

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Diabetes Melitus**

##### **2.1.1. Pengertian Diabetes Melitus**

Penyakit diabetes melitus (DM) banyak dikenal orang sebagai penyakit yang erat kaitannya dengan asupan makanan. Asupan makanan seperti karbohidrat atau gula, protein, lemak, dan energi yang berlebihan dapat menjadi faktor risiko awal kejadian DM. Semakin berlebihan asupan makanan maka semakin besar pula kemungkinan akan menyebabkan DM (Susanti & Bistara, 2018). 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 & Adriani, 2017)

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 ( $\beta$ ) langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Yosmar, Almasdy, Rahma, et al. 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, dkk. 2015).

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 & Salim, 2017:53).

### **2.1.2. Klasifikasi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi 4 kategori sebagai berikut :

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

Diabetes tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel  $\beta$  (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.

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

Diabetes Melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai defisiensi relatif pada sekresi insulin. Individu yang terkena dapat lebih resisten atau mengalami defisiensi sel  $\beta$  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.

c. DM tipe lain

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

d. 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. DMG merupakan suatu komplikasi kehamilan yang umum dan baru dapat didiagnosis pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu. Penegakkan diagnosis DMG dapat menggunakan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) sebagai *gold standard* dan juga mengidentifikasi faktor risiko yang ada, seperti usia, Indeks Massa Tubuh (IMT), riwayat keluarga, dan lainnya (Suyono et al., 2017).

### 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. Menurut Fatimah (2015), Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu:

a. 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.

b. Disfungsi sel  $\beta$  pankreas

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

#### **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. 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).

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

a. 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:

- 1). 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.
- 2). 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.

b. Gejala Kronik

Gejala ini merupakan gejala yang timbul pada penderita yang terdiagnosis DM setelah beberapa bulan. 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

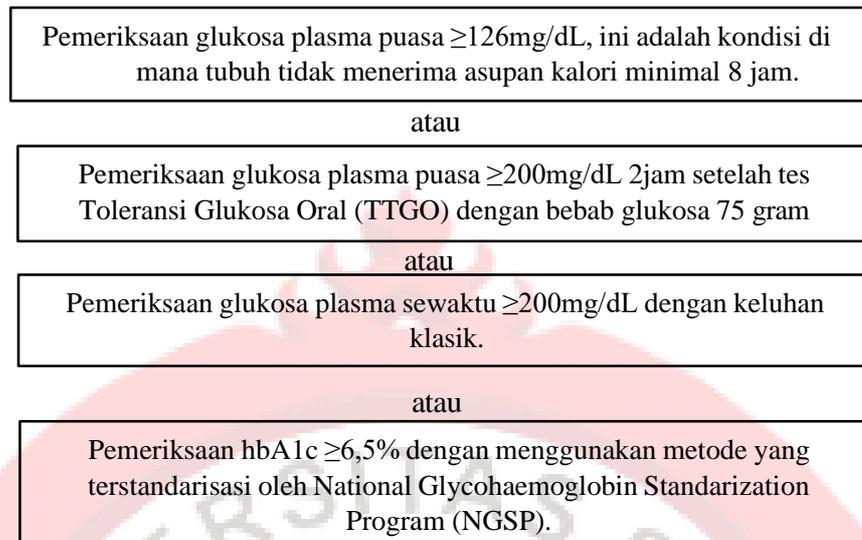
mudah goyah, kemampuan seksual yang menurun atau impoten, hingga keguguran yang dialami oleh ibu hamil.

Dalam 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) menyebutkan bahwa dalam mengidentifikasi gejala DM, penderita hanya perlu mengenali 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 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.



**Gambar 2. 1.** Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

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.

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.

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.

### 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 (Susanti EFN.2019).

#### b. Umur

Pada diabetes melitus tipe 2 banyak dan rentan terjadi pada usia >45 tahun (Susanti EFN. 2019).

#### 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 (Susanti EFN. 2019).

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 (Veridiana NN, Nurjana MA.2019).

b. 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 (Perwitasari BH. dkk (2017).

c. Hipertensi

Faktor risiko terjadinya diabetes melitus salah satunya adalah dengan tingginya tekanan darah atau tekanan darah >140/90 mmHg. Susanti EFN. (2019).

d. Dislipidemia

Terjadinya peningkatan atau penurunan kadar lemak atau lipid di dalam darah disebut dengan dislipidemia. Selanjutnya dislipidemia akan terjadi peningkatan kadar trigliserida dan peningkatan kadar Low Density Lipoprotein (LDL), sedangkan kadar High Densiti Lipoprotein (HDL) menurun (Susanti EFN. 2019).

### **2.1.7. Penatalaksanaan DM Tipe 2**

Tujuan penatalaksanaan DM 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 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.

## a. Terapi non Farmakologi

### 1). Terapi Nutrisi dan Pengaturan diet

Terapi nutrisi medis dianjurkan untuk semua pasien. Selanjutnya DM/1 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. Dianjurkan diet dengan komposisi makan yang seimbang dalam hal karbohidrat, lemak dan protein sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut:

1. Karbohidrat : 60-70%
2. Protein : 10-15%
3. 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. Perkeni (2015).

### 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, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal (220-umur),

disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olah raga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga aerobik ini paling tidak dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olah raga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (DEPKES 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 (Perkeni, 2015).

#### b. 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.

##### 1). Obat Antihiperqlikemia Oral

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

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

##### a). 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  $\beta$  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  $\beta$  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.

b). 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.

- 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).
- 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.

### **2.1.8. Peningkatan Sensitivitas terhadap Insulin: Metformin dan Tiazolidindion (TZD)**

#### **a. 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 mg / dL atau > 16,7mmol / 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 mg / dL atau lebih [ $\geq 124 \mu\text{mol} / \text{L}$ ] pada wanita dan 1,5 mg / dL atau lebih [ $\geq 133 \mu\text{mol} / \text{L}$ ] pada laki-laki), gagal jantung kongestif atau kondisi predisposisi hipoksemia atau asidosis laktat bawaan.

1. 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.
  2. 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.
- b. 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.

#### a. Insulin

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM Tipe 1. Pada DM Tipe I, sel- sel  $\beta$  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  $\beta$  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 (Amtiria, R. 2015). 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 (Amtiria, R. 2015).

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 (Amtiria, R. 2015).

### **2.2.2. Indikator Pengukuran**

Indikator pengukuran pola makan menggunakan kuesioner dari UK Diabetes and Diet Questionnaire sebagaimana penelitian yang dilakukan oleh (Idris, Andi Mardhiyah, Jafar Nurhaedar, Indriasari Rahayu. 2014). 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 (Englad,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. Idris, 'dkk' (2014), 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. Aqsha TL dan Diana M. (2013).

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 (Winda, A. 2014). 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, 'dkk' (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 (Amtiria, R. 2015) 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 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. Kepatuhan

### 2.4.1. Pengertian Kepatuhan

Kepatuhan berasal dari kata dasar “patuh” yang berarti disiplin dan taat. Kepatuhan adalah suatu tingkat dimana perilaku individu (misalnya dalam kaitan dengan mengikuti pengobatan, mengikuti instruksi diet, atau membuat perubahan gaya hidup) sesuai atau tepat dengan anjuran dokter. Kepatuhan juga di definisikan sebagai tingkatan dimana individu mengikuti instruksi yang diberikan untuk mendukung pengobatan terhadap penyakitnya. Kepatuhan merupakan sikap atau ketaatan individu mematuhi anjuran petugas kesehatan untuk melakukan tindakan medis. Boyoh, M. E. ‘dkk’ (2015). Kepatuhan adalah tingkat perilaku pasien yang tertuju terhadap instruksi atau petunjuk yang diberikan dalam bentuk terapi apapun yang ditentukan, baik diet, latihan, pengobatan atau menepati janji pertemuan dengan dokter Boyoh, M. E., ‘dkk’ (2015). Kepatuhan terhadap pengobatan didefinisikan sebagai sejauh mana perilaku pasien sesuai dengan instruksi yang diberikan oleh tenaga medis mengenai penyakit dan pengobatannya. Tingkat kepatuhan untuk setiap pasien biasanya digambarkan sebagai persentase jumlah obat yang diminum setiap harinya dan waktu minum obat dalam jangka waktu tertentu. (Hannan, M., 2013).

Sebagian penyedia layanan kesehatan menggunakan istilah kesesuaian (*compliance*) bukan kepatuhan (*adherence*). Kesesuaian didefinisikan sebagai sejauh mana perilaku seseorang bertepatan dengan saran medis. Non compliance kemudian pada dasarnya berarti bahwa pasien tidak mematuhi saran dari penyedia layanan kesehatan. Ketidak sesuaian pasien dipengaruhi oleh kualitas pribadi dari pasien,

seperti lupa, kurangnya kemauan atau sikap disiplin, atau rendahnya tingkat pendidikan. Kepatuhan (*adherence*) didefinisikan sebagai sikap aktif, sukarela, keterlibatan kolaborasi pasien dalam menerima perilaku untuk menghasilkan outcome therapy. Konsep dari kepatuhan adalah pilihan dalam penetapan tujuan, perencanaan perawatan, dan implementasi dari regimen. (Hannan, M., 2013).

Menurut WHO, kepatuhan (*adherence*) didefinisikan sebagai tingkat perilaku seseorang dalam menjalankan pengobatan, mengikuti diet, dan/atau disepakati dengan penyedia layanan kesehatan. Sedangkan compliance merupakan tingkat perilaku seseorang dalam menjalankan pengobatan sesuai dengan petunjuk atau perintah yang diberikan oleh petugas kesehatan. Disini pasien berperan pasif dalam proses pengobatan, mengikuti perintah dokter dan rencana terapi tidak didasarkan pada therapeutic alliance atau kesepakatan antara pasien dan dokter, sehingga penggunaan istilah ini sudah tidak begitu disukai.

Kepatuhan (*adherence*) didefinisikan sebagai mengikuti instruksi yang telah diberikan, hal ini melibatkan pilihan konsumen dan tidak bersifat menghakimi, tidak seperti compliance yang menuntut pasien bersifat pasif. Ketidakpatuhan terapi meliputi penundaan pengambilan resep, tidak mengambil obat yang diresepkan, tidak mematuhi dosis, dan mengurangi frekuensi penggunaan obat (Hannan, M., 2013). Menurut Hannan, M., (2013) kepatuhan adalah perilaku individu (misalnya: minum obat, mematuhi diet, atau melakukan perubahan gaya hidup) sesuai anjuran terapi dan kesehatan. Tingkat kepatuhan dapat dimulai dari tindak mengindahkan setiap aspek anjuran hingga mematuhi rencana.

#### 2.4.2. Faktor –faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, beberapa faktor yang dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien. Secara umum faktor-faktor yang berkaitan dengan tingkat kepatuhan pada pasien diabetes melitus adalah :

- 1) Usia
- 2) Pendidikan
- 3) Status sosial dan ekonomi
- 4) Regimen terapi
- 5) Pengetahuan pasien tentang penyakit
- 6) Pengetahuan pasien tentang obat
- 7) Interaksi pasien dengan tenaga kesehatan (Adikusuma W. dan Qiyaam N., 2017,).

#### 2.4.3. Cara Mengukur Kepatuhan

Terdapat dua metode yang bisa digunakan untuk mengukur kepatuhan yaitu :

- 1). Metode langsung

Pengukuran kepatuhan dengan metode langsung dapat dilakukan dengan observasi pengobatan secara langsung, mengukur konsentrasi obat dan metabolitnya dalam darah atau urin serta mengukur biologic marker yang ditambahkan pada formulasi obat.

Kelemahan metode ini adalah biayanya yang mahal, memberatkan tenaga kesehatan dan rentan terhadap penolakan pasien (Hannan, (2013).

## 2). Metode tidak langsung

Metode tidak langsung dapat dilakukan dengan menanyakan pasien tentang cara pasien menggunakan obat, menilai respon klinik, melakukan perhitungan obat (*pill count*), menilai angka refilling prescriptions, mengumpulkan kuesioner pasien, menggunakan electronic medication monitor, menilai kepatuhan pasien anak dengan menanyakan kepada orang tua (Hannan, M., 2013). Dari kedua metode tersebut mempunyai kelebihan dan kekurangan masing-masing.

Metode yang digunakan untuk mengukur kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat terdiri dari 2 metode, yaitu metode langsung dan metode tidak langsung. Metode langsung yaitu dengan melakukan pengukuran kadar obat atau metabolit dalam darah, observasi terapi secara langsung dan pengukuran penanda biologis dalam darah. Metode tidak langsung yaitu dengan menggunakan kuisisioner *Morisky Medication Adherence Scale 8* (MMAS-8). Metode MMAS-8 mempunyai keuntungan diantaranya, mudah, objektif, dan kuantitatif. Sedangkan kekurangan metode ini dapat dengan mudah diubah oleh pasien (*pill dumping*). Metode *self-report* menggunakan kuisisioner MMAS-8 yaitu berupa pertanyaan yang sudah tervalidasi untuk mengukur tingkat kepatuhan pasien. Keuntungan metode ini adalah singkat, mudah dihitung, dan sesuai untuk beberapa pengobatan, sedangkan kerugiannya dapat dengan mudah dimanipulasi oleh pasien (Hannan, M., 2013).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rosyida, (2015) di kota Surabaya dengan menggunakan metode MMAS-8 menunjukkan bahwa jumlah pasien yang tidak patuh 23 orang (69,70%). Hasil ini lebih besar dari hasil penelitian yang dilakukan oleh

Ramadana pada tahun 2020 di padang yang mendapatkan hasil sebesar 36% (patuh) dan 64% (tidak patuh). Metode MMAS-8 pernah dilakukan di RSUD Dr. Tjitrowardojo Purworejo tahun 2017 dan memperoleh hasil 32,1% kepatuhan tinggi, 28,3% kepatuhan sedang, 39,6% kepatuhan rendah (Ainni, 2017). Berdasarkan data-data yang telah disebutkan maka peneliti akan melakukan penelitian tentang Tingkat Kepatuhan Penggunaan Obat Antidiabetes Oral dengan menggunakan metode MMAS-8.

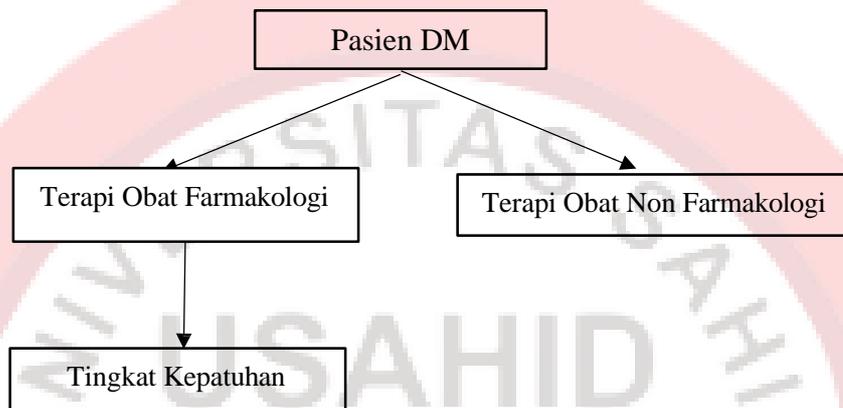
## **2.5. Landasan Teori**

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan gula darah. Diabetes adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting, menjadi salah satu prioritas dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut para pemimpin dunia (WHO, 2016).

Menurut hasil Riskesdas (2018), Diabetes Melitus cenderung banyak diderita oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Didapatkan prevalensi DM di Indonesia sebesar 8,4 % dan pada tahun 2030 menjadi 21,3%. Sedangkan presentase hasil Riskesdas secara nasional prevalensi tertinggi DM berdasarkan diagnosa dokter terjadi pada umur 55-64 tahun sebesar 6,3% dan umur 65-74 tahun sebesar 6,0%. Di Indonesia provinsi dengan DM tertinggi yakni DKI Jakarta/16%, Di Yogyakarta/14 %, Kalimantan Timur/13 % dan Jawa Tengah 1,5 % kasus.

## 2.6. Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan gambaran dari teori-teori yang digunakan sebagai bahan penelitian yang menghubungkan antara variabel-variabel penelitian yang ditentukan.



**Gambar 2.2.** Kerangka Konsep

## 2.7. Keterangan Empiris

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui tingkat kepatuhan penggunaan obat antidiabetes oral pada pasien diabetes melitus tipe II yang nantinya hasil penelitian ini di buat dalam bentuk kuesioner. Secara umum, pendekatan empiris digunakan untuk membangun pengetahuan yang dapat diuji kebenarannya melalui metode ilmiah.