

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dan kumpulan masalah anatomi dan kimiawi yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau karena keduanya dan dimanifestasikan dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) (PERKENI, 2011; & Sudoyo, *et al.*, 2007). Dalam pengertian lain disebutkan DM adalah gangguan metabolisme bisa terjadi karena genetik ditandai dengan hilangnya sensitifitas terhadap karbohidrat dan jika berkembang diabetes melitus dicirikan dengan kejadian hiperglikemia puasa dan postprandial (Price & Wolson, 2006)

2. Etiologi Diabetes Melitus

Pada DM insufisiensi, insulin dianggap sebagai penyebab DM, namun pada sebagian besar kasus diabetes melitus, determinasi genetik dianggap berperan sebagai penyebab terpenting (Price & Wolson, 2006). Penyebab utama pada diabetes melitus tipe 1 adalah rusaknya hasil produksi insulin yang disebabkan oleh proses autoimun yang diduga disebabkan oleh serangan infeksi virus di sel β -pankreas (Price & Wilson, 2006., Smeltzer & Bare, 2008). Sementara diabetes tipe 2 disebabkan oleh penurunan sensitifitas atau penurunan jumlah produksi

insulin. Sehingga pada diabetes melitus tipe 2, pengelolaan diet dan latihan serta dilengkapi dengan konsumsi obat penting untuk mengatasi keadaan ini (Smeltzer & Bare, 2014).

3. Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Manifestasi klinis yang sering muncul pada pasien dengan hiperglikemia kronik adalah poliuria, polidipsia (rasa haus berlebihan), penurunan berat badan, kadang mengalami polifagia serta penglihatan kabur (*American Diabetes Association/ADA*, 2014), sakit kepala, pusing, keram kaki (*Diabetes Australia*, 2015).

4. Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan metode presentasi klinis, usia awitan dan riwayat penyakit, ADA (2014) mengklasifikasikan diabetes melitus ke dalam empat tipe, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan 2, diabetes gestasional (kehamilan), dan diabetes melitus tipe lain. Klasifikasi ini telah disahkan oleh WHO dan telah dipakai diseluruh dunia.

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes ini disebut juga *isulin dependent diabetes mellitus* (IDDM), terjadi karena destruksi sel β -pankreas yang bisa berlanjut ke defisiensi insulin absolut yang terjadi karena proses imunologi.

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah diabetes melitus yang terjadi karena resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin (Smeltzer & Bare, 2008). Pada diabetes tipe ini kadar insulin mungkin akan

sedikit menurun atau mungkin masih pada kadar normal karena pankreas masih bisa sedikit memproduksi insulin, sehingga tipe ini juga sering disebut non insulin dependent diabetes melitus (NIDDM, 2014).

c. **Diabetes Gestasional**

Merupakan diabetes yang terjadi selama kehamilan. Selama kehamilan tubuh akan mensekresi hormon-hormon plasenta sehingga meningkatkan kebutuhan insulin dalam mengontrol glukosa darah, sehingga jika tubuh tidak mampu berkompensasi dalam memenuhi kebutuhan insulin maka seorang wanita akan mengalami diabetes selama masa kehamilannya. (ADA, 2014). Penatalaksanaan awal yang dapat dilakukan adalah modifikasi dan pengaturan diet serta pemantauan kadar gula darah secara rutin. Tujuannya adalah untuk mengatur kadar glukosa darah selama kehamilan dengan rata-rata 70-100 mg/dl sebelum makan, < 165 mg/dl postpradial (Smeltzer & Bare, 2002). Diabetes gestasional akan hilang setelah bayi lahir, namun 5% sampai 10% kejadian akan berkembang menjadi diabetes tipe 2 (ADA, 2014).

B. Diabetes Melitus tipe 2

1. Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah diabetes melitus yang terjadi karena kombinasi dari resistensi insulin dan ketidakadekuatan insulin dalam merespon (ADA, 2014), yang merupakan suatu kondisi dimana otot,

lemak sel hati tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (NIDDKD, 2014). Pada diabetes tipe ini kadar insulin mungkin akan sedikit menurun atau mungkin masih pada kadar normal karena pankreas masih bisa sedikit memproduksi insulin, sehingga tipe ini juga sering disebut *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) (Purbamasari dalam Purbondari, 2014). Oset akan berkembang secara perlahan dan tidak terdiagnosa selama bertahun-tahun (Guyton & Hall, 2007 & NIDDKD, 2014) sehingga disebut dengan diabetes onset dewasa (Guyton & Hall, 2007).

2. Etiologi Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe dapat terjadi karena beberapa penyebab, diantaranya:

a. Usia

Menurut ADA usia diatas 45 tahun memiliki resiko mengalami DM (ADA, 2014; NIDDKD, 2014). Onset dari diabetes melitus tipe 2 akan muncul pada usia di atas 30 tahun namun ada juga yang terjadi pada usia 50-60 tahun (Guyton & Hall, 2007), dari sumber lain mengatakan DM tipe 2 akan muncul setelah usia 40 tahun (Purnamasari dalam Purbondasari, 2014).

b. Kerentanan genetik (ADA, 2014; NIDDKD, 2014)

Kerentanan genetik DM tipe 2 dapat dilihat dari adanya riwayat penyakit di keluarga, dimana sekitar 10% pasien DM memiliki saudara kandung yang terkena DM tipe 2, sementara pada

kembar identik diperkirakan pewarisan genetik ini sebesar 33-90% dibandingkan kembar yang tidak identik yang hanya sekitar 17-37%. Orang yang mewarisi varian gen TCF7L2 memiliki resiko dua kali lebih besar dari pada orang yang tidak sebagai karier (Bilous & Donnelly, 2015).

c. Obesitas dan latihan fisik

Kedua hal ini saling berkaitan dan berpengaruh dengan kejadian diabetes melitus tipe 2. Ketidakseimbangan *intake* kalori dan aktivitas fisik memicu terjadinya obesitas. Timbunan lemak sering menumpuk pada daerah abdomen yang menjadi resiko terjadinya resistensi insulin, dan penyakit lain penyakit jantung dan pembuluh darah (ADA, 2014 & NIDDKD, 2014).

d. Resistensi insulin

Resistensi insulin dapat terjadi pada orang dengan kelebihan berat badan atau obesitas, mempunyai penumpukan lemak yang berlebihan di abdomen atau orang dengan kurang aktivitas. Sel otot, lemak dan hati tidak mampu berinteraksi secara efektif dengan insulin, sehingga pankreas akan berkompensasi dengan memproduksi insulin lebih banyak (ADA, 2014 & NIDDKD, 2014). Karena sel beta masih mampu berkompensasi dengan menimbulkan hiperinsulinemia, maka glukosa darah masih normal (Sudoyo, *et al.*, 2007). Namun semakin lama produksi insulin akan berkurang karena

disfungsi sel beta pankreas, akibatnya kadar glukosa darah akan meningkat dan terjadi diabetes melitus tipe 2 (NIDDKD, 2014).

e. Abnormalitas produksi glukosa hati

Abnormalitas inkresi produksi gula oleh hati berkontribusi dalam peningkatan kadar glukosa darah. Normalnya pankreas akan melepaskan hormon glukagon untuk menstimulasi produksi gula pada saat kadar glukosa darah rendah, sebaliknya jika kadar insulin dan glukosa darah tinggi glukagon akan turun. Namun pada sebagian orang dengan diabetes melitus, pankreas terus melepaskan glukagon dan selanjutnya glukagon terus merubah simpanan gula dihati dan meningkatkan glukosa darah yang tidak dibutuhkan sehingga glukosa darah tinggi (NIDDKD, 2014).

3. Manifestasi Klinis

Intoleransi glukosa yang berlangsung lama dan progresif mengakibatkan awitan diabetes melitus tipe 2 tidak terdeteksi. Gejala yang biasa muncul pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah kelelahan, iritabilitas, luka sulit sembuh, penglihatan kabur rentan terkena infeksi (Smeltzer & Bare, 2002; ADA, 2014), poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, kadang polifagia (ADA, 2014), sakit kepala, pusing, kram kaki (*Diabetes Australia*, 2015).

Pasien dengan defisiensi insulin tidak mampu mempertahankan kadar glukosa darah pada batas normal dan intoleran dengan karbohidrat, sehingga jika kadar glukosa darah melebihi kemampuan

ginjal berfiltrasi maka yang terjadi adalah glikosuria. Keadaan glikosuria dapat mengakibatkan terjadinya deuresis osmotik sehingga mengakibatkan pengeluaran urin (polisuria) dan menimbulkan rasa haus. Hilangnya glukosa darah melalui urin dalam jumlah banyak menimbulkan reaksi keseimbangan kalori negatif dan penurunan berat badan. Kondisi polifagia (rasa lapar yang besar) mungkin juga terjadi karena kehilangan kalori serta timbul gejala mengantuk dan kelelahan (Price & Wolson, 2006).

4. Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut PERKENI (2011), diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan dengan tanda berikut:

- a. Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) adalah >200 mg/dl (11,1), ditambah dengan gejala klasik: poliuria, polidipsia dan penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya, atau
- b. Kadar glukosa darah puasa (plasma vena) adalah ≥ 126 mg/dl, ditambah gejala klasik. Menurut kriteria diagnostik WHO, glukosa plasma puasa/*nuchter* > 140 mg/dl (7,8 mmol/L) (Smeltzer & Bare, 2008), atau
- c. Kadar glukosa plasma >200 mg/dl pada 2 jam pada pemeriksaan TTOG (tes toleransi glukosa oral).

5. Penatalaksanaan Diabetes Melitus tipe 2

Penanganan primer yang bisa dilakukan untuk mengendalikan glukosa darah pasien diabetes melitus tipe 2 adalah dengan terapi non

farmakologi. Terapi nonfarmakologi yang dapat digunakan adalah pengaturan perencanaan makan/ diet. Latihan fisik yang juga merupakan unsur penting dalam meningkatkan efektifitas insulin, dan penurunan berat badan dikarenakan resistensi insulin berkaitan dengan obesitas. Jika penatalaksanaan non farmakologi tidak tercapai maka bisa diberikan terapi obat, namun jika penatalaksanaan dengan obat juga tidak berhasil maka perlu diberikan insulin sebagai penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2011; Smeltzer & Bare, 2014; Sudoyo, 2007).

Pada DM tipe 2 perlu adanya pengelolaan empat pilar utama yakni edukasi, terapi gizi medis (diet), latihan jasmani dan terapi farmakologi (PERKENI, 2011; Harvey & Champe, 2013). Selain empat pilar utama, penurunan berat juga penting dalam menurunkan resistensi insulin dan mengoreksi hiperglikemia pada diabetes tipe 2 (Harvey & Champe, 2013).

a. Edukasi

Edukasi merupakan upaya untuk membentuk perilaku pasien DM dengan mengikutsertakan pasien, keluarga dan masyarakat untuk menuju perilaku yang sehat. Edukasi yang komprehensif dapat meningkatkan motivasi pasien DM tipe 2 dalam menjalankan perilaku hidup sehat (PERKENI, 2011).

b. Latihan fisik

Latihan fisik pada DM tipe 2 berfungsi untuk meningkatkan sensitifitas insulin di dalam tubuh. Aktivitas fisik yang dilakukan

adalah aktivitas fisik yang sederhana dan bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, bermain golf, jogging, namun tetap mempertimbangkan usia dan kebugaran jasmani (PERKENI, 2011)

c. Pengaturan Diet DM

Diet DM merupakan terapi yang bertujuan untuk mempertahankan kadar gula darah dengan pengaturan diet pada pasien DM tipe 2 dan mempertimbangkan pemilihan jenis makanan, jumlah dan jadwal yang disesuaikan dengan kebutuhan kalori setiap orang, terutama penting bagi pasien DM tipe 2 yang menggunakan obat hipoglikemik oral (OHO) (PERKENI, 2011; Smeltzer & Bare, 2014). Pengaturan diet ini dimaksudkan untuk mengatur masukan kalori yang dikonsumsi tidak melebihi kebutuhan basal tubuh, dan masukan kalori yang dikonsumsi dapat habis setelah aktivitas dan tidak menimbulkan peningkatan glukosa darah dalam tubuh (Wijayakusuma dalam Putro & Suprihatin, 2012)

Komposisi makan yang dianjurkan terdiri dari:

1) Karbohidrat

Tujuan diet karbohidrat adalah meningkatkan konsumsi karbohidrat kompleks seperti roti gandum, sereal dan lain-lain (Smeltzer & Bare, 2008). Karbohidrat mengandung energi sebesar 4 kilokalori/gram. Kebutuhan karbohidrat bagi pasien diabetes melitus adalah 55%-65% atau tidak boleh > 70 %/hari dari total kebutuhan tubuh setiap sehari (Sudoyo, *et al.*, 2007),

sementara menurut PERKENI (2011) kebutuhan karbohidrat pasien DM adalah 45%-65%. Pemenuhan karbohidrat pada pasien diabetes melitus adalah tidak membatasi konsumsi karbihidrat < 130 gr/hari, mengkonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat dengan serat tinggi, gula dalam bumbu diperbolehkan sehingga pasien DM dapat makan seperti yang lain namun tidak berlebihan, penggunaan sukrosa (gula tebu) tidak lebih dari 5% dari kebutuhan tubuh, pemanis alternatif dapat digunakan sebagai pengganti gula dengan tidak melebihi batas normal serta makan 3 kali sehari untuk mencukupi kebutuhan kabohidrat.

2) Lemak

Asupan lemak yang dianjurkan bagi diet diabetes melitus adalah sekitar 20-25% dari kebutuhan kalori dan tidak diperkenankan melebihi 30% dari total asupan energi (PERKENI, 2011; Smeltzer & Bare, 2014). Konsumsi lemak yang dianjurkan adalah lemak jenuh < 7% kebutuhan kalori, lemak tidak jenuh ganda < 10 %, batasi makanan yang mengandung lemak jenuh dan lemak bentuk trans seperti daging berlemak dan susu penuh dan janjuran konsumsi kolesterol < 200 mg/hari (PERKENI, 2011). , konsumsi ikan 2-3 kali sehari untuk memenuhi kebutuhan asam lemak tidak jenuh rantai panjang (Sudoyo, *et al.*, 2007). Rekomendasi ini dapat membantu

mengurangi resiko kenaikan kadar kolesterol serum yang dapat berhubungan dengan penyakit koroner.

3) Protein

Protein mengandung energi 4 kkl/gram. Rekomendasi perencanaan makanan sumber protein dapat berasal dari protein nabati guna mengurangi asupan lemak jenuh (Smeltzer & Bare, 2008). Jumlah protein yang dibutuhkan pasien DM dalam sehari adalah 10-15% total kalori per hari (Yunir & Soebardi dalam Sudoyo, *et al.*, 2007), sementara menurut PERKENI (2011) jumlah protein yang direkomendasikan adalah 10-20% dari total kalori per hari.

Pada pasien dengan gangguan ginjal perlu dilakukan pengurangan jumlah protein sampai 40 gram per hari atau diturunkan 0,85gram/kg BB/hari. Pada keadaan glukosa darah tidak terkontrol rekomendasi untuk dikonsumsi adalah 0,8-1,0 mg/kg BB /hari (Sudoyo, *et al.*, 2007), atau sekitar 10% dari kebutuhan energi dan 65 % dari kebutuhan protein pada pasien DM bernilai biologik tinggi. Jenis protein yang baik adalah protein yang bersumber dari seafood seperti ikan, udang, cumi, dll, daging tanpa lemak, daging ayam tanpa kulit, protein dari kacang-kacangan, tahu dan tempe (PERKENI, 2011).

4) Natrium

Jumlah natrium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 3000 mg atau sama dengan 6-7 gr (satu sendok teh) garam dapur, jumlah ini sama dengan jumlah yang direkomendasikan pada masyarakat umum (PERKENI, 2011).

5) Serat

Anjuran konsumsi serat sebesar ± 25 gr/hari dengan mengkonsumsi kacang-kacangan, buah, sayuran serta sumber karbohidrat yang tinggi serat (PERKENI, 2011). Serat terbagi menjadi dua yaitu serat terlarut dan tidak terlarut. Serat terlarut adalah jenis makanan yang berperan dalam penurunan glukosa darah, mekanisme ini diperkirakan berhubungan dengan penurunan kadar total kolesterol, selain itu konsumsi serat dapat mempengaruhi kadar glukosa darah yang diperkirakan berkaitan dengan pembentukan gel di traktus gastrointestinal sehingga memperlambat pengosongan lambung dan gerakan makanan di saluran cerna, hal ini disebabkan oleh penurunan kecepatan absorpsi glukosa, serat tidak terlarut berhubungan dengan pembentukan massa feses, jenis serat ini dapat diperoleh dari roti gandum, sereal dan beberapa buah (Smeltzer & Bare, 2008).

Setiap jumlah dan jenis makanan yang sesuai dengan jumlah kalori kemudian dibagi menjadi 3 porsi yaitu 20% untuk pagi, 30% untuk siang dan 25% untuk sore ditambah 2-3 porsi makanan ringan

(10-15%) diantara waktu makan berat (PERKENI, 2011). Menurut Soerbadi dalam Sudoyo, *et al* (2007) jumlah kalori seseorang dihitung dengan memperhatikan status gizi, ada dan tidaknya stres akut, dan kegiatan jasmani. Berikut adalah langkah-langkah dalam menentukan kebutuhan kalori:

- a) Mengitung berat badan ideal, yaitu dengan menggunakan rumus:

$$\text{BBI} = (\text{TB cm} - 100) - 10 \%$$

Laki-laki dengan TB < 160 cm dan wanita dengan TB < 150 cm perhitungan berat badan ideal tidak perlu mengurangi 10%.

- b) Menentukan status gizi dengan menggunakan rumus:

$$\text{Status gizi} = (\text{BB aktual} - \text{BB ideal}) \times 100\%$$

Keterangan :

BB < 90% BBI : berat badan kurang

BB 90 – 110% BBI : berat badan normal

BB 110-120 % BBI : berat badan lebih

BB > 120% BBI : gemuk

- c) Perhitungan kebutuhan kalori, yaitu dengan menghitung kalori basal dengan menggunakan rumus:

$$\text{Kalori/hari} = \text{BB ideal (kg)} \times 30 \text{ kalori (laki-laki)}$$

$$\text{Kalori/hari} = \text{BB ideal (kg)} \times 25 \text{ kalori (perempuan)}$$

Kebutuhan kalori tubuh akan bertambah atau berkurang sesuai dengan koreksi atau penyesuaian dengan keadaan tubuh, yakni dengan menilai hal-hal berikut:

Usia < 40 tahun : - 5 % dari kalori basal

Aktivitas ringan : + 10 % dari kalori basal

Aktivitas sedang : + 20 % dari kalori basal

Aktivitas berat : + 30 % dari kalori basal

Berat badan gemuk : - 20 % dari kalori basal

Berat badan lebih : - 10 % dari kalori basal

Berat badan kurus : + 10- 30 % dari kalori basal

Stres metabolik (infeksi, operasi, stoke): + 10-30 % dari kalori basal

Kehamilan trimester I dan II : + 300 kalori

Kehamilan trimester III dan menyusui : + 500 kalori.

Selain berdasarkan jumlah kalori, metode piring juga dapat digunakan untuk menentukan kebutuhan nutrisi DM, yaitu dengan pembagian sayuran mendapatkan setengah porsi piring, protein mendapatkan seperempat porsi piring dan nasi atau karbohidrat yang lain mendapatkan seperempat porsi piring (NIDDKD, 2014)

d. Terapi Obat Hipoglikemik Oral

Obat hipoglikemik oral (OHO) dimulai dengan pemberiaan dosis kecil dan ditingkatkan secara bertahap, yang disesuaikan

dengan respon glukosa darah. Pemberian dapat diberikan sampai dosis optimal.

Berdasarkan fungsinya obat hipoglikemik oral (OHO), PERKENI (2011) membaginya menjadi 5 golongan, yaitu:

1) Pemacu Sekresi Insulin

Obat pemacu sekresi insulin terdiri dari:

a. Sulfonilurea

Berfungsi dalam meningkatkan sekresi insulin untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, dan obat ini juga dapat diberikan pada pasien dengan berat badan lebih. Obat ini hanya akan efektif jika sel beta masih dapat memproduksi (Sukandar, *et al.*, 2009). Kontraindikasi dari obat ini adalah pada lansia gangguan fungsi ginjal dan hati, kurang nutrisi serta penyakit kardiovaskular karena guna menghindari hipoglikemia berkepanjangan jika digunakan kerja panjang (PERKENI, 2011), sementara menurut Sukandar *et al* (2009) pada kondisi ini dapat diberikan namun dengan hati hati, kontraindikasi yang lain adalah wanita menyusui, profiria, ketoasidosis. Sulfonilurea diberikan 15-30 menit sebelum makan

b. Dlinid

Memiliki fungsi serupa dengan sulfonilurea yakni meningkatkan sekresi insulin. Jenis obat ini ada dua yaitu

repaglinid dan nateglinid. Waktu absorpsi cukup cepat setelah pemberian oral dan baik untuk mengatasi hiperglikemi post prandial. Repaglinid dan nateglinid diberikan sesaat sebelum makan.

2) Peningkatan Sensitivitas pada Insulin

Obat dengan dengan fungsi ini adalah golongan tiazolidindion. *Tiazolidindion* akan berikatan dengan *peroxisome proliferator-activated- γ* (PPAR- γ), berfungsi menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan pengambilan glukosa darah perifer (PERKENI, 2011). Ligand pada (*peroxisome proliferator-activated- γ* / PPAR- γ) mengatur produksi adiposit dan sekresi asam lemak serta memetabolisme glukosa yang mengakibatkan peningkatan sensitivitas insulin pada jaringan adiposa, hepar dan otot rangka (Harvey & Champe, 2013). *Tiazolidindion*, pemberian tidak tergantung pada jadwal makan

3) Penghambat Glukogenesis

Jenis obat yang dapat digunakan untuk menghambat glukogenesis adalah metformin, yakni obat yang memiliki efek penurunan glukogenesis. Obat ini digunakan untuk penyandang diabetes gemuk. Obat tidak diindikasikan pada penyandang diabetes dengan gangguan fungsi ginjal dan hati serta yang

mempunyai kecenderungan hipoksemia misalnya pada penyakit serebrovaskular (PERKENI, 2011), predisposisi asidosis laktar, gagal jantung, infeksi atau trauma berat, dehidrasi, alkoholism, wanita hamil dan wanita menyusui (Sukandar, *et al* 2009). Methformin juga berfungsi dalam menghambat absorpsi gula di usus dan meningkatkan pengambilan dan penggunaan gula di perifer (Harvey & Champe, 2013).

4) Penghambat Glukosidase

Kerja obat ini adalah dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga memberikan efek penurunan glukosa darah setelah makan. Efek samping yang sering timbul adalah kembung dan flatulens. Penghambat glukosidase (Acarbose) diberikan bersamaan dengan makan disuapan pertama

5) DPP-IV Inhibitor

Usus menghasilkan suatu hormon yang diproduksi sel L mukosa usus yaitu Glukagon-like peptid (GLP-1). Pensekresian terjadi bila ada makanan pada saluran pencernaan. Glukagon-like peptid (GLP-1) merupakan perangsang kuat sekresi insulin dan sekaligus penghambat absorpsi glukosa namun Glukagon-like peptid (GLP-1) akan secara cepat diubah oleh enzim DPP-IV Inhibitor dan menjadi tidak aktif. DPP-IV inhibitor bisa diberikan bersamaan makan atau sebelum makan.

e. Obat suntik

Obat suntik terbagi menjadi 2 yaitu

1) Insulin

Insulin adalah hormon yang disekresikan oleh sel beta pankreas untuk pengambilan dan penggunaan glukosa oleh otot (Smeltzer & Bare, 2002). Insulin dapat dikombinasikan dengan OHO untuk menurunkan glukosa darah pradiol seperti golongan obat peningkat sekresi insulin atau penghambat penyerapan karbohidrat. Berdasarkan lama kerjanya, insulin terbagi menjadi empat jenis, yaitu insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*), insulin kerja pendek (*short acting insulin*), insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*), dan insulin kerja panjang (*long acting insulin*) (PERKENI, 2011).

Tabel 2.1 Cara Kerja Insulin

Lama Kerja	Awitan (Jam)	Puncak (Jam)	Durasi (Jam)	Indikasi
Short-acting	½- 1	2-3	4-6	Diberikan 20-30 menit sebelum makan, dapat diberikan sendiri atau brsamaan dengan insulin long-acting
Intermediet-acting	3-4	4-12	16-20	Biasanya diberikan sesudah makan
Long-acting	6-8	12-16	20-30	Digunakan terutama untuk mengendalikan kadar glukosa darah puasa

Sumber: Smeltzer dan Bare, 2011

2. Komplikasi Diabetes Melitus

Penyebab dasar komplikasi kronik diabetes melitus tipe 2 adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal. Komplikasi kronis diabetes melitus terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu:

a. Makroangiopati

Makroangiopati terjadi karena perubahan aterosklerotik di pembuluh darah besar. Berbagai komplikasi akibat perubahan ini dapat terjadi di berbagai tempat tergantung dimana letak lesi aterosklerotik organ (Smeltzer & Bare, 2014). Perubahan aterosklerotik pada arteri koroner maka yang terjadi adalah infark miokard, sementara jika perubahan aterosklerotik terjadi di serebrivaskular maka yang terjadi adalah serangan iskemia serebrum dan stroke. Kerusakan yang sama juga dapat terjadi jika perubahan aterosklerotik terjadi di vaskuler perifer ekstremitas bawah maka yang terjadi adalah oklusi arteri perifer (Sudoyo, *et al.*, 2007).

b. Mikroangiopati

Mikroangiopati terjadi karena penebalan membran basal pembuluh kapiler (Smeltzer & Bare, 2014). Komplikasi mikroangiopati diantaranya adanya retinopati yang berpengaruh pada penurunan fungsi penglihatan, nefropati menyebabkan gagal ginjal dan neuropati perifer yang dapat mengakibatkan resiko luka kaki, amputasi dan sendi Charcot (ADA, 2014).

C. Neuropati Diabetes

1. Defenisi Neuropati

Neuropati merupakan sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf diantaranya saraf perifer (sensorimotor), otonom dan spinal (Smeltzer & Bare, 2014). Komplikasi neuropatik merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien diabetes melitus (Sudoyo *et al*, 2007) dan neuropati dapat terjadi sebagai akibat terpaparnya glukosa yang tinggi dalam waktu lama (Tesfaye & Selvarajah, 2012).

2. Etiologi

a. Usia

Usia berpengaruh terhadap terjadinya neuropati dimana semakin tinggi usia pasien DM tipe 2 semakin besar pula kemungkinan terjadi neuropati, dimana 60 % pasien DM tipe 2 dengan usia > 50 tahun memiliki mengalami neuropati (Qilsi & Ardiansyah, 2012). Neuropati diabetika biasanya terjadi pada penderita DM usia diatas 40 tahun dan kurang dari 60 tahun. Hal ini dimaksudkan untuk dapat membedakan antar neuropati diabetik dengan neuropati karena degenerasi. Seseorang diatas usia 60 tahun secara normal akan mengalami penurunan sensitifitas karena degeneratif sehingga mengalami penurunan refleks achiles dan refleks getar (Dyck, Tesfaye & Thomas dalam Meliala, *et al.*, 2008). Sementara hasil penelitian oleh Hutapea, *et al* (2016) didapatkan

neuropati sering terjadi pada 72,3% pasien DM dengan usia 45-64 tahun.

b. Lama menderita DM

Lama menderita DM berpengaruh terhadap kejadian neuropati (Tesfaye & Thomas dalam Meliala, 2008), dimana dari hasil penelitian oleh Hutapea, et al (2016) dikatakan bahwa 60% neuropati sudah mulai muncul pada pasien dengan lama menderita DM selama 1-5 tahun. Dalam penelitian lain juga disebutkan bahwa gejala neuropati sudah dirasakan pada penderita DM dalam rentang waktu sampai 10 tahun (Prasetyo, 2011).

c. Pengendalian glukosa darah yang buruk

Pengendalian glukosa darah yang buruk dan keadaan hiperglikemia dalam jangka waktu lama mengakibatkan pembuluh darah menjadi rapuh sehingga berpotensi menyumbat pembuluh darah kecil. Hal ini yang mengakibatkan komplikasi mikrovaskular salah satunya neuropati. Memantau dan menjaga kadar glukosa darah secara baik dapat menurunkan resiko komplikasi mikrovaskular salah satunya neuropati sebesar 60% (Depkes, 2005).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang timbul pada neuropati bergantung jenis serabut saraf yang mengalami lesi. Lesi neuropati dapat terjadi di serabut saraf besar atau kecil, proksimal dan distal, fokal atau difus, serta motorik atau sensorik, maka akan menimbulkan manifestasi klinis yang

bervariasi. Manifestasi klinis yang bisa muncul seperti kesemutan, kebas, tebal, mati rasa, rasa terbakar, seperti ditusuk-tusuk, disobek dan ditikam (Sudoyo *et al*, 2007).

Manifestasi klinis pada polineuropati sensorik menurut Smeltzer dan Bare (2008) adalah:

- a. Parestasia yaitu timbul gejala berupa rasa tertusuk-tusuk, kesemutan atau peningkatan kepekaan
- b. Rasa terbakar pada malam hari
- c. Bertambahnya keparahan neuropati akan memunculkan manifestasi rasa baal (matirasa)
- d. Penurunan fungsi propriosertif (kesadaran terhadap postur, gerakan tubuh serta berat benda yang berhubungan dengan tubuh)
- e. Penurunan sensibilitas sentuhan mengakibatkan gaya berjalan yang terhuyung-huyung
- f. Penurunan sensibilitas terhadap nyeri dan suhu mneyebabkan penyandang beresiko mangalami cedera dan infeksi pada kaki.

4. Patofisiologi Neuropati Diabetika

Keadaan hiperglikemia dalam jangka waktu lama dan tidak terkontrol akan mengakibatkan peningkatan jalur *polyol* dengan mengaktifkan enzim *aldose-reduktase* untuk mengubah glukosa menjadi serbitol dan selanjutnya dimetaboisme oleh *serbitol dehidrogenase* menjadi fruktosa dan terjadi akumulasi serbitol dan fruktosa pada neuron (Sudoyo, *et al.*, 2007). Akumulasi ini menyebabkan stress osmotik

intraseluler sehingga terjadi kerusakan saraf. Untuk menurunkan glukosa intraseluler yang tinggi, enzim *aldose-reduktase* mengurangi jumlah glukosa yang masuk kedalam jalur *polyol* yang mengakibatkan terjadinya pengurangan *gluthathione* sehingga terjadi peningkatan produksi *Glycation End Product* yang juga berakibat pada terjadinya stress oksidatif pada sel saraf (Tanhardjo, *et al.*, 2016).

Keadaan kadar glukosa darah yang tinggi dalam jangka waktu lama juga akan mempengaruhi struktur pembuluh darah yang berakibat pada ketidakcukupan suplai darah ke seluruh jaringan. Darah yang tidak cukup ini akan berdampak pada berbagai komplikasi salah satunya neuropati dimana saraf tidak mendapatkan suplai darah secara maksimal, sehingga terjadi kerusakan saraf (Guyton & Hall, 2012).

5. Klasifikasi

Neuropati diabetik dapat diklasifikasikan berdasarkan 2 hal (Sudoyo, *et al.*, 2007), yaitu:

- a. Perjalanan penyakit (lama menderita diabetes melitus), neuropati dibagi menjadi:
 - 1) Neuropati fungsional/subklinis, yaitu gejala yang muncul sebagai akibat dari perubahan biokimia saraf. Pada neuropati ini belum ada perubahan patologi sehingga masih reversibel.
 - 2) Neuropati struktural/klinis, timbul sebagai akibat dari perubahan atau kerusakan serabut saraf. pada neuropati ini masih ada

sebagian gejala yang masih bisa diperbaiki sehingga bersifat reversibel.

- 3) Kematian neuron tingkat lanjut, merupakan penurunan kepadatan serabut saraf yang disebabkan oleh kematian neuron. Kerusakan saraf berjalan dari distal ke proksima, dan sebaliknya untuk proses perbaikan.

b. Jenis serabut saraf yang terkena lesi

Klasifikasi neuropati ini didasarkan pada anatomi serabut saraf yang terkena yang secara umum terdiri dari sistem motorik, sensorik dan autoimun. Pada klasifikasi berdasarkan jenis serabut saraf yang terkena lesi, maka neuropati dibagi lagi menjadi:

1) Neuropati difus

Terdiri dari polineuropati, sensorik simetris distal, neuropati otonom: neuropati sudomotor, neuropati otonom kardiovaskuler, neuropati gastrointestinal, neuropati genitourinaria, serta neuropati *lower limb* motor simetris proksimal (amitropi)

2) Neuropati fokal

Neuropati fokal terdiri dari neuropati kranial, radikulopati/pleksopati dan entrapment neuropati.

Klasifikasi menurut (Smeltzer & Bare, 2008), neuropati terbagi 2 tipe neuropati:

a. Neuropati sensori

Neuropati perifer yang dapat mengenai bagian distal serabut saraf khususnya saraf ekstremitas bawah, keadaan ini dapat mengenai kedua sisi tubuh yang simetri dan secara progresif dapat meluas ke proksimal.

b. Neuropati otonom

Neuropati yang menyerang saraf otonom dapat mengakibatkan berbagai disfungsi hampir di semua organ tubuh. Terdapat enam akibat neuropati otonom, yaitu: kardiovaskuler (denyut jantung meningkat (takikardi) dan tetap, infark miokard tanpa nyeri, hipotensi ortostatik), gastrointestinal (cepat kenyang, kembung, mual dan muntah, fluktuasi glukosa darah, konstipasi dan diare), urinarius (retensi urin, penurunan sensitivitas kandung kemih yang beresiko mengalami infeksi kandung kemih), kelenjar adrenal, neuropati sudomotorik keadaan dimana tidak adanya pengeluaran keringat (anhidrosis) pada ekstremitas dan kemudian diikuti peningkatan kompensatori persepsi dibagian tubuh lain, disfungsi seksual.

6. **Diagnosis Neuropati Diabetik**

Dalam menegakkan diagnosis neuropati perifer sangat penting untuk melakukan ketelitian pada saat melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Perlu dilakukan evaluasi tahunan dengan melakukan pengkajian refleks motorik, fungsi serabut saraf besar, fungsi serebral

saraf kecil dan untuk menentukan lebih awal dapat dilakukan elektromiografi (Sudoyo, *et al.*, 2007).

Beberapa pemeriksaan diagnosis yang dapat dilakukan untuk pemeriksaan neuropati, yaitu:

a. *Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)*

DNS Asad dalam Tanhadjo *et al* (2016) digunakan untuk menilai gejala neuropati/ polineuropati pada pasien DM. Terdapat empat poin yang dapat dinilai, meliputi:

- 1) Gejala berjalan tidak stabil (butuh bantuan kontrol visual), memberat pada situasi gelap, berjalan seperti orang mabuk, kontak inadkuat dengan lantai
- 2) Nyeri neuropati, yaitu adanya rasa terbakar, tersengat listrik atau rasa tersayat saat beristirahat terutama malam hari dan tidak berkaitan dengan latihan, eksklusi *intermittent claudication*.
- 3) Rasa tertusuk
- 4) Parestasia, muncul saat beristirahat atau pada malam hari, distal atau proksimal, *glove-stocking distribution*.

Nilai maksimum pada skoring DNS adalah 4. Jika menjawab “ya” bernilai 1 dan “tidak” bernilai 0. Total skor 0 menunjukkan tidak terdapat neuropati, 1-4 berarti mengalami neuropati diabetik. Dalam penggunaannya DNS dianggap telah valid, cepat, mudah digunakan serta memiliki nilai prediksi yang baik jika digunakan untuk

screening neuropati diabetes dan juga memiliki sensitifitas yang tinggi jika digunakan untuk tes *screening* (Meijer, *et al.*, 2002; Khan, *et al.*, 2015).

b. *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE)

Diabetic Neuropathy Examination (DNE) adalah instrumen yang digunakan untuk pemeriksaan neuropati diabetes yang diadopsi dari NDS yang terdiri dari 8 pertanyaan dengan nilai maksimum adalah 16 poin, pemeriksaan ini hanya dilakukan hanya pada sisi ekstremitas kanan (Meijer, *et al.*, 2002; Khan, *et al.*, 2015). Pertanyaan terdiri dari 2 pertanyaan untuk kekuatan otot, 1 pertanyaan untuk refleks tendon, dan 5 pertanyaan untuk *sensory modalities* dimana skor > 3 menunjukkan ketidaknormalan (Khan *et al.*, 2015).

D. Kepatuhan diet

1. Definisi Kepatuhan Diet Diabetes Melitus

Kepatuhan didefinisikan sebagai sejauh mana perilaku seseorang dalam melakukan pengobatan rutin, mengikuti aturan diet atau melakukan perubahan gaya hidup yang sesuai dengan anjuran tenaga medis (Sackett dalam Sklar. *et al.*, 2011) . Sementara diet diabetes melitus merupakan salah satu terapi non farmakologi yang penting bagi penyandang diabete melitus dengan prinsip pengaturan pola makan berdasarkan status gizi pasien DM dan sesuai kebutuhan kalori individu

(Sudoyo, et al., 2007). Prinsip dari diet diabetes melitus tipe 2 adalah anjuran makan yang sesuai anjuran makan pada umumnya, yaitu seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori, namun tetap dengan memperhatikan jenis, jumlah dan jadwal terutama pada pasien yang mengkonsumsi obat penurun gula darah (PERKENI, 2011 & NIDDKD, 2014).

2. Faktor-Faktor Kepatuhan Diet

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kepatuhan diet pasien diabetes melitus adalah:

a. Dukungan keluarga

Dari hasil penelitian oleh Susanti dan Sulistyarini (2013) didapatkan hasil adanya hubungan yang bermakna antara dukungan keluarga dengan kepatuhan dalam diet dimana bentuk dukungan yang keluarga bisa berikan adalah dukungan penilaian, dukungan emosional dukungan informasi. Informasi yang didapat baik dari tenaga kesehatan maupun dari media masa serta tersedianya sarana dan prasarana tentang defenisi, tujuan, syarat dan pelaksanaan diet DM secara tidak langsung akan meningkatkan kepatuhan pasien DM dalam mematuhi diet DM (Purwanto, 2011)

b. Pengetahuan

Penegtahuan berhubungan dengan kepatuhan, dimana dalam sebuah penelitian oleh Purwanto (2011) didapatkan hasil pengetahuan berpengaruh terhadap kepatuhan diet. Faktor-faktor

yang mempengaruhi pengetahuan adalah usia, pendidikan dan pekerjaan. Usia dimana usia > 35 tahun cenderung lebih sulit menerima informasi baru hal ini dikarenakan terjadinya penurunan respon berfikir yang pada akhirnya akan menurunkan respon pengetahuan. Pendidikan yakni semakin rendah tingkat pendidikan akan semakin rendah pula seseorang menanggapi masalah, pekerjaan juga berpengaruh terhadap pengetahuan karena orang yang bekerja cenderung mengurangi kunjungan ke layanan kesehatan sehingga informasi kesehatan juga akan berkurang. Tanpa ada pengetahuan pasien tidak akan patuh dalam terapi karena tidak mengetahui dampak dari ketidakpatuhan. Pekerjaan yang cenderung menghabiskan waktu untuk pekerjaan mengurangi waktu kunjungan ke pelayanan kesehatan sehingga menurunkan informasi kesehatan (Purwanto, 2011).

c. Motivasi

Motivasi adalah suatu dorongan untuk melakukan perubahan perilaku yang dapat berasal dari lam diri maupun dari orang lain (Rahmat dalam Gustina, *et al.*, 2014). Dari hasil penelitian Rahmat *et al* (2014) didapatkan semakin tinggi motivasi akan mempengaruhi kepatuahn diet seseorang, dimana motivasi ini didasarkan pada keinginan seseorang untuk sembuh dan mengurangi dampak dari komplikasi.

E. Kepatuhan Minum Obat OHO (Obat Hipoglikemik Oral)

1. Defenisis Kepatuhan Minum Obat

Kepatuhan dalam pengobatan diartikan sebagai derajat perilaku kepatuhan pasien yang berhubungan dengan minum obat yang sesuai dengan saran medis (Khan dalam Purbondasari, 2014). Kepatuhan dalam pengertian lain adalah suatu sikap untuk mempertahankan dan patuh terhadap aturan dosis obat penyakit tertentu (Hussar dalam Wijaya, *et al.*, 2015). Kepatuhan juga didefenisikan sebagai sebuah istilah untuk mendeskripsikan perilaku pasien dalam memenuhi aturan minum obat secara benar baik benar dosis, frekuensi dan waktu minum obat (Nursalam & Kurniawati, 2007). Obat hipoglikemik oral dapat diberikan jika diabetes gagal dikontrol dengan diet dan latihan fisik (Arif, *et al.*, 2014). Obat hipoglikemik oral akan berespon dengan baik pada diabetes melitus tipe 2 setelah usia 40 tahun dan telah mengalami diabetes diatas 5 tahun, sementara pasien yang telah mengalami diabetes dalam waktu lama memerlukan obat hypoglikemi (Harvey & Champe, 2014).

2. Faktor-Faktor Kepatuhan Minum Obat

Banyak faktor yang mempengaruhi kepatuhan seseorang dalam mengkonsumsi obat diataranya faktor predisposisi yaitu pengetahuan, kepercayaan, keyakinan, nilai-nilai, dan sikap, serta faktor enabling yaitu sarana dan fasilitas kesehatan, serta faktor reinforcing yakni dukungan keluarga serta petugas kesehatan (Dhewi, *et al.*, 2012). Secara umum

faktor yang mempengaruhi rendahnya kepatuhan pengobatan dibedakan menjadi tiga kategori besar, yaitu:

a. Faktor yang berhubungan dengan pasien (*Patient-related Factor*)

Banyak faktor yang berhubungan dengan pasien, diantaranya kurangnya pengetahuan tentang penyakit yang dialami (Tombokan, Rattu, & Tilaar, 2015), kurangnya keterlibatan dalam pengambilan keputusan saat pengobatan (Brown, & Bussell, 2011), kurang paham dalam standar pengobatan, keyakinan dan sikap tentang efektivitas pengobatan akan mempengaruhi dengan semakin baik sikap maka semakin tinggi tingkat kepatuhan dalam pengobatan pengalaman menggunakan terapi farmakologi sebelumnya serta motivasi juga mempengaruhi kepatuhan (Tombokan, Rattu, & Tilaar, 2015). Selain itu faktor yang lebih spesifik yang diketahui dapat menghambat kepatuhan pengobatan adalah status ekonomi rendah dan memerlukan biaya pengobatan yang tinggi, sarana transportasi yang sulit, pemahaman yang buruk tentang pengobatan, dan kurangnya dukungan sosial dan keluarga (Brown & Bussell, 2011).

b. Faktor yang berhubungan dengan dokter (*Physician-Related Factor*)

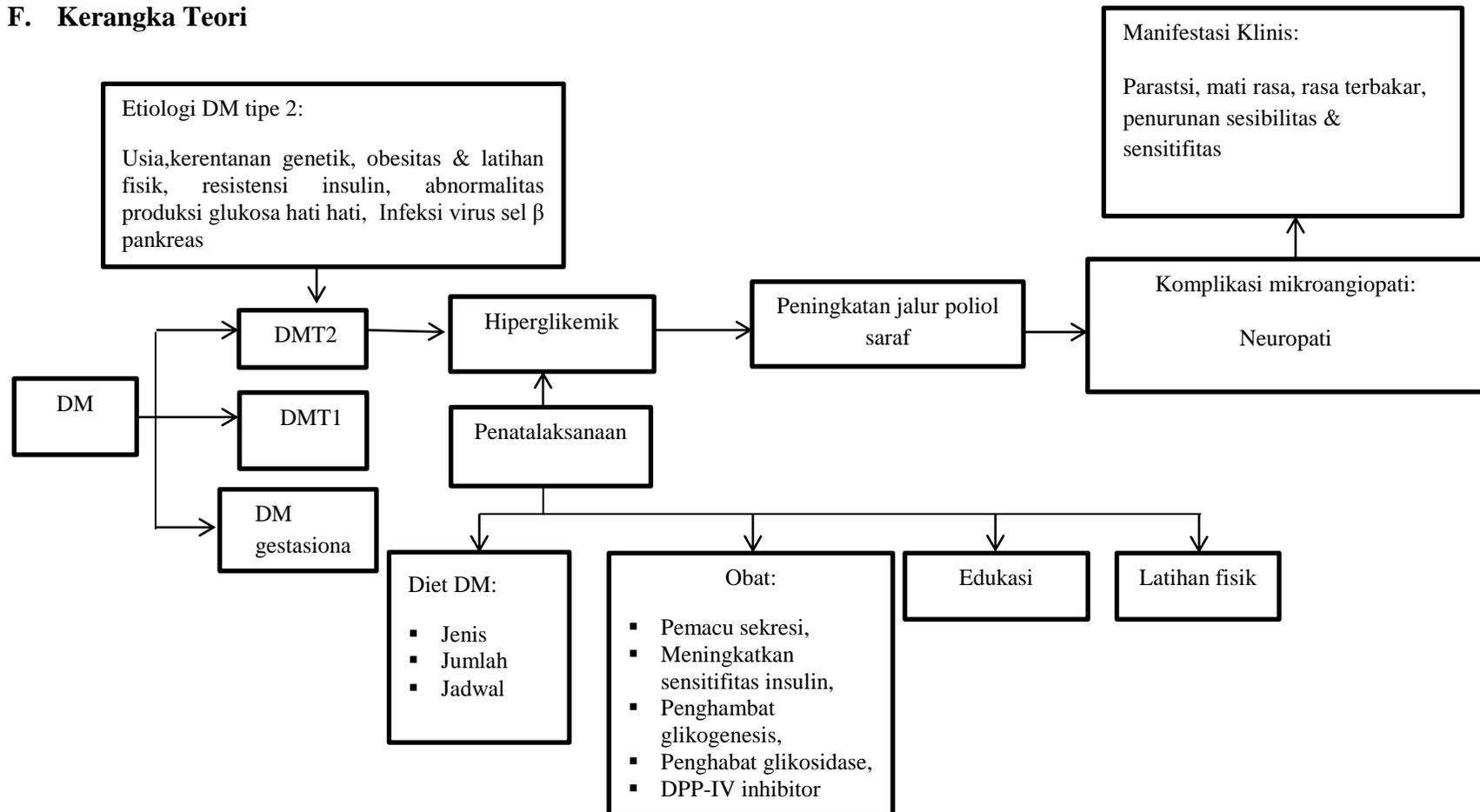
Faktor-faktor yang berhubungan dengan dokter antar lain aturan atau cara menjelaskan resep obat yang terlalu kompleks, komunikasi yang tidak efektif tentang efek samping obat, manfaat pengobatan yang efektif, penghentian obat, sehingga pasien tidak mengerti tentang penyakitnya dan potensial komplikasi dari, selain

itu ketidakadekuatan dalam komunikasi antar dokter dan petugas kesehatan yang lain juga dapat berkontribusi dalam *medication error* (Brown & Bussell, 2011).

c. Faktor sistem kesehatan (*Health System/TeamBuilding-Related Factor*)

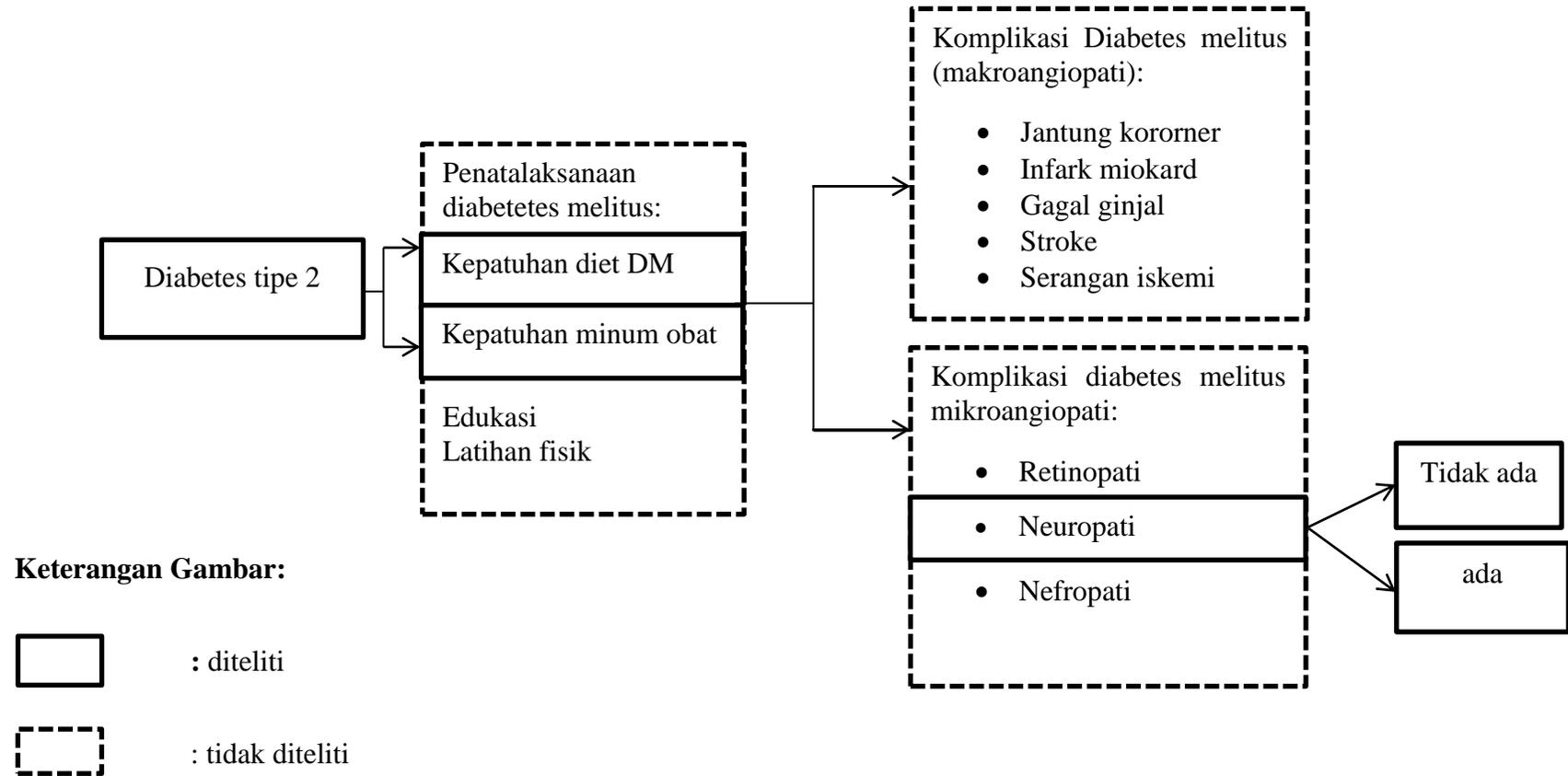
Keterbatasan waktu kunjungan ke layanan kesehatan, keterbatasan akses perawatan dan kurangnya teknologi informasi kesehatan, yang mana rendahnya teknologi kesehatan ini akan menghambat akses informasi pasien tentang pengobatan ulang, pengambilan obat ulang. Selain itu keterbatasan waktu saat kunjungan akan mengakibatkan pengurangan waktu berdiskusi pasien dengan dokter tentang kepatuhan minum obat dan strategi untuk mencapai keberhasilan (Brown & Bussell, 2011).

F. Kerangka Teori



Skema 2.1 Kerangka Konsep (American Diabetic Association, 2014; NIDDKD, 2014; PERKENI, 2011; Smeltzer dan Bare, 2008; Sudoyono, 2007)

G. Kerangka Konsep



Skema 2.2 Kerangka Konsep

H. Hipotesis

H0:

“Tidak ada hubungan antara kepatuhan diet dan minum obat dengan kejadian neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.”

H1:

“Ada hubungan antara kepatuhan diet dan minum obat dengan kejadian neuropati pada pasien diabetes melitus tipe 2.”