

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian Diabetes

Diabetes adalah penyakit metabolism kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (atau gula darah), yang menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf. Insulin merupakan hormon yang mengatur gula darah. Hiperglikemia adalah efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan dari waktu ke waktu menyebabkan kerusakan pada banyak sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah (WHO, 2020).

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) yang disebabkan karena ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan insulin. Diabetes melitus sering dikenal dengan istilah “the silent killer”. Prevalensi penyakit diabetes melitus tipe 2 cenderung mengalami peningkatan di berbagai penjuru dunia. (Tawoto dalam Komariah dan Sri Rahayu, 2020).

2.2 Klasifikasi

Diabetes tipe 1 dan 2 merupakan penyakit heterogen dimana presentasi klinis dan perkembangan penyakit yang bervariasi. Klasifikasi sangat penting untuk menentukan terapi, tetapi sebagian orang tidak dapat diklasifikasikan memiliki diabetes tipe 1 atau tipe 2 pada saat diagnosis. Diabetes tipe 2 yang hanya terjadi pada orang dewasa dan diabetes tipe 1 pada anak-anak tidak akurat. Anak-anak dengan diabetes tipe 1 biasanya mengalami gejala seperti poliuria atau polidipsia, dan dengan gejala ketoacidosis diabetik (American Diabetes Association, 2020).

Klasifikasi diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori umum berikut:

Tabel 2. 1 Klasifikasi Diabetes

Diabetes tipe 1 (duetoautoimmun-celldestruction, biasanya menyebabkan defisiensi insulin dalam sel)
Diabetes melitus tipe 2 (karena kehilangan progresif pengeluaran insulin sel yang cukup sering pada proses resistensi insulin)
Diabetes melitus gestasional
Jenis spesifik diabetes untuk beberapa kasus lain, seperti diabetes monogenik, penyakit pada pankreas eksokrin, dan diabetes yang diinduksi oleh obat-kimia.

Sumber : American Diabetes Association (2020)

Diabetes tipe 1, yang dulu dikenal sebagai juvenile diabetes atau diabetes yang tergantung pada insulin, adalah suatu kondisi kronis di mana pankreas memproduksi sedikit atau tidak ada insulin dengan sendirinya. Bagi orang yang hidup dengan diabetes, akses ke pengobatan yang terjangkau, termasuk insulin, sangat penting untuk kelangsungan hidup mereka. Ada target yang disepakati secara global untuk menghentikan kenaikan diabetes dan obesitas pada tahun 2025. (WHO, 2020).

Diabetes tipe 1 disebabkan oleh autoimun di mana sistem pertahanan tubuh merusak sel-sel yang memproduksi insulin, mengakibatkan tubuh menghasilkan sangat sedikit atau menghasilkan insulin. Penyebab pasti dari ini belum diketahui, tetapi terkait dengan kombinasi kondisi genetik dan lingkungan. Diabetes tipe 1 dapat menyerang orang-orang berbagai umur, tetapi biasanya berkembang pada anak-anak atau dewasa muda. Orang dengan diabetes tipe 1 diperlukan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah. (IDF, 2020).

Diabetes tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum dan itu ketika tubuh tidak menggunakan insulin dengan benar. Dan dapat dikontrol dengan makan sehat dan berolahraga, atau memerlukan obat insulin untuk membantu mengelolanya.

Diabetes tipe 2 merupakan diabetes paling umum, sekitar 90% dari kasus diabetes. Ditandai oleh resistensi insulin, di mana tubuh tidak sepenuhnya menanggapi insulin. Karena insulin tidak dapat bekerja dengan baik, kadar glukosa darah terus meningkat, melepaskan lebih banyak insulin. Untuk beberapa orang dengan diabetes tipe 2 ini pada akhirnya dapat menguras pankreas, yang mengakibatkan

tubuh memproduksi lebih sedikit dan lebih sedikit insulin, menyebabkan kadar gula darah yang lebih tinggi (hiperglikemia). Diabetes tipe 2 paling sering menyerang orang dewasa, semakin terlihat juga pada anak-anak, remaja dan orang dewasa yang lebih muda karena meningkatnya tingkat obesitas, kurangnya aktivitas fisik dan pola makan yang tidak teratur (IDF, 2020).

2.3 Patogenesis

Berdasarkan Perkeni tahun 2015, Secara garis besar patogenesis DM tipe 2 disebabkan oleh delapan hal (omnious octet) :

1. Kegagalan sel beta pancreas
2. Liver
3. Otot
4. Sel lemak
5. Usus
6. Sel Alpha Pancreas
7. Ginjal
8. Otak

2.4 Patofisiologi

Dalam penelitian Fatimah R.N Tahun 2015, patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu :

1. Resistensi insulin

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai “resistensi insulin”.

Resistensi insulin sering terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatis yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B Langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 2.

2. Disfungsi sel B pancreas

Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 bersifat relatif dan tidak absolut 4,5 . Perkembangan DM tipe 2, sel B terjadi gangguan pada

sekresi insulin fase pertama, yaitu sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Jika tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pankreas. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif dan akan menyebabkan defisiensi insulin, pada akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu sel-sel sasaran insulin gagal merespon insulin secara normal, dan kekurangan insulin (Fatimah, R.N, 2015).

2.5 Gejala Klinis

Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi : (Fatimah R.N, 2015)

1. Gejala akut diabetes melitus yaitu : polidipsia, polifagia, poliuria, nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat, dan mudah lelah.
2. Gejala kronik diabetes melitus yaitu : Kesemutan, kulit terasa panas, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg.

2.6 Faktor Resiko

Menurut American Diabetes Association (ADA) dalam penelitian Bella Yanita dan Evi Kurniawaty tahun 2016, peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah. Yang termasuk ke dalam faktor tersebut meliputi :

Tabel 2. 2 Faktor Resiko Diabetes Tipe 2

Faktor yang dapat diubah	Faktor yang tidak dapat diubah
obesitas berdasarkan IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ atau lingkar perut $\geq 80 \text{ cm}$ pada wanita dan $\geq 90 \text{ cm}$ pada laki-laki	riwayat keluarga dengan DM (first degree relative)
kurangnya aktivitas fisik	umur ≥ 45 tahun
Hipertensi	etnik

Dislipidemi	riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi >4000 gram
diet tidak sehat	riwayat pernah menderita DM gestasional
	riwayat lahir dengan berat badan rendah (<2,5 kg).

Sumber : Bella Yanita dan Evi Kurniawaty (2016)

Menurut Bella Yanita dan Evi Kurniawaty 2016 bahwa, faktor resiko lain dari diabetes yaitu penderita PCOS, penderita sindrom metabolik yang memiliki riwayat TGT dan GDPT sebelumnya, memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler seperti stroke, PJK, PAD, konsumsi alkohol, faktor stres, kebiasaan merokok, jenis kelamin, konsumsi kopi dan kafein.

2.7 Diagnosis

Dalam PERKENI Tahun 2015, diagnosis DM dilakukan dengan memeriksa kadar glukosa darah. Pemeriksaan dilakukan secara enzimatik dengan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat dilakukan atas dasar glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita Diabetes Melitus. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- Keluhan klasik DM: poliuria, haus berlebih, nafsu makan meningkat, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria.

Dalam PERKENI Tahun 2015, bahwa hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal digolongkan pada kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam.

- Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) : Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 - jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa
- Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4% (PERKENI, 2015).

Tabel 2. 3 Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes Dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	> 6,5	> 126 mg/dL	> 200 mg/dL
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

Sumber : PERKENI (2015)

2.8 Komplikasi

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menyebabkan komplikasi akut dan kronis. komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu : (Perkeni, 2015)

a. Komplikasi akut

- Hipoglikemia, yaitu apabila kadar glukosa darah di bawah nilai normal (< 50 mg/dL). Hipoglikemia sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali/minggu, Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat asupan energi sehingga tidak berfungsi dengan baik dan dapat mengalami kerusakan.
- Hiperglikemia, hiperglikemia yaitu terjadi ketika kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, (KHNK) dan kemolakto asidosis.

b. Komplikasi Kronis

- Komplikasi makrovaskuler, yaitu diantaranya pembekuan darah pada sebagian otak, mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung, dan stroke.

- Komplikasi mikrovaskuler, komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetik kebutaan, neuropati, dan amputasi (Bella Yanita dan Evi Kurniawaty, 2016).

2.9 Pencegahan

Pencegahan penyakit diabetes melitus menurut PERKENI Tahun 2015 dalam penelitian Bella Yanita dan Evi Kurniawaty tahun 2016 dibagi menjadi empat bagian yaitu :

1. Pencegahan Premordial

Pencegahan premodial adalah upaya untuk memberikan kondisi pada masyarakat yang memungkinkan penyakit tidak mendapat dukungan dari kebiasaan, gaya hidup dan faktor risiko lainnya. Prakondisi ini harus diciptakan dengan multimitra. Pencegahan premodial pada penyakit DM dengan menciptakan prakondisi sehingga masyarakat merasa bahwa konsumsi makan kebarat-baratan adalah suatu pola makan yang kurang baik, pola hidup santai atau kurang aktivitas, dan obesitas adalah kurang baik bagi kesehatan.

2. Pencegahan Primer

Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada orang-orang yang termasuk kelompok risiko tinggi, yaitu mereka yang belum menderita DM, tetapi berpotensi untuk menderita DM.

3. Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder yaitu upaya untuk menghambat timbulnya penyakit dengan tindakan deteksi dini dan memberikan pengobatan sejak awal penyakit. Pengelolaan Diabetes Melitus meliputi: penyuluhan, perencanaan makanan, latihan jasmani, obat berkhasiat hipoglikemik.

4. Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier adalah upaya mencegah kecacatan lebih lanjut dan merehabilitasi pasien sedini mungkin, sebelum kecacatan tersebut terjadi.

2.10 Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 2

1. Terapi Non Farmakologis

Tahap awal pengelolaan pasien diabetes tipe 2 direncanakan terlebih dahulu terapi non farmakologis dan terapi farmakologis. Hal yang penting pada terapi non farmakologis yaitu dengan memantau kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes. (Decroli Eva, 2019).

a. Diet Diabetes

Beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan pada penderita diabetes. Cara yang paling umum digunakan adalah dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kalori/kgBB ideal (BBI), ditambah atau dikurangi dengan beberapa faktor koreksi. Faktor koreksi ini meliputi jenis kelamin, umur, aktivitas, dan berat badan.

b. Komposisi Makanan

Persentase asupan karbohidrat yang dianjurkan untuk pasien diabetes melitus tipe 2 sebesar 45-65% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak sekitar 20-25% dari kebutuhan kalori total. Asupan lemak ini tidak boleh lebih dari 30% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak jenuh kurang dari 7 % dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak tidak jenuh ganda kurang dari 10 % dari kebutuhan kalori total.

c. Diet Mediterania

Diet Mediterania adalah diet dengan pola makanan nabati. Diet mediterania dapat mengontrol glikemik dan menurunkan faktor risiko dari kardiovaskular, termasuk tekanan darah sistolik, kolesterol total, HDL, dan trigliserida pada DMT2. Diet mediterania dapat mengontrol HbA_{1c}, kadar GDP, dan 1c menunda kebutuhan untuk terapi obat antihiperglikemik. (Decroli Eva, 2019).

2. Terapi farmakologis

Berdasarkan buku Diabetes Tipe 2 tahun 2019, terapi farmakologis untuk penderita diabetes terdapat obat oral dan suntikan. Antidiabetes oral meliputi :

a. Obat Antidiabetes Oral

- Golongan Sulfonilurea

Obat yang termasuk kedalam kelompok sulfonilurea generasi pertama

(asetoheksimid, klorpropramid, tolbutamid, tolazamid), generasi kedua (glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon, gliklopiramid), dan generasi ketiga (glimepiride).

- Meglitinid

Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu repaglinid, nateglinid, glinid.

- Penghambat Alfa Glukosidase

Acarbose mengalami metabolisme di saluran pencernaan oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal, dan aktifitas enzim pencernaan. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa setelah makan pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

- Biguanid

Obat golongan biguanid, yaitu fenformin, buformin dan metformin.

- Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion menurunkan produksi glukosa di hati dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma.

- DPP4- inhibitor

- DPP-4 inhibitor sebagai terapi tunggal

Obat golongan DPP-4 inhibitor diberikan dengan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hepar dan fungsi ginjal.

- DPP-4 inhibitor pada keadaan khusus

- SGLT-2 Inhibitor

Obat yang termasuk ke dalam SGLT-2 Inhibitor adalah empagliflozin, canagliflozin, dan dapagliflozin. (Decroli Eva, 2019).

Obat Antihiperglikemia Suntik

Dalam PERKENI 2015, yang termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

1. Insulin

2. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel-beta sehingga

terjadi peningkatan pelepasan insulin, memiliki efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Obat golongan ini adalah: Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, dan Lixisenatide. Salah satu obat golongan agonis GLP-1 (Liraglutide) telah beredar di Indonesia sejak April 2015 (Perkeni, 2015).

3. Terapi Kombinasi

Penggunaan obat antihiperglikemia oral maupun insulin dimulai dengan dosis rendah, kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respon kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun fixed dose combination, perlu menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur (Perkeni, 2015).