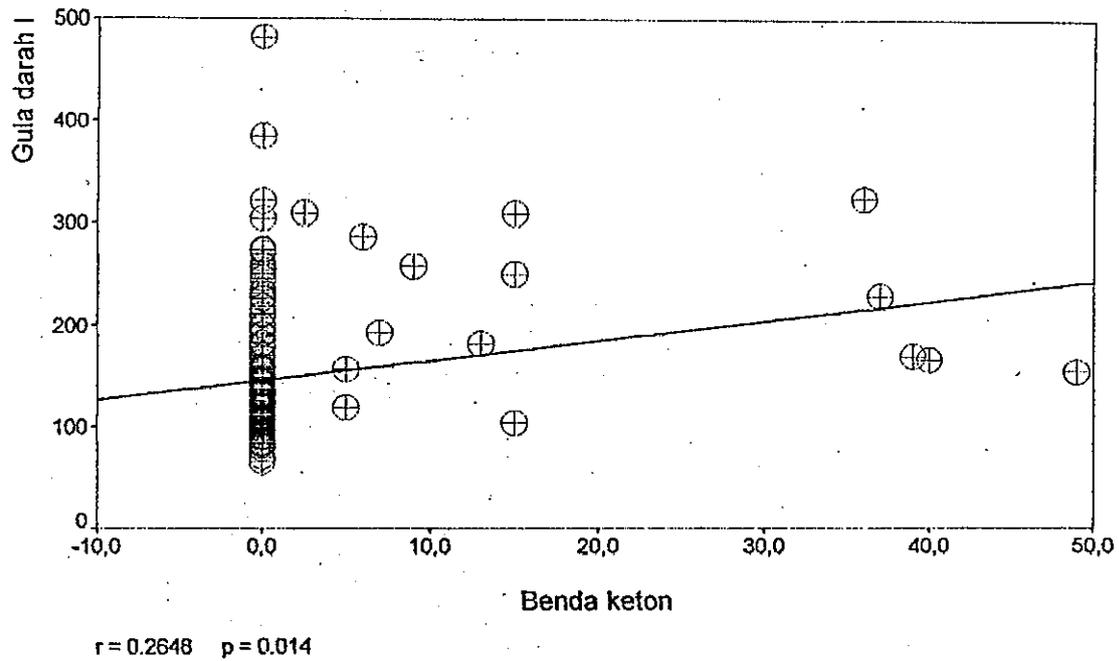
Grafik 4 : Hubungan benda keton dengan kadar kolesterol LDL.



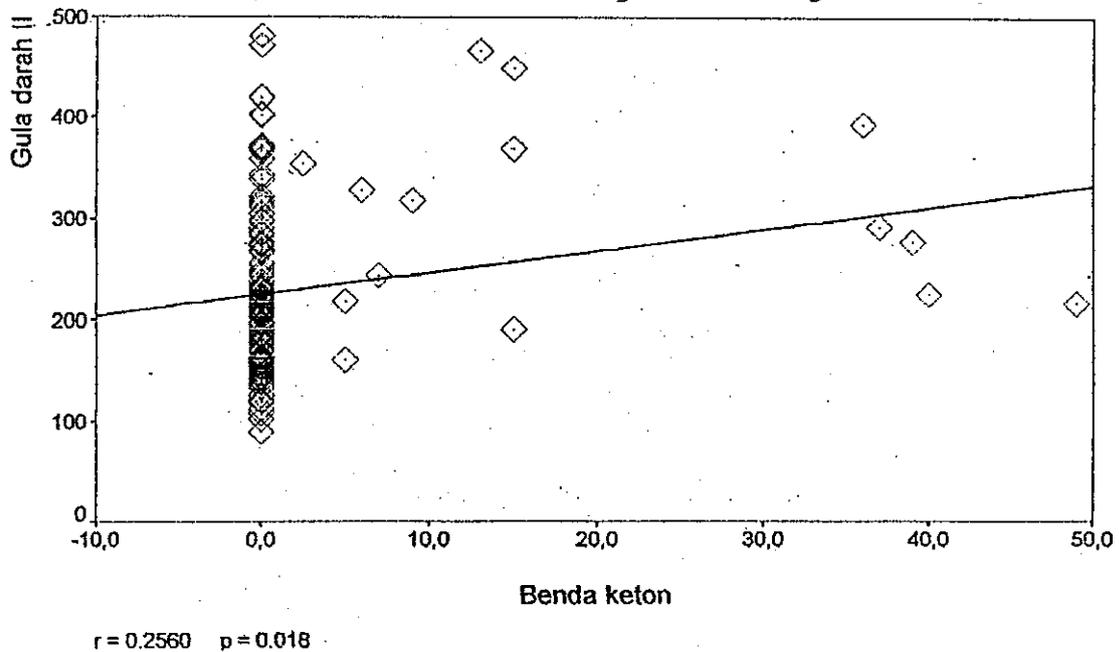
V.5.e. HUBUNGAN BENDA KETON DENGAN KADAR GULA DARAH DAN HbA1c

Hubungan korelasi linier kadar gula darah baik puasa (gula darah I) maupun kadar post prandial (gula darah II) dan kadar HbA1c dengan benda keton, tampak searah dan bermakna. Kadar gula darah puasa atau post prandial dan HbA1c meningkat, hal tersebut menunjukkan kalau penderita DM tipe 2 regulasi gula darahnya kurang baik, maka benda keton dalam urin juga meningkat. Sehingga penderita DM tipe 2 dengan regulasi gula darah jelek mempermudah terjadinya peningkatan benda keton dalam urin.

Grafik 5 : Hubungan benda keton dengan kadar gula darah I



Grafik 6 : Hubungan benda keton dengan kadar gula darah II



V.6. PENGARUH KARATERISTIK, ANTHROPOMETRI, TANDA VITAL DAN FRAKSI LIPID TERHADAP KETONURIA PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DISLIPIDEMIA

Pengaruh beberapa karakteristik responden seperti umur,

jenis kelamin, lama menderita DM, antropometri (BB, TB, RBW, IMT) dan fraksi lipid (Kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL) serta hasil pemeriksaan urin (pH, reduksi, protein dll) terhadap timbulnya benda keton pada penderita DM tipe 2 kita analisis dengan uji "Multiple Regresi Linier". Benda keton pada uji ini sebagai variabel dependent, sedangkan variabel lain sebagai variabel independent.

Variabel benda keton adalah 80,2 % dapat dijelaskan oleh variabel independent seperti tersebut dibawah. Hasil uji $F = 27.15951$ dan $p = 0.0000$, menunjukkan bahwa ada beberapa variabel dependent yang memberikan kontribusi didalam memprediksi nilai benda keton. Dan kemungkinan salah dalam memprediksi nilai benda keton tersebut sangat kecil yaitu 0,0 %. Dengan melihat tabel 10 significant T, maka variabel independent yang significant pada tingkat kepercayaan 5 % adalah kelompok penderita DM dengan dislipidemia, pH urin, kolesterol HDL, Trigliserida, reduksi urin, kolesterol LDL dan IMT. Variabel independent tersebut dapat mengestimasi nilai benda keton sangat kecil (dibawah 1 %) untuk kelompok dislipidemia, trigliserida, kolesterol HDL, IMT dan reduksi urin, dan sekitar 3 % untuk pH urin dan kolesterol LDL.

Tabel 10 : Hasil uji multipel regresi benda keton sebagai variabel dependent.

| Variabel | B | SE B | Beta | T | Sig T |
|--------------|-------------|------------|----------|--------|-------|
| Proteinurin | .001402 | .032177 | .001717 | .044 | .9653 |
| Suhu | .438864 | 1.567306 | .011196 | .280 | .7799 |
| Tekn.sistol | .025944 | .026776 | .047701 | .969 | .3342 |
| Nadi | .025280 | .041426 | .024657 | .610 | .5426 |
| Lama DM | -.025149 | .139014 | -.007259 | -.181 | .8564 |
| pH | -.890139 | .413504 | -.082561 | -2.153 | .0330 |
| IMT | 1.673390 | .506258 | .457587 | 3.305 | .0012 |
| BJ Urin | 25.135194 | 70.560730 | .015399 | .356 | .7222 |
| Kol.HDL | .120011 | .034673 | .199652 | 3.461 | .0007 |
| Kol.LDL | .054059 | .024467 | .255714 | 2.209 | .0287 |
| Umur | .053149 | .038106 | .057071 | 1.395 | .1652 |
| TB | .547243 | .485195 | .455242 | 1.128 | .2612 |
| Reduksi | .012889 | .004408 | .173830 | 2.924 | .0040 |
| Trigliserid | .055657 | .004208 | 1.074860 | 13.226 | .0000 |
| Tekn.diast | .034112 | .048069 | .034688 | .710 | .4790 |
| GD II | -5.093204 | .005361 | -.005662 | -.095 | .9244 |
| Jenis kel | .232702 | .378533 | .032361 | .615 | .5397 |
| Kel.dislipid | 1.820709 | .434128 | .253832 | 4.194 | .0000 |
| GD I | -.010348 | .008259 | -.093205 | -1.253 | .2122 |
| RBW | .039996 | .313404 | .045092 | .128 | .8986 |
| Kol.total | -.039890 | .024496 | -.231069 | -1.628 | .1056 |
| BB | -.727222 | .491893 | -.765847 | -1.478 | .1414 |
| Constant | -145.665584 | 114.099592 | | -1.277 | .2037 |

Multipel Regresi .89585
R Square .80255
Adjusted R Square .77300
Standard Error 3.42754

Analysis of variance

| | DF | Sum of Squares | Mean Square |
|------------|-----|----------------|-------------|
| Regression | 22 | 7019.56752 | 319.07125 |
| Residual | 147 | 1726.96336 | 11.74805 |

F = 27.15951 Signif F = .0000

Garis regresi yang dapat digambarkan untuk mengestimasi nilai benda keton adalah :

$$Y = -145,6 + 1,82 B1 - 0,89 B2 + 0,12 B3 + 0,056 B4 + 0,013 B5 + 0,0054 B6 + 1,67 B7.$$

Keterangan : Y = Benda keton

B1 = Kelompok DM tipe 2 dengan dislipidemia

B2 = pH urin

B3 = Kolesterol HDL

B4 = Triglisierida

B5 = Reduksi urin

B6 = Kolesterol LDL

B7 = IMT

Penggunaan dari garis regresi tersebut misalnya :

Seorang penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia kadar triglisierida 500 mg/dl, Kolesterol HDL 60 mg/dl, Kolesterol LDL 150 mg/dl, Reduksi urin 350 mg/dl, pH urin 6,0 dan IMT 25. Maka estimasi benda keton dalam urin adalah sebesar :

$$\begin{aligned} Y &= -145,6 + (1,82 \times 1) - 0,89 \times 6,0 + 0,12 \times 60 + 0,056 \times 500 + \\ & 0,013 \times 350 + 0,054 \times 350 + 1,67 \times 25 \\ &= -145,6 + 1,82 - 5,34 + 7,2 + 28,0 + 4,45 + 8,1 + 41,75 \\ &= -59,62 \end{aligned}$$

Hasilnya menunjukkan negatif, sehingga penderita DM tipe 2 dengan kondisi diatas benda keton dalam urinnnya negatif.

BAB VI

PEMBAHASAN

- * Diabetes Melitus dan Dislipidemia keduanya adalah faktor risiko Penyakit Jantung Koroner dan sering dijumpai dislipidemia sebagai akibat dari DMnya.
- * Dislipidemia pada DM tipe 2 sering dijumpai dimana di Negara Barat dengan prevalensi 20-60 % dari populasi DM. Di Indonesia prevalensinya 67 % dari populasi penderita DM tipe 2, dengan melihat angka tersebut angka kekerapan dislipidemia pada DM tipe 2 semakin bertambah sehingga perlu pemantauan yang lebih sering dan rutin dilakukan.
- * Hipertrigliseridemia pada penderita DM tipe 2, paling sering ditemukan, makin tinggi kadar glukosa darah makin tinggi kadar TGnya.

Schade, menemukan pada DM tipe 2 kadar TG dan sekresi TG-VLDL lebih tinggi dari orang normal. Ini membuktikan bahwa peningkatan kadar TG disebabkan oleh karena bertambahnya produksi, bukan karena berkurangnya katabolisme.

Reavan, terjadinya peningkatan TG pada DM tipe 2, dimana pada penderita yang kadar glukosa darahnya cukup baik diperlukan kadar insulin tinggi. Insulin yang berlebihan ini meningkatkan pengesteran ALB menjadi TG hingga timbul hipertrigliseridemia. Dan pada penderita kadar glukosa darahnya tidak terkontrol, dimana hiperinsulinemia tidak bisa dipertahankan lagi dan sel

beta pankreas sudah lelah sehingga kadar insulin mendekati normal, dengan akibat kadar ALB meningkat. Glukosa dan ALB yang berlimpah itu di dalam hati akan membentuk TG dan masuk sirkulasi, sehingga timbul hipertrigliseridemia.

Pada penelitian ini kelompok DM tipe 2 dengan dislipidemia didapatkan kadar TG adalah $295,9 \pm 93,8$ mg/dl dan kelompok non dislipidemia adalah $113,7 \pm 39,9$ mg/dl. Disini terlihat bahwa pada penderita DM tipe 2 tidak selalu diikuti oleh kenaikan kadar TG hal ini dipengaruhi oleh kadar glukosa darah, regulasi gula darah dan diet tinggi lemak. Dan untuk lebih tepatnya diperlukan pemeriksaan kadar lemak bebas dalam darah dan pada penelitian ini tidak dilakukan.

Pada penderita dengan kadar TG yang tinggi tidak selalu diikuti oleh kenaikan kadar kolesterol total yang tinggi, hal ini disebabkan oleh karena kadar kolesterol tidak mudah berubah dalam waktu singkat (membutuhkan waktu relatif lebih lama), sedangkan kadar TG berubah tergantung dari diet dan kadar glukosa darah yang bisa berubah setiap saat.

Bila dilihat hubungan antara benda keton dalam urin dengan kadar TG terdapat hubungan korelasi linier yang searah, dimana makin tinggi kadar TG makin meningkat kadar benda keton dalam urin dan pada penelitian ini terlihat hubungan yang sangat bermakna.

* Pada kasus DM tipe 2 kadar kolesterol LDL ditemukan normal, walaupun disertai dengan hipertrigliseridemia sedang maupun berat. Keadaan ini menggambarkan imbalanced dua proses fisiologik yaitu VLDL yang diubah menjadi LDL berkurang sedangkan LDL yang terbentuk lambat pembuangannya.

Pada penelitian ini didapatkan kadar kolesterol LDL pada

kelompok dislipidemia adalah $135,9 \pm 33,9$ mg/dl dan kelompok non dislipidemia $97,4 \pm 21,4$ mg/dl, dengan demikian tidak semua penderita DM tipe 2 kadar kolesterol LDLnya normal.

* Pada penderita DM tipe 2 yang khas terjadi penurunan kadar kolesterol HDL terutama HDL2. Dan menurut Reavan, pada DM tipe 2 "turn over" HDL dan Apo-I meningkat hingga kadarnya dalam darah menurun.

Pada penelitian ini didapatkan kadar kolesterol HDL pada kelompok dislipidemia adalah $50,4 \pm 12,1$ mg/dl dan kelompok non dislipidemia adalah $51,9 \pm 18,1$. Ternyata tidak semua kadar kolesterol HDLnya menurun, bahkan pada kelompok dislipidemia cenderung normal.

* Pemeriksaan kadar glukosa darah hanya menunjukkan kadarnya sewaktu diperiksa saja, maka diperlukan pemeriksaan yang dapat memantau kadar glukosa rata-rata selama 2-3 bulan dengan pemeriksaan HbA1c. Dengan demikian dapat ditentukan apakah penderita DM dengan regulasi gula darahnya baik atau buruk.

Pada penelitian ini HbA1c hanya diperiksa pada kelompok dislipidemia saja karena pada kelompok non dislipidemia kadar keton urin yang didapat adalah 0 mg/dl. Sehingga bila dihubungkan antara kadar glukosa darah dan benda keton dalam urin tampak regulasi gula darah yang jelek akan meningkatkan kadar benda keton dalam urin.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1.KESIMPULAN

Dari 170 penderita DM tipe 2 dikelompokkan menjadi dua kelompok, 85 penderita DM tipe 2 dengan dislipidemia dan 85 penderita DM tipe 2 non dislipidemia. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Kadar Trigliserida yang meningkat maka benda keton dalam urin meningkat, begitu pula sebaliknya bila kadar trigliserida menurun maka benda keton dalam urin menurun.
2. Terdapat hubungan korelasi positif antara kadar kolesterol total dengan kadar benda keton dalam urin.
3. Terdapat hubungan korelasi negatif antara kadar kolesterol HDL dengan kadar benda keton dalam urin.
4. Kadar gula darah puasa atau post prandial dan HbA1c yang meningkat (regulasi gula darah kurang baik) maka benda keton dalam urin juga meningkat.

V.2.SARAN

1. Untuk mendapatkan hasil yang lebih baik diperlukan jumlah sampel yang lebih besar dengan persiapan pemeriksaan yang lebih baik.
2. Dari hasil penelitian ini diperlukan kecermatan dalam memotivasi penderita DM sebelum pemeriksaan laboratorium dilaksanakan.

3. Perlu dilakukan pemantapan mutu pada alat pemeriksaan laboratorium yang dipakai untuk ketelitian dan ketepatan dengan penyimpangan maksimal 5 %.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkeni. Konsensus pengelolaan dislipidemia pada diabetes melitus di Indonesia. ILIB Indonesia, Jakarta, 1995 : 1-7.
2. Thompson GT. Lipid and the cardiovascular system. *Medicine Internasional*, 1993 : 373.
3. Taskinen MR, Kuusi T, Nikkilo EA. Serum lipoproteins and atherosclerosis in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetic complication ; early diagnosis and treatment*. D.Andreani, G. Crepaldi, U Di Mario and G. Pozza (eds). John wiley jons, 1987 : 25-35.
4. Taskinen MR. Hiperlipidemia and diabetes. *Diabetes* 1988 procording of IDF, 1988 (13) : 537-41.
5. Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vassel and large vassel disease in diabetic patient form 14 centres. *The world healt organisation multinasional study of vasculer diseases in diabetic*. *Diabetologia, Supp* 1985 (28) : 615-30.
6. Wilson PWF, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vasculer disease. *The farmingham study, Monogr Atheroscler* (12), 1985 : 1-11.
7. Slamet Suyono. Dislipidemia pada diabetes, makna klinik dan pengelolaannya. Pusat diabetes dan lipid, sub bagian metabolik/endokrin, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UI. Dalam : *Simposium pengenalan dan penanganan penyakit endokrin dan metabolik*, Medan, 1995 : 39-52.
8. Askandar Tjokroprawiro. Diabetes melitus ; kapita selekta 1998-D. Dalam : *Kongres nasional IV persatuan diabetes*

Indonesia dan konferensi kerja perkumpulan endokrinologi Indonesia, Persadi, Denpasar, 1998 : 29-57.

9. Stern MP, Petterson JK, Haffner SM, Hzuda HP, Mitchell BD. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey, *Jama*, 1989 (262) : 360-4.
10. Strowig S, Raskin P. Glycemic control and the complication of diabetes after. *Diabetes control and complication trial*. *Diabetes Rev*, 1993 (3) : 237-57.
11. Lebovitz HE. Physician guide to non insulin dependent (type II) diabetes. In : *Diagnosis and treatment*, 2nd ed. American association inc. New York, 1989 : 3-19.
12. Ganda Subrata. Urinanalisa. Dalam : *Penuntun laboratorium klinik*. Dian Rakyat. edisi 7. Jakarta, 1992 : 69-121.
13. Bierman EL, Glomset SA. Disorders of lipid metabolism. In : *Williams textbook of endokrinologi*. JD Wilson, Foster DW (eds). WB Saunders Co. 8th ed. New York, 1992 : 1367-80.
14. Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relation ship to atherosclerosis. *Med.Clin.North.Am*. 1994 (78) : 1-12.
15. Oberman A, Kreisberg RA, Hankin Y. Principle and management of lipid disorders. A primary care approach. *Williams and Wilkins*. Baltimore-Tokyo, 1992 : 12-18.
16. Brown MS, Goldstein JL. The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism. In : *Harrison's principle of internal medicine*, 13nd ed. New York, 1994 : 2040-61.
17. Djoko moeljanto R. Patofisiologi dislipidemia. Fakultas kedokteran UNDIP. Semarang, 1995 : 1-16.
18. Djoko moeljanto R. Prinsip umum pendekatan penatalaksanaan dislipidemia. *Pertemuan klinik Lipobay*, semarang, 1998 : 1-9

19. Djoko moeljanto R. Dislipidemia pada diabetes melitus. Dalam : simposium dislipidemia pada diabetes melitus. Badan penerbit Undip, Semarang, 1996 : 1-15.
20. Djoko moeljanto R. Pemilihan obat hipolipidemik yang rasional. Dalam : Penanganan perioperatif dan kehamilan pada penderita penyakit dalam. Pertemuan ilmiah tahunan ke III Persatuan Spesialis Penyakit Dalam Indonesia Cabang Semarang. Prijanto Poerjoto, Rejeki Andayani (ed). Badan penerbit Undip, Semarang, 1999 : 211-21.
21. Wajchenberg BL, Lottenberg SA. Lipoprotein abnormaliteis in diabetes melitus. In : Dialogue - Diabetes literature. Riview Service, Second quarter, 1994 : 13-18.
22. Medina JL. The role of modified lipoprotein in the development of arterial disease in diabetes. In : Dialogue - Diabetes literature. Riview Service. Fourth Quarter, 1994 : 11-15.
23. Sjafii Piulang. Keabnormalan lipid dan atherosklerosis pada diabetes melitus. Dalam : Simposium pengenalan dan penanganan penyakit endokrin dan metabolik. Perkeni cabang Medan, Medan, 1995 : 211-19.
24. Slamet Suyono. Dislipidemia pada diabetes. Dalam : Endokrinolog klinik 1990. Johan S Masjhur. Sri Hartini KS (ed). Kelompok studi endokrinologi dan penyakit metabolik, FK-Unpad, Bandung, 1990 : 36-46.
25. Reavan GM. Abnormal lipid metabolism. Pathogenesis and treatment. In : Clinician`s guide to non-insulin dependent diabetes. Reavan GM`s monograph. Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 1989 : 115-29.

26. Finegold KR, Grunfeld C, Pang M, Krauss RM. LDL sub class ponotype triglyceride metabolism in non-insulin dependent diabetas. *Arterioscler-Throm.* 1992 : 1496-502.
27. Andi wijaya. Lipoprotein (a) faktor risiko penyakit jantung koroner dan stroke. *Forum diagnostikum. Lab Prodia*, 1995 (1) : 1-8.
28. Harper HA, Rodwell VW, Mayer PA. Lipid metabolisme. In : *Review of physiological chemistry.* Martin muliawan (penerjemah). 17th ed. Lenge medical publication. California 1979 : 360-403.
29. Garry JD, Leatherman GF, Foster DW. Carnitin palmital transferase I. The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malanyl CoA. *J-Biol-Chem*, 1988 (235) : 4128-46.
30. Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu-Rev-Biochem.* 1986 (167) : 45-60.
31. Supartondo. Ketoasidosis. Dalam : *Buku ajar ilmu penyakit dalam.* Sjaifoellah Noer (eds). Edisi 3. Jilid I. Balai penerbit FKUI, Jakarta, 1996 : 622-26.
32. Althroff PH, Mehnert H. Diabetic ketoasidose (coma diabeticum). In : *Diabetologie in clinic and praxis.* Mehnert H (eds). Stuttgart-New York, 1994 : 363-94.
33. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoasidosis. In : *Medical clinics of north aneria. Endocrine emergencies.* K Patrick Ober (eds). WB Saunders company. Philadelphia. vol 79, 1995 (1) : 9-37.
34. Konsensus Nasional pengelolaan dislipidemia di Indonesia. *Forum studi aterosklerosis dan penyakit vaskuler.* Boehringer mannheim indonesia. Jakarta, 1995 : 1-27.
35. Strowig S, Raskin P. Glycemic control and the complication

of diabetes, after diabetes control and complication trial.
Diabetes Rev 1993 (4) : 237-57

36. Harris M, Klein R, Welborn T, Knudman M. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. Diabetes care, 1992 (15) : 815-19.
37. Ahmad H. Asdie, P Wiyono. Pentingnya pemantauan laboratorium bagi pengidap diabetes melitus. Dalam : Kumpulan makalah Konas IV PERSADI dan Konferensi kerja PERKENI, Denpasar, 1998 : 253 - 257.
38. Andi Wijaya. Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis dan pengelolaan diabetes melitus. Forum diagnosticum. Prodia. 1993 (4) : 1-8.