

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Penyakit diabetes melitus (DM) banyak dikenal orang sebagai penyakit yang erat kaitannya dengan asupan makan. Asupan makan seperti karbohidrat atau gula, protein, lemak, dan energi yang berlebihan dapat menjadi faktor risiko awal kejadian DM. Semakin berlebihan asupan makan maka semakin besar pula kemungkinan akan menyebabkan DM (Susanti dan Bistara, 2018:30). Diabetes Melitus merupakan sekumpulan gejala gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah diatas standar sehingga mempengaruhi metabolisme zat gizi karbohidrat, lemak dan protein dengan disertai etiologi multi faktor (Nurayati dan Adriani, 2017:82).

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolik dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel *beta* (β) *langerhans* kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Yosmar, Almasdy, dan Rahma, 2018:134-135). Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Amir, Wungouw, dan Pangemanan, 2015:32).

Penyakit Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik yang dapat dikendalikan dengan empat pilar penatalaksanaan. Diet menjadi salah satu hal penting dalam empat pilar penatalaksanaan DM dikarenakan pasien tidak memperhatikan asupan makan yang seimbang. Meningkatnya gula darah pada pasien DM berperan sebagai penyebab dari ketidakseimbangan jumlah insulin, oleh karena itu diet menjadi salah satu pencegahan agar gula darah tidak meningkat, dengan diet yang tepat dapat membantu mengontrol gula darah (Susanti dan Bistara, 2018:30).

Diabetes melitus disebabkan oleh gagalnya sel *beta* mensekresi insulin atau resistensi insulin. Oleh karena itu, kadar glukosa darah setelah makan menjadi tinggi dan keadaan ini dikenal dengan terganggunya keseimbangan glukosa. Gagalnya sel *beta* mensekresi insulin akan berpengaruh terhadap hepar dalam peningkatan produksi glukosa, yang menyebabkan kadar glukosa darah saat puasa menjadi meningkat (Triana dan Salim, 2017:53).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi 4 kategori sebagai berikut (Katzung, 2010):

1. DM tipe I (*Insulin Dependent Diabetes Melitus* atau IDDM)

Diabetes tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel β (*beta*) pankreas untuk memproduksi cukup insulin, sehingga produksi insulin berkurang. Pemberian insulin ini sangat penting pada pasien dengan DM tipe 1. Diabetes melitus tipe 1 dapat mulai terjadi pada usia 4 tahun dan dapat meningkat pada rentan usia 11-13, sebagian besar merupakan proses autoimun. Faktor genetik multifaktorial tampaknya menjadi kerentanan menderita penyakit ini namun hanya 10-15% pasien yang memiliki riwayat diabetes didalam keluarganya.

2. DM tipe 2 (*Non-Insulin Dependent DM* atau NIDDM)

Diabetes Melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai difisiensi relatif pada sekresi insulin. Individu yang terkena dapat lebih resisten atau mengalami difisiensi sel β yang lebih parah. Pasien DM tipe 2 mungkin tidak memerlukan insulin, tapi 30% pasien akan mendapatkan keuntungan dari terapi insulin, sekitar 10-20% pasien yang didiagnosa DM tipe 2 sebenarnya mengalami diabetes kombinasi. Pada pasien DM tipe 2 lebih rendah risiko terjadinya komplikasi akut metabolik seperti ketoasidosis.

3. DM tipe lain

Diabetes melitus yang terjadi karena penyebab spesifik lain yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah, seperti infeksi, *syndrome genetic*, tekanan atau *stress*, defek genetik fungsi sel β pancreas, kecanduan alcohol, obat dan zat kimia yang menyebabkan kerusakan pada sel β pancreas.

4. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional atau *Gestational Diabetes Melitus* (GDM) adalah kelainan kadar gula darah yang ditemukan pertama kali pada saat kehamilan, selama kehamilan plasenta dan hormon plasenta menimbulkan resistensi insulin yang biasanya terjadi pada trisemester ketiga.

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi menurut Suyanto (2016) adalah ilmu yang mempelajari aspek dinamik dari proses penyakit. Artinya, patofisiologi merupakan ilmu yang mempelajari proses terjadinya perubahan atau gangguan fungsi tubuh akibat suatu penyakit. Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu (Fatimah, 2015):

1. Resistensi insulin

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (resistensi insulin). Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan.

2. Disfungsi sel β pankreas

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Fase pertama sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi akibat resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas secara progresif.

Lebih lanjut Fatimah (2015) menjelaskan bahwa kerusakan sel-sel β pankreas secara progresif dapat menyebabkan defisiensi insulin, sehingga penderita memerlukan insulin eksogen.

2.1.4 Gejala Diabetes Melitus

Gaya hidup yang tidak baik menyumbang terjadinya faktor risiko terjadinya diabetes melitus. Secara umum, penderita diabetes melitus ditandai dengan merasakan haus, lapar, buang air kecil yang berlebihan hingga menurunnya berat badan secara drastis (Fox dan Kliven, 2011:24). Ini menjadikan masyarakat dapat melakukan identifikasi pada gejala-gejala yang timbul. Lebih lanjut dikemukakan, diabetes melitus tipe 2 dominan penyakit yang bersifat

bawaan (genetik), terutama pada anggota keluarga yang mempunyai riwayat obesitas dan diabetes melitus sebelumnya. (Askandar, 2013:17).

Askandar (2013:16) mengklasifikasi gejala diabetes menjadi dua, yaitu gejala akut dan gejala kronik. Masing-masing diuraikan sebagai berikut:

1. Gejala Akut

Gejala ini umum ditemui pada mayoritas penderita DM, dan porsinya tidak selalu sama. Bahkan ada penderita DM yang tidak menunjukkan gejala ini. Tahapan gejala akut pada penderita DM dikelompokkan menjadi beberapa fase, diantaranya:

- a. Dimulai dengan gejala yang dikenal dengan 3P-serba-banyak yaitu banyak makan (polifagia), banyak minum (polidipsia), dan banyak kencing (poliuria). Pada fase ini ditandai dengan berat badan yang bertambah naik atau gemuk.
- b. Fase selanjutnya merupakan dampak dari tidak terobatinya fase pertama. Pada fase ini, penderita tidak lagi mengalami 3P, melainkan hanya 2P, yaitu polidipsia dan poliuria. Biasanya juga disertai dengan berat badan yang turun drastis dalam kurun waktu 2-4 minggu, mudah lelah, hingga timbul rasa mual hingga rasa ingin jatuh.

2. Gejala Kronik

Gejala ini merupakan gejala yang timbul pada penderita yang terdiagnosis DM setelah beberapa bulan atau beberapa. Penderita cenderung menyadari dirinya menderita DM setelah mengalami gejala. Beberapa yang termasuk gejala kronik diantaranya kesemutan lebih sering, kulit penderita terasa panas, seperti tertusuk jarum, mudah lelah, mengantuk, kulit merasa tebal, kram, pandangan mata mulai kabur, gatal di area kemaluan, gigi mudah goyah, kemampuan seksual yang menurun atau impoten, hingga keguguran yang dialami oleh ibu hamil.

Pada fase awal penderita diabetes melitus sering kali tidak menyadari gejala-gejala yang timbul. Ini karena beberapa orang memiliki tingkat pengetahuan yang berbeda. Beberapa gejala seperti mudah lelah sering kali diartikan sebagai respon tubuh yang kurang tidur atau depresi. Tandra (2017:27) menyebutkan bahwa dalam mengidentifikasi gejala DM, penderita hanya perlu

mengenalinya dua kondisi utama yaitu (1) gula darah tinggi akan membuat seseorang mudah buang air kecil (poliuria), dan (2) melalui poliuria, seseorang akan merasa mudah haus (polidipsia).

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis menurut Haryanto (2011) adalah suatu proses penentuan penyebab penyakit atau kelainan dan mendiskripsikan penyembuhan yang cocok. Untuk diagnosis Diabetes Melitus dan gangguan toleransi glukosa lainnya, penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan cara melakukan pemeriksaan pada kadar glukosa darah.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, ini adalah kondisi di mana tubuh tidak menerima asupan kalori minimal 8 jam. **(B)**

atau

Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. **(B)**

atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.

atau

Pemeriksaan hbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). **(B)**

Gambar 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Sumber: Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENI) (2015)

Berdasarkan Gambar 2.1 di atas, dapat diketahui bahwa pemeriksaan kadar gula darah dikelompokkan menjadi beberapa macam, diantaranya yaitu:

a. Gula darah sewaktu

Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu adalah pemeriksaan yang dilakukan pada seseorang tanpa melihat atau memperhatikan waktu penderita terakhir makan (Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENI), 2015).

b. Gula darah puasa

Pemeriksaan kadar gula darah puasa adalah pemeriksaan yang dilakukan pada seseorang yang tidak makan dan tidak mendapatkan asupan kalori minimal 8 jam (Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENI), 2015).

c. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Pemeriksaan kadar gula TTGO adalah pemeriksaan yang dilakukan pada seseorang yang tidak mendapatkan asupan kalori minimal 8 jam. Setelah didapatkan hasil gula darah puasa, pasien diberi minum larutan gula atau glukosa dengan komposisi 250 ml air dengan 75 gram glukosa pada orang dewasa atau 1,75 gr/kgBB pada anak-anak yang diminum dalam waktu 5 menit. Setelah meminum larutan tersebut, pasien dianjurkan kembali berpuasa selama 2 jam. Dan dilanjutkan pemeriksaan kadar gula darah yang ke 2 (Suyono, 2014).

Tabel 2.1 Kriteria penegakan diagnosis

	HbA1c	Glukosa Darah Puasa	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO
Normal	<5,7 %	<100 mg/dL	<140 mg/dL
Pra- diabetes	5,7 – 6,4 %	100 – 125 mg/dL	140 – 199 mg/dL
Diabetes	≥6,5%	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL

Sumber: Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENI) (2015)

Berdasarkan Tabel 2.1 di atas, dapat diketahui bahwa setelah dilakukan pemeriksaan pada glukosa darah, kemudian didapatkan hasil yang tidak memenuhi kriteria diagnosis diabetes melitus, maka pasien akan tergolong dalam kelompok prediabetes seperti, Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDAT). Sekurang-kurangnya diperlukan kadar glukosa darah 2 kali abnormal untuk konfirmasi diagnosis Diabetes Melitus pada hari yang lain atau Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) yang abnormal. Konfirmasi tidak diperlukan pada keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi metabolik akut, seperti ketoasidosis, berat badan yang menurun cepat.

Namun, apabila saat pemeriksaan glukosa darah diiringi dengan keluhan khas, akan dilakukan pemeriksaan dan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah menunjukkan ≥ 200 mg/dl, maka diagnosis diabetes melitus sudah dapat ditegakkan. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan persentase $\geq 6,5\%$ juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM. Lebih lanjut, pemeriksaan HbA1c tidak dapat

dilakukan untuk menegakkan diagnosis atau evaluasi bila adanya anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan adanya gangguan fungsi ginjal pada penderita (Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENDI), 2015).

Komplikasi DM terdiri dari komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi kronis terdiri dari gangguan *microvascular* dan *macrovascular*. Kerusakan *vascular* merupakan gejala khas sebagai akibat dari DM, dan dikenal dengan nama angiopati perifer diabetik atau dikenal dengan istilah lain yaitu *Diabetic Peripheral Angiopathy* (DPA). *Macroangiopathy* (kerusakan makrovaskuler) biasanya muncul sebagai gejala klinik berupa penyakit jantung iskemik, stroke dan kelainan pembuluh darah perifer. Adapun *microangiopathy* (kerusakan mikrovaskuler) memberikan manifestasi retinopati, neuropati, dan nefropati (Putri, 2015:110).

2.1.6 Faktor Risiko

Dalam faktor risiko pada penderita diabetes ada dua yaitu :

Faktor risiko yang tidak dapat di ubah :

a. Jenis kelamin

Diabetes melitus tipe 2 banyak diderita oleh wanita, dikarenakan faktor hormonal yang menyebabkan indeks masa tubuh pada wanita lebih meningkat (Trisnawati and Setyorogo, 2013).

b. Umur

Pada diabetes melitus tipe 2 banyak dan rentan terjadi pada usia >45 tahun (Fatimah, 2015).

c. Faktor genetik

Diabetes melitus bukan lah penyakit menular namun, cenderung diturunkan jika orang tua atau saudara kandung mengalami diabetes melitus dan akan diturunkan kepada anaknya (Fatimah, 2015).

Faktor risiko yang dapat di ubah :

a. Merokok

Asap rokok dapat merangsang kelenjar adrenal dan tentunya merangsang hormon kortisol yang menyebabkan kadar gula dalam darah meningkat (Trisnawati and Setyorogo, 2013).

b. Konsumsi alkohol

Mengonsumsi alkohol biasanya pada lingkungan kebarat-baratan. Perubahan gaya hidup juga akan meningkatkan prevalensi terjadinya penderita diabetes melitus. Dengan mengonsumsi alkohol dapat mempengaruhi peningkatan tekanan darah yang nantinya akan mengganggu metabolisme gula dalam darah. Tekanan darah akan meningkat ketika seseorang mengonsumsi etil alkohol >60 ml/ hari (Fatimah, 2015).

c. Indeks Masa Tubuh (IMT)

Nilai IMT yang meningkat atau >23 dapat meningkatkan kadar glukosa dalam tubuh sebesar 200 mg% (Fatimah, 2015).

d. Lingkar pinggang

Ukuran lingkar pinggang yang berlebihan juga tidak baik untuk kesehatan, salah satunya pada penderita diabetes melitus lingkar pinggang pada wanita tidak boleh >80 cm dan pada pria tidak boleh >90 cm (Fatimah, 2015).

e. Hipertensi

Faktor risiko terjadinya diabetes melitus salah satunya adalah dengan tingginya tekanan darah atau tekanan darah >140/90 mmHg (Perkumpulan Endrokrinologi Indonesia (PERKENI), 2015).

f. Dislipidemia

Terjadinya peningkatan atau penurunan kadar lemak atau lipid di dalam darah disebut dengan dislipidemia. Pada dislipidemia akan terjadi peningkatan kadar trigliserida dan peningkatan kadar Low Density Lipoprotein (LDL), sedangkan kadar High Density Lipoprotein (HDL) menurun (Asyifa et al., 2018).

2.1.7 Penatalaksanaan DM Tipe 2

Tujuan penatalaksanaan DM menurut Fatimah (2015) ada dua yaitu tujuan jangka pendek dan tujuan jangka panjang. Tujuan jangka pendek yaitu hilangnya keluhan atau gejala DM, mempertahankan rasa nyaman dan tercapainya target pengendalian glukosa darah. Kedua, tujuan jangka panjang yaitu tercegah dan terhambatnya progresivitas penyulit *microangiopathy*, *macroangiopathy*, dan *neuropathy*. Tujuan akhir penatalaksanaan diabetes adalah untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik untuk mencapai 2 target utama, yaitu menjaga kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan

mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes (DEPKES RI, 2005).

1. Terapi non Farmakologi

a. Terapi Nutrisi dan Pengaturan diet

Terapi nutrisi medis dianjurkan untuk semua pasien. Untuk tipe 1 DM, fokusnya adalah pada fisiologis yang mengatur pemberian insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Merencanakan makan dengan jumlah karbohidrat yang moderat dan rendah lemak jenuh, dengan fokus pada makan seimbang. Pasien dengan DM tipe 2 sering membutuhkan keseimbangan kalori untuk meningkatkan berat badan (DiPiro, 2015). Dianjurkan diet dengan komposisi makan yang seimbang dalam hal karbohidrat, lemak dan protein sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut:

- Karbohidrat : 60-70%
- Protein : 10-15%
- Lemak : 20-25%

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stress akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal (DEPKES RI, 2005).

b. Olah Raga / Aktivitas Fisik

Berolah raga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Prinsipnya, tidak perlu olah raga berat, olah raga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat baik pengaruhnya bagi kesehatan. Disarankan olah raga yang bersifat CRIPE (Continuous, Rhytmical, Interval, Progressive, Endurance Training). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal (220-umur), disesuaikan dengan kemampuan 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 RI, 2005). Selain itu latihan aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan kontrol glikemik dan dapat mengurangi faktor risiko kardiovaskular, membantu untuk penurunan berat badan atau pemeliharaan dan meningkatkan kesehatan (DiPiro, 2015).

2. Terapi Farmakologi

Apabila terapi non farmakologi belum berhasil mengendalikan kadar glukosa darah penderita, maka perlu dilakukan terapi farmakologi, baik dalam bentuk terapi obat hipoglikemik oral, terapi insulin, atau kombinasi keduanya.

a. Obat Antihyperglikemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihyperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan :

- Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue): Sulfonilurea dan Glinid

1. Sulfonilurea

Merupakan obat hipoglikemik oral yang paling dahulu ditemukan. Sampai beberapa tahun yang lalu, dapat dikatakan hampir semua obat hipoglikemik oral merupakan golongan sulfonilurea. Obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (drug of choice) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penderita gangguan hati, ginjal dan tiroid. Obat-obat kelompok ini bekerja merangsang sekresi insulin dikelenjar pancreas, oleh sebab itu hanya efektif apabila sel-sel β Langerhans pankreas masih dapat memproduksi. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian senyawa-senyawa sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pancreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa dalam kondisi

hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa obat ini masih mampu meningkatkan sekresi insulin. Oleh sebab itu, obat-obat golongan sulfonilurea sangat bermanfaat untuk penderita diabetes yang kelenjar pankreasnya masih mampu memproduksi insulin, tetapi karena sesuatu hal terhambat sekresinya. Pada penderita dengan kerusakan sel-sel β Langerhans kelenjar pancreas, pemberian obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea tidak bermanfaat. Pada dosis tinggi, sulfonilurea menghambat degradasi insulin oleh hati. Absorpsi senyawa-senyawa sulfonilurea melalui usus cukup baik, sehingga dapat diberikan per oral. Setelah diabsorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). Efek samping obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea umumnya ringan dan frekuensinya rendah, antara lain gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat. Gangguan saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung dan sakit kepala. Gangguan susunan syaraf pusat berupa vertigo, bingung, ataksia dan lain sebagainya. Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulosistosis dan anemia aplastic dapat terjadi walau jarang sekali. Klorpropamida dapat meningkatkan ADH (Antidiuretik Hormon). Hipoglikemia dapat terjadi apabila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal atau pada lansia. Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat hipoglikemik oral dengan masa kerja panjang. Banyak obat yang dapat berinteraksi dengan obat-obat sulfonilurea, sehingga risiko terjadinya hipoglikemia harus diwaspadai. Obat atau senyawa-senyawa yang dapat meningkatkan risiko hipoglikemia sewaktu pemberian obat-obat hipoglikemik sulfonilurea antara lain: alkohol, insulin, fenformin, sulfonamida, salisilat dosis besar, fenilbutazon,

oksifenbutazon, probenezida, dikumarol, kloramfenikol, penghambat MAO (Mono AminOksigenase), guanetidin, steroida anabolik, fenfluramin, dan klofibrat.

2. Glinid

Mirip dengan sulfonilurea, glinid menurunkan glukosa lebih rendah dengan merangsang sekresi insulin pankreas, tetapi pelepasan insulin tergantung glukosa dan akan hilang pada konsentrasi glukosa darah rendah. Ini bisa mengurangi potensi untuk hipoglisemi yang buruk. Agen ini menghasilkan pelepasan insulin fisiologis lebih banyak dan lebih hebat menurunkan glukosa post-prandial dibandingkan dengan sulfonilurea durasi panjang. Pengurangan A1C rata-rata 0,8% menjadi 1%. Obat-obatan ini dapat digunakan untuk memberikan peningkatan sekresi insulin saat makan (bila diperlukan) dengan tujuan glikemik. Obat-obat ini sebaiknya diberikan sebelum makan (sampai 30 menit sebelumnya). Jika ada waktu makan yang dilewatkan, maka obat ini juga tidak diminum. Saat ini tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan untuk lansia.

- a. Repaglinide (Prandin): dimulai pada 0,5-2 mg secara oral dengan dosis maksimum 4 mg tiap makan (Sampai empat kali sehari atau 16 mg / hari).
 - b. Nateglinide (Starlix): diberikan 120 mg secara oral tiga kali sehari sebelum makan. dosis awal dapat diturunkan sampai 60 mg tiap makan pada pasien yang A1C mendekati target terapi ketika terapi dimulai.
- Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin : Metformin dan Tiazolidindion (TZD)

1. Metformin

Metformin meningkatkan sensitivitas insulin dari hati dan jaringan perifer (otot) untuk meningkatkan penyerapan glukosa. Hal ini mengurangi tingkat A1C 1,5% menjadi 2%, tingkat FPG 60 sampai 80mg / dL (3,3-4,4 mmol / L), dan mempertahankan

kemampuan untuk mengurangi tingkat FPG sangat tinggi yaitu ($> 300 \text{ mg / dL}$ atau $> 16,7 \text{ mmol / L}$). Metformin mengurangi trigliserida plasma dan low-density lipoprotein (LDL) kolesterol sebesar 8% menjadi 15% dan sederhana meningkatkan high-density lipoprotein (HDL) kolesterol (2%). Metformin tidak menyebabkan hipoglikemia ketika digunakan sendirian. Metformin digunakan dalam obesitas / kelebihan berat badan DM tipe 2 pasien (jika ditoleransi dan tidak kontraindikasi) karena satu-satunya obat anti hiperglikemik oral yang terbukti mengurangi risiko kematian total. Efek samping yang paling umum adalah abdominal discomfort, stomach upset, diare, dan anoreksia. Efek ini dapat diminimalkan dengan mentitrasi dosis perlahan dan menggunakannya bersama makan. Extended-release metformin (Glucophage XR) dapat mengurangi efek samping GI. Asidosis laktat jarang terjadi dan dapat diminimalkan dengan menghindari penggunaan pada pasien dengan insufisiensi ginjal (kreatinin serum $1,4 \text{ mg / dL}$ atau lebih [$\geq 124 \mu\text{mol / L}$] pada wanita dan $1,5 \text{ mg / dL}$ atau lebih [$\geq 133 \mu\text{mol / L}$] pada laki-laki), gagal jantung kongestif atau kondisi predisposisi hipoksemia atau asidosis laktat bawaan.

- a. Metformin aksi cepat (Glucophage) diberikan 500 mg dua kali sehari dengan makan (atau 850 mg sekali sehari) dan ditingkatkan 500 mg tiap minggu (atau 850 mg tiap 2 minggu) sampai dicapai total 2000 mg/hari. Dosis harian maksimum yang dianjurkan adalah 2550 mg/hari.
- b. Metformin lepas lambat (Glucophage XR) bisa dimulai dengan 500 mg dengan makan sore hari dan ditingkatkan 500 mg tiap minggu sampai total 2000 mg/hari. Jika kontrol suboptimal bisa didapat dengan dosis sekali sehari pada dosis maksimum, bisa diberikan dosis 100 mg dua kali sehari.

2. Tiazolidindion (TZD)

Obat ini meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot, hati dan lemak secara tidak langsung. Ketika diberikan selama 6 bulandengan dosis maksimal, pioglitazone dan rosiglitazone mengurangi A1C oleh ~ 1,5% dan FPG dari 60 menjadi 70 mg / dL (3,3-3,9 mmol /L). Efek maksimum tidak dapat dilihat sampai 3 sampai 4 bulan terapi. Pioglitazone menurunkan trigliserida plasma sebesar 10% sampai 20%, sedangkan rosiglitazone cenderung tidak berpengaruh. Pioglitazone tidak menyebabkan peningkatan yang signifikan pada LDL kolesterol, sedangkan kolesterol LDL dapat meningkat 5% sampai 15% dengan rosiglitazone. Retensi cairan dapat terjadi, dan edema perifer dilaporkan dalam 4% sampai 5% pasien. Ketika digunakan dengan insulin, angka kejadian edema adalah ~ 15%. Glitazones merupakan kontraindikasi pada pasien dengan kelas New York Heart Association III atau gagal jantung IV dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan kelas I atau gagal jantung II atau lainnya yang mendasari penyakit jantung. Berat badan 1,5 sampai 4 kg tidak lazim. Jarang terjadi, kenaikan yang cepat dari sejumlah berat badan sehingga bila terjadi mungkin memerlukan penghentian terapi. Glitazones juga telah dikaitkan dengan kerusakan hati, peningkatan patah tulang, dan sedikit peningkatan risiko kanker kandung kemih.

b. Insulin

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM Tipe 1. Pada DM Tipe I, sel- sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM Tipe I harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM Tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral.

Insulin yang disekresikan oleh sel-sel β pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, yang kemudian akan di

distribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah. Efek kerja insulin yang sudah sangat dikenal adalah membantu transpor glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya. Disamping fungsinya membantu transport glukosa masuk ke dalam sel, insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme, baik metabolisme karbohidrat dan lipid, maupun metabolisme protein dan mineral. Insulin akan meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis, serta meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel. Itu sebabnya, gangguan fungsi insulin dapat menyebabkan pengaruh negatif dan komplikasi yang sangat luas pada berbagai organ dan jaringan tubuh.

2.2 Pola Makan

2.2.1 Definisi

Pola makan merupakan faktor yang berpengaruh pada status gizi, dimana pola makan dapat dinilai secara langsung dari kualitas dan kuantitas hidangan. Jika susunan hidangan memenuhi kebutuhan tubuh, baik kuantitas maupun kualitasnya, maka tubuh akan mendapat kondisi kesehatan yang sebaik-baiknya dan keadaan gizi yang baik pun dapat tercapai (Miko dan Dina, 2016:84). Karbohidrat yang optimal dan normal untuk rasio lipid dalam diet merupakan tantangan utama mengingat perannya untuk mencegah penyakit kronis seperti diabetes melitus tipe 2. Peningkatan asupan karbohidrat akan menurunkan kadar HDL dan meningkatkan plasma puasa konsentrasi TG. Peningkatan asupan karbohidrat meningkatkan sekresi insulin untuk mempertahankan homeostasis insulin, dan asupan karbohidrat tinggi, yang mengarah ke sekresi insulin, terkait dengan menerima energi yang menyebabkan tingkat yang lebih tinggi dari insulin setelah makan. Sekresi insulin dengan output yang tinggi dapat dikaitkan dengan penurunan terkait usia dalam sekresi insulin, sehingga pembangunan yang lebih cepat dari diabetes (Rahati, Shahraki, Arjomand, & Shahraki, 2014).

Kuantitas dan kualitas diet lemak mempengaruhi toleransi glukosa dan sensitivitas insulin. Diet tinggi lemak dapat menyebabkan intoleransi glukosa melalui beberapa mekanisme, termasuk menurunkan insulin mengikat reseptor, degradasi transportasi glukosa, mengurangi sintesis TG, dan akumulasi trigliserida yang disimpan dalam otot rangka. Komposisi asam lemak mempengaruhi fungsi insulin melalui efeknya terutama membran fosfolipid, yang berpengaruh terhadap fluiditas membran dan sinyal insulin (Rahati, Shahraki, Arjomand, & Shahraki, 2014).

2.2.2 Indikator Pengukuran

Indikator pengukuran pola makan menggunakan kuesioner dari UK Diabetes and Diet Questionnaire sebagaimana penelitian yang dilakukan oleh England, *et.al.* (2016). UKDDQ merupakan kuesioner dengan 25 pertanyaan yang dirancang secara khusus untuk menilai diet dan perilaku diet pada orang dewasa dengan, atau berisiko untuk DM tipe 2 (England, *et.al.*, 2016). Temuan penelitiannya menemukan bahwa kuesioner tersebut terbukti mampu menjadi ukuran yang dapat diandalkan dan valid. The UKDDQ melakukan perbandingan dengan buku harian makan sebagai kuesioner singkat lainnya untuk kesepakatan relatif. Pada penelitian England, *et.al.* (2017), menggunakan kuesioner The UKDDQ menunjukkan bahwa terdapat hubungan penggunaan kuesioner The UKDDQ pada penurunan kadar gula darah.

2.3 Aktivitas Fisik

2.3.1 Definisi

Aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka yang memerlukan energi. Kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kronis dan secara keseluruhan diperkirakan menyebabkan kematian secara global. Kelebihan energi karena rendahnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko kegemukan dan obesitas. Aktivitas fisik mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Ketika aktivitas tubuh tinggi, penggunaan glukosa oleh otot akan ikut meningkat. Aktivitas fisik yang rendah dapat menyebabkan pembakaran energi dalam tubuh menjadi berkurang. Kelebihan energi di dalam tubuh akan disimpan dalam bentuk lemak dan

penyimpanan glukosa yang berlebihan akan mengakibatkan terjadinya obesitas. Faktor lain seperti gaya hidup dan pola makan masyarakat di perkotaan yang kurang sehat seperti makan cepat saji (*junkfood*) juga dapat berperan dalam mempengaruhi peningkatan kadar glukosa darah (Fajrani, 2018).

Aktivitas fisik secara langsung berhubungan dengan kecepatan pemulihan gula darah otot. Saat aktivitas fisik, otot menggunakan glukosa yang disimpan sehingga glukosa yang tersimpan akan berkurang. Untuk mengisi kekurangan tersebut otot mengambil glukosa di dalam darah, sehingga dapat meningkatkan kontrol gula darah (Nurayati dan Adriani, 2017). Melakukan aktivitas fisik secara teratur dibawah pengawasan tenaga medis pada penderita diabetes dapat bermanfaat untuk menurunkan kadar gula darah, memperbaiki kontrol diabetes, meningkatkan fungsi jantung dan pernafasan, menurunkan berat badan serta meningkatkan kualitas hidup (Timisela, Ratag, dan Kalesaran, 2017).

2.3.2 Indikator Pengukuran

Indikator pengukuran aktivitas fisik dilakukan dengan menggunakan International Physical Activity Questionnaire. Kuesioner ini terdiri dari satu set yang berisi beberapa pertanyaan diantaranya *long-set* (5 item aktivitas domain yang ditanyakan secara independen) dan *short-set* (4 item yang generik). Penelitian yang dilakukan oleh Nurayati dan Adriani (2017) menggunakan kuesioner IPAQ untuk menguji aktivitas fisik pada kadar gula darah penderita diabetes melitus. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 62,9% responden memiliki aktivitas fisik rendah dan sebanyak 58,0% responden memiliki kadar gula darah puasa dalam kategori tinggi. Artinya, semakin rendah frekuensi penderita dalam hal aktivitas fisik, semakin tinggi kadar gula darahnya. Sebaliknya, ketika penderita melakukan aktivitas fisik dengan teratur, maka kadar gula darahnya dapat menjadi normal. Ini menunjukkan bahwa aktivitas fisik seseorang berpengaruh pada kadar gula darah penderita diabetes.

2.4 Hubungan Antar Variabel

2.4.1 Hubungan Pola Makan terhadap Penurunan Kadar Gula Darah

Pola makan merupakan faktor yang berpengaruh pada status gizi, pola makan dapat dinilai secara langsung dari kualitas dan kuantitas hidangan (Miko

dan Dina, 2016:84). Peningkatan asupan karbohidrat meningkatkan sekresi insulin untuk mempertahankan homeostasis insulin, dan asupan karbohidrat tinggi, yang mengarah ke sekresi insulin, terkait dengan menerima energi yang menyebabkan tingkat yang lebih tinggi dari insulin setelah makan. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa ada hubungan antara pengaturan makan dengan rerata kadar gula darah acak (Putri dan Isfandiari, 2013). Dalam penelitian Putri dan Isfandiari 2013, ditemukan sebanyak 39,6% sampel merupakan pasien diabetes melitus yang tidak menjaga pola makanya, mempunyai rata-rata kadar gula darah ≥ 160 mg/dl atau sebanyak 22,7%. Sedangkan pasien dengan pengaturan makan yang sesuai, terdapat sebanyak 60,4% sampel memiliki rata-rata kadar gula darah < 160 mg/dl atau sebanyak 50,9%. Ini menunjukkan pengaturan makan dapat menstabilkan kadar glukosa darah dan lipid-lipid dalam batas normal. Hal ini didukung oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh Susanti dan Bistara (2018) yang menyatakan bahwa ada hubungan yang kuat antara pola makan dengan kadar gula darah. Penelitian Susanti dan Bistara 2018, menjelaskan bahwa karakteristik kadar gula darah hipoglikemia yaitu 1 orang (3%), pola makan yang baik dengan karakteristik kadar gula darah normal yaitu 4 orang (20%), pola makan baik dengan karakteristik kadar gula darah hiperglikemia yaitu 1 (3%), pola makan cukup baik dengan karakteristik kadar gula darah hipoglikemia yaitu 7 orang (18%), pola makan cukup baik dengan karakteristik kadar gula darah normal yaitu 6 orang (15%), pola makan cukup baik dengan karakteristik kadar gula darah hiperglikemia yaitu 9 orang (23%), pola makan kurang baik dengan karakteristik hipoglikemia yaitu 1 orang (3%), pola makan kurang baik dengan karakteristik kadar gula darah normal yaitu 5 orang (13%), dan pola makan kurang baik dengan karakteristik kadar gula darah hiperglikemia yaitu 6 orang (15%). Dengan demikian, hipotesis pertama dalam penelitian ini dirumuskan menjadi,

H₁: Pola makan berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar gula darah pasien diabetes melitus tipe 2 di klinik Aulia Jombang

2.4.2 Hubungan Aktivitas Fisik terhadap Penurunan Kadar Gula Darah

Aktivitas fisik adalah setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka yang memerlukan energi. Aktivitas fisik mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Saat aktivitas fisik, otot menggunakan glukosa yang disimpannya

sehingga glukosa yang tersimpan akan berkurang. Untuk mengisi kekurangan tersebut otot mengambil glukosa di dalam darah, sehingga glukosa di dalam darah menurun dan dapat meningkatkan kontrol gula darah (Nurayati dan Adriani, 2017). Hasil penelitian Nurayati dan Adriani (2017) menunjukkan bahwa ada hubungan antara aktivitas fisik dengan kadar gula darah puasa penderita diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 62,9% responden memiliki aktivitas fisik rendah dan sebanyak 58,0% responden memiliki kadar gula darah puasa dalam kategori tinggi. Artinya, aktivitas fisik yang tidak teratur berpengaruh terhadap tingginya kadar gula darah. Sebaliknya, ketika penderita melakukan aktivitas fisik yang teratur, maka kadar gula darah terkontrol dengan baik. Dengan demikian, hipotesis ketiga penelitian ini dirumuskan menjadi, H2: Aktivitas fisik berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar gula darah pasien diabetes melitus tipe 2 diklinik Aulia Jombang

