

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus adalah penyakit pankreas yang ditandai dengan hiperglikemia, yaitu peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. (Care & Suppl, 2021).

Diabetes melitus, juga dikenal sebagai diabetes saja adalah gangguan metabolik yang disebabkan oleh pankreas yang tidak memproduksi cukup insulin, yaitu hormon yang berguna untuk mengontrol gula darah dan glukosa, ataupun disebabkan oleh tubuh yang tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Akibatnya, konsentrasi glukosa dalam darah meningkat (Roglic, 2016).

Menurut data dari *World Health Organization (WHO)*, dan *Association Of South East Asian Nations (ASEAN)* sebanyak 19,4 juta orang pada tahun 2010 mengidap penyakit diabetes melitus. Apabila tidak adanya tindakan lebih lanjut dan serius, angka ini diprediksikan akan meningkat lebih dari dua kali lipat pada tahun 2030. *WHO* juga memperkirakan bahwa pada tahun 2030, akan ada 21,257 juta orang di Indonesia yang menderita diabetes mellitus, yang dimana angka tersebut meningkat dari 8,43 juta orang pada tahun 2000. Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik (BPS), jumlah penderita diabetes pada tahun 2020 sebanyak 13,7 juta orang, Indonesia menempati urutan ke-4 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak setelah negara Amerika Serikat, Cina, dan India (Utara et al., 2020).

2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Tabel 2.1 Klasifikasi etiologi DM

Klasifikasi	Deskripsi
Diabetes Melitus Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut a. Autoimun b. Idiopatik
Diabetes Melitus Tipe 2	Bervariasi, mulai dari dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai dengan dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Diabetes melitus tipe lain	1) Sindroma diabetes monogenic 2) Penyakit eksokrin pankreas 3) Disebabkan oleh obat atau zat kimia

(Adi, 2019)

2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 dikarenakan terjadinya kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan oleh reaksi autoimun yang sehingga berefek pada kadar insulin yang menurun secara drastis (Arivazhahan, 2021).

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.(PERKENI, 2019).

3. Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus gestasional disebabkan oleh penurunan kecepatan insulin oleh sel beta pankreas yang dimana insulin ini dibutuhkan oleh semua jaringan tubuh terutama pada otot, hepar dan jaringan lemak (resistensi insulin). Insulin ini diperlukan glukosa yang dimana untuk membantu dalam proses penyerapan didalam hati dalam bentuk glikogen. Selama kehamilan, resistensi insulin tubuh meningkat tiga kali lipat dibandingkan keadaan tidak hamil. Perubahan metabolik inilah yang menyebabkan insulin pada ibu hamil tidak optimal dan menyebabkan kadar glukosa dalam darah menjadi tinggi (Plows et al., 2018).

4. Diabetes tipe lain

Diabetes tipe lain adalah diabetes yang tidak termasuk dalam kategori DM diatas yaitu DM sekunder (*secondary diabetes*) atau akibat penyakit lain yang mengganggu produksi insulin atau mempengaruhi kerja insulin serta kelaian pada fungsi sel beta. Contohnya seperti radang pankreas (*pankreatitis*), gangguan kelenjar adrenal (*hipofisis*), penggunaan hormon kortikosteroid, pemakaian obat antihipertensi atau antikolesterol, malnutrisi, dan infeksi. (Gayatri et al., 2019)

2.4 Gejala Diabetes Melitus

Menurut PERKENI, dalam penyakit diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai gejala, baik akut hingga kronik.

1. Gejala akut:

- a. Rasa haus berlebihan (*Polidipsia*)
- b. Sering buang air kecil (*Poliuria*)
- c. Rasa lapar berlebih (*Polifagia*)
- d. Berat badan turun
- e. Sering kelelahan
- f. Mual dan muntah

2. Gejala kronik:

- a. Kesemutan
- b. Mati rasa pada tangan dan kaki
- c. Penglihatan kabur
- d. Peningkatan tekanan darah
- e. Luka sulit sembuh

2.5 Diagnosis Diabetes Melitus

American Diabetes Association (ADA), menyatakan bahwa glukosa darah adalah indikator penting untuk menilai status metabolik seseorang, terutama dalam diagnosis dan manajemen diabetes mellitus.

Penderita diabetes melitus memiliki kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dl atau jika diukur kadar glukosa darah puasa >126 mg/dl. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada table dibawah ini

Tabel 2.2 Diagnosis diabetes melitus

Kriteria Diagnosis	Normal	Pre-diabetes	Diabetes Mellitus Tipe 1 (DM1)	Diabetes Mellitus Tipe 2 (DM2)	Diabetes Gestasional
Gula Darah Puasa (mg/dL)	< 100	100–125	≥ 126	≥ 126	≥ 92
Gula Darah 2 Jam Post Prandial (mg/dL)	< 140	140–199	≥ 200	≥ 200	≥ 180
HbA1C (%)	< 5.7	5.7–6.4	≥ 6.5	≥ 6.5	≥ 6.5
Gejala Klinis	Tidak ada	Tidak ada	Ada (poliuria, polidipsia, penurunan berat badan)	Ada (poliuria, polidipsia, kelelahan)	Ada (poliuria, polidipsia)

(Care & Suppl, 2021)

2.6 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Menurut PERKENI (2019), ada beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan diabetes melitus, diantaranya:

1. Keturunan

Orang dengan riwayat keturunan yang mengidap penyakit diabetes melitus cenderung memiliki resiko 5% terkena diabetes dan angka ini dapat bertambah lebih tinggi menjadi 50% apabila orang tersebut memiliki kelebihan berat badan atau sering disebut obesitas.

2. Pola makan tidak sehat

Makanan dengan komposisi gula yang berlebih, kadar lemak yang tinggi dan kadar kolesterol yang tinggi dapat memicu terjadinya diabetes dengan komplikasi bervariasi.

3. Kegemukan

Tercatat hampir 80% orang yang mengidap diabetes ini memiliki berat badan yang berlebihan. Kegemukan pada badan dapat diartikan dengan menambah tingginya kebutuhan insulin dalam tubuh. Pada orang dewasa yang kegemukan cenderung memiliki sel lemak yang lebih besar sehingga mengakibatkan insulin tidak merespons dengan baik.

Indeks Massa tubuh merupakan cara sederhana yang dapat dilakukan untuk mengetahui status gizi orang, terlebih yang berhubungan dengan kurang dan kelebihan berat badan. Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah ukuran yang digunakan untuk menilai berat badan seseorang berdasarkan tinggi badan. Rumus dalam menghitung Indeks Massa Tubuh:

$$IMT = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{(\text{Tinggi Badan (m)})^2}$$

IMT dikelompokkan menjadi beberapa kategori: (Care & Suppl, 2021)

Tabel 2.3 Kategori indeks massa tubuh

Kategori	Keterangan
(IMT < 18,5)	Kurang berat badan
(18,5 ≤ IMT < 24,9),	Normal
(25 ≤ IMT < 29,9),	Overweight
(IMT ≥ 30)	Obesitas

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Harahap *et al* (2020) menyatakan bahwa bahwa IMT yang tinggi atau berlebihan berkaitan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2, karena kelebihan lemak tubuh dapat mengganggu fungsi insulin (Utara et al., 2020). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Sry *et al* (2020) pada tahun yang sama memberikan hasil bahwa tidak adanya pengaruh antara IMT dengan kadar gula darah (Sry et al., 2020).

Menurut penelitian Care & Suppl (2020) mengemukakan bahwa salah satu karakteristik kunci yang mesti dipertimbangkan secara mendalam adalah Indeks Massa Tubuh (IMT), mengingat peran sentralnya sebagai faktor risiko pada kejadian dan komplikasi DMT2. Dalam mengkategorikan status gizi responden berdasarkan nilai IMT, penelitian ini berpedoman pada klasifikasi standar yang telah dikenal dan umum digunakan dalam bidang kesehatan dan gizi. Kategori IMT ini menjadi dasar penting karena secara langsung mencerminkan kondisi berat badan seseorang relatif terhadap tinggi badannya, dan memiliki kaitan erat dengan risiko serta progresivitas berbagai masalah kesehatan metabolik, termasuk Diabetes Melitus Tipe 2. Adapun kategori IMT yang digunakan dalam penelitian ini, merujuk pada standar berikut:

- 1) Kurang berat badan: Ditetapkan untuk responden dengan nilai IMT kurang dari 18,5 ($IMT < 18,5$). Meskipun jarang menjadi faktor risiko utama DMT2, kondisi ini tetap memerlukan perhatian terkait status gizi secara umum.
- 2) Normal: Ditetapkan untuk responden dengan nilai IMT antara 18,5 hingga kurang dari 24,9 ($18,5 \leq IMT < 24,9$). Kategori ini menunjukkan berat badan yang ideal dan sehat, yang umumnya diasosiasikan dengan risiko DMT2 yang paling rendah.

- 3) Overweight (berat badan berlebih): Ditetapkan untuk responden dengan nilai IMT antara 25 hingga kurang dari 29,9 ($25 \leq \text{IMT} < 29,9$). Kategori ini menandakan adanya kelebihan berat badan yang secara substansial mulai meningkatkan risiko resistensi insulin dan berkembangnya DMT2.
- 4) Obesitas: Ditetapkan untuk responden dengan nilai IMT 30 atau lebih ($\text{IMT} \geq 30$). Kategori ini merupakan tingkat kelebihan berat badan yang paling serius dan secara signifikan meningkatkan risiko berbagai penyakit kronis, termasuk prevalensi dan keparahan Diabetes Melitus Tipe 2, sindrom metabolik, serta komplikasi terkait lainnya.

Berdasarkan klasifikasi IMT yang sistematis ini, diharapkan analisis data dapat memberikan pemahaman yang lebih akurat mengenai distribusi status gizi responden dan bagaimana kaitannya dengan kejadian atau karakteristik DMT2. Pemahaman ini selanjutnya akan menjadi dasar dalam mengidentifikasi adanya pola, hubungan, atau perbedaan yang signifikan antara status gizi responden dengan variabel-variabel lain yang diteliti, sehingga pembahasan hasil dapat dilakukan secara lebih terstruktur dan mendalam, khususnya dalam konteks pencegahan dan penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2 (Care & Suppl, 2021).

4. Usia

Tabel 2.4 Karakteristik Usia	
Kelompok Usia	Rentang Usia (Tahun)
Bayi	0 – <1
Balita	1 – <5
Anak-anak	5 – <12
Remaja	12 – <18
Dewasa Muda	18 – <30
Dewasa Madya	30 – <45
Lansia Awal	45 – <60
Lansia Akhir	≥ 60

(Kemenkes, 2018)

Penelitian ini secara khusus mengkategorikan responden berdasarkan profil usia mengacu pada klasifikasi standar yang telah ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2020. Merujuk pada klasifikasi Kemenkes RI (2018), pengelompokan usia mencakup rentang dari bayi hingga lansia akhir. Untuk keperluan

analisis dalam penelitian ini, pengelompokan tersebut kemudian disederhanakan menjadi dua kategori besar guna memperoleh perspektif yang lebih tajam terkait karakteristik subjek penelitian. Kedua kategori tersebut adalah: responden berusia kurang dari 45 tahun (Usia Produktif Awal) dan responden berusia lebih dari sama dengan 45 tahun (Usia Produktif Lanjut dan Lansia). Pembagian ini didasarkan pada pertimbangan bahwa usia 45 tahun seringkali menjadi titik transisi penting dalam siklus kehidupan individu, yang dapat memengaruhi berbagai aspek kesehatan, produktivitas, serta kebutuhan spesifik lainnya. Usia merupakan faktor penting dalam perkembangan diabetes. Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan sensitivitas insulin dan peningkatan resistensi insulin. Menurut Pangestika *et al* (2022) menyatakan risiko diabetes meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45 tahun. Selain itu, pengobatan diabetes pada pasien lanjut usia seringkali memerlukan pendekatan yang berbeda, mengingat adanya komorbiditas dan perubahan fisiologis yang terjadi (Pangestika *et al.*, 2022). Sedangkan, menurut Chen *et al* (2018) menyatakan, bahwa bertambahnya usia dengan kategori dewasa muda atau 20-30 tahun lebih beresiko terjadinya peningkatan gula darah (Chen *et al.*, 2018).

Responden dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 yang tercatat di Puskesmas Summersari pada tahun 2024 dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien yang mendapatkan terapi obat diabetes melitus, memiliki data rekam medis yang lengkap (berisi tinggi badan, berat badan, dan usia), serta tidak mengalami komplikasi penyakit lain yang dapat memengaruhi kadar glukosa darah. Karakteristik responden dikelompokkan berdasarkan dua kategori utama, diantaranya kelompok pasien lama, yaitu pasien yang telah menjalani pengobatan lebih dari tiga bulan dan kelompok pasien baru, yaitu pasien yang baru memulai pengobatan dalam waktu kurang dari tiga bulan.

5. Jenis kelamin

Laki-laki maupun perempuan memiliki resiko yang sama terkena penyakit diabetes melitus ini sampai dengan usia dewasa awal. Namun, pada perempuan yang terkena diabetes selama masa kehamilan memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terkena diabetes melitus tipe 2 pada usia lanjut.

6. Infeksi pada kelenjar pankreas

Infeksi ini dapat terjadi oleh kuman atau bakteri sehingga hormon insulin tidak dapat dihasilkan oleh pankreas dengan baik.

7. Kurang aktivitas fisik

Kegiatan sehari-hari bukan termasuk kedalam aktivitas fisik. Latihan fisik berguna selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki masalah pada kadar glukosa darah.

2.7 Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 2

1. Terapi Farmakologis

Tabel 2.5 Obat antihiperglikemia oral

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

(PERKENI, 2019)

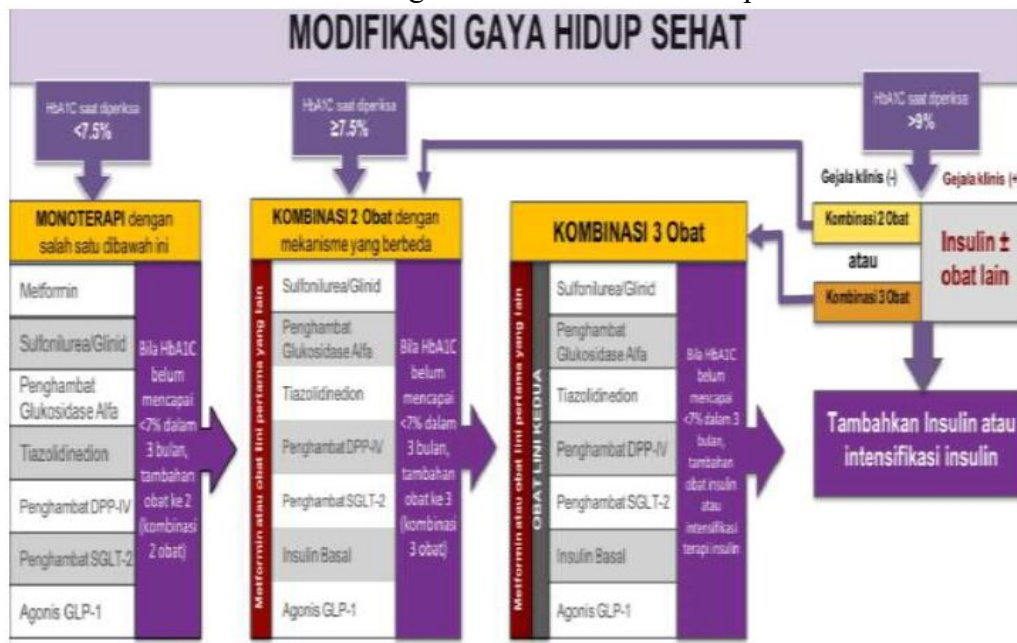
1.1 Terapi OAD Metformin dan Glimepiride

Salah satu jenis obat diabetes melitus adalah metformin, yang merupakan salah satu OAD. Metformin bekerja secara tidak langsung pada insulin dengan cara menghambat proses glukoneogenesis dan glikogenolisis, memperlambat penyerapan glukosa pada usus, dan meningkatkan sensitifitas insulin dalam tubuh. Metformin memiliki pengalaman pemakaian yang luas, efikasi tinggi, risiko hipoglikemia rendah, tidak menyebabkan penambahan berat badan, menurunkan glukosa darah hingga normoglikemi, sehingga pada konsumsi metformin tidak menyebabkan rasa lapar pada pasien. Pengobatan diabetes melitus tipe 2 bisa dengan monoterapi dan terapi kombinasi. Metformin termasuk obat lini pertama OAD golongan biguanid. (Indarto et al., 2023)

Glimepiride merupakan obat golongan sulfonilurea generasi ketiga yang dapat memberikan luaran yang cukup aman dan efektif dalam penatalaksanaan DM2. Glimepirid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis obat terendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya, namun memiliki efek toksisitas berupa hipoglikemia dan penambahan berat badan. (Dwiputra et al., 2023)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dwiputra *et al* (2023) menyatakan bahwa pengaruh metformin terhadap IMT efektif 75% (36 dari 48 pasien) mengalami penurunan glukosa darah dari total pasien, 40,6% memiliki IMT kategori obesitas I (25-29,9) dan 15,6% kategori obesitas II (≥ 30) sedangkan, glimepiride efektif: 52,1% (25 dari 48 pasien) dalam menurunkan glukosa darah dari total pasien, 40,6% memiliki IMT kategori obesitas I dan 15,6% kategori obesitas II. Hasil pengaruh metformin terhadap usia menunjukkan penurunan kadar glukosa yang lebih signifikan dibandingkan glimepiride, terutama pada pasien berusia 65-74 tahun diangka 124,06 mg/dL (metformin) dan 129,79 mg/dL (glimepiride).

Gambar 2.0-1 Algoritma tatalaksana DM tipe



(Adi, 2019)

Menurut Adi (2019) terkait tatalaksana diabetes melitus tipe 2, terdapat beberapa pertimbangan pengobatan diantaranya:

a. Pertimbangan Pengobatan Monoterapi

- 1) **Metformin**, dapat dianjurkan sebagai obat pilihan pertama dengan alasan seperti efektivitas relatif baik, efek samping hipoglikemianya rendah, netral terhadap peningkatan berat badan, harganya murah. Metformin tidak diberikan apabila pasien mengalami alergi atau efek samping gastrointestinal.
- 2) **Sulfonilurea**, dapat dipilih sebagai obat pertama jika ada keterbatasan biaya, obat tersedia di fasilitas kesehatan dan penderita tidak rentan terhadap hipoglikemia.
- 3) **Penghambat alfa glukosidase (*Acarbose*)**, dapat digunakan sebagai alternatif untuk lini pertama jika terdapat peningkatan kadar glukosa sewaktu yang lebih tinggi dibandingkan kadar glukosa puasa. Hal ini biasanya terjadi pada penderita dengan asupan karbohidrat yang tinggi.
- 4) **Thiazolidinedione**, dapat juga dipilih sebagai pilihan pertama, namun harus mempertimbangkan risiko peningkatan berat badan. Pemberian obat ini juga harus diperhatikan pada penderita gagal jantung karena dapat menyebabkan

retensi cairan. Obat ini terbatas ketersediaannya, terutama di fasilitas kesehatan tingkat pertama.

- 5) **Penghambat DPP-4**, dapat digunakan sebagai obat pilihan pada lini pertama karena risiko hipoglikemianya yang rendah dan bersifat netral terhadap berat badan. Pemilihan obat ini tetap mempertimbangkan ketersediaan dan harga.
- 6) **Obat golongan penghambat SGLT-2**, merupakan pilihan pada pasien dengan PKVAS atau memiliki risiko tinggi untuk mengalami PKVAS, gagal jantung atau penyakit ginjal kronik. Pemilihan obat ini juga harus mempertimbangkan ketersediaan dan harga.
- 7) **Obat golongan agonis GLP-1**, merupakan pilihan pada pasien dengan PKVAS atau memiliki risiko tinggi untuk mengalami PKVAS atau penyakit ginjal kronik khususnya pada pasien dengan obesitas. Pemilihan obat ini juga harus mempertimbangkan ketersediaan dan harga.

b. Pertimbangan Terapi Kombinasi Obat Antihiperglikemik Oral

- 1) **Permasalahan biaya**, apabila menjadi faktor utama dan tidak adanya komorbid penyakit lainnya, maka kombinasi yang dilakukan dengan metformin pertimbangkan risiko hipoglikemia yang rendah atau TZD atau *acarbose*. Apabila pasien sudah mendapatkan kombinasi 3 obat antihiperglikemik oral namun tidak mencapai target maka dimulai terapi kombinasi dengan insulin atau pertimbangkan kombinasi dengan penghambat DPP-4 atau penghambat SGLT-2.
- 2) **Permasalahan berat badan**, selain pemberian terapi metformin dapat digunakan obat dengan risiko paling rendah terhadap peningkatan berat badan seperti penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2 dan agonis GLP-1.
- 3) **Risiko hipoglikemia**, pasien yang rentan terkena hipoglikemia maka kombinasi dengan metformin pertimbangkan obat dengan risiko hipoglikemia rendah yaitu TZD, penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2, atau agonis GLP-1.

2. Terapi Non Farmakologis

Menurut Gayatri et al., (2019), menyatakan bahwa ada beberapa factor terapi non farmakologis, diantaranya:

a. Edukasi

Edukasi dilakukan ini bertujuan untuk promosi kesehatan pada masyarakat yang berguna untuk pencegahan dan pengelolaan DM. sebagai contohnya, seperti merawat luka pada kaki dan selalu menggunakan alas kaki.

b. Terapi nutrisi medis

Terapi nutrisi medis adalah pengaturan makanan pada pasien diabetes melitus yang disesuaikan dengan kebutuhan zat gizi dan kalori pada setiap pasien serta dengan penjadwalan secara rutin untuk makan, jenis makanan dan jumlah komposisi makanan, terutama pada pasien yang menggunakan obat terapi insulin.

c. Latihan fisik

Latihan fisik dilakukan secara teratur 3-5 hari dalam seminggu sekitar 45 menit. Program latihan fisik ini selain dari menjaga kebugaran tubuh dapat juga menurunkan berat badan dan dapat memperbaiki sensitivitas insulin.