

BAB II

TINJAUAN PUSATAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi

Diabetes adalah penyakit kronis, yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin yang cukup, atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Hal ini menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah (hiperglikemia) (WHO, 2003).

2. Epidemiologi

Jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia diperkirakan mengalami peningkatan dari 8,4 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta jiwa pada tahun 2030 mendatang. Tingginya angka tersebut menjadikan Indonesia peringkat keempat jumlah penderita diabetes melitus terbanyak di dunia setelah Amerika Serikat, India, dan Cina (Depkes RI, 2008).

3. Tanda dan Gejala

Menurut *Internasional Diabetes Federation* tahun 2013, individu dapat mengalami tanda-tanda peringatan yang berbeda, dan kadang-kadang mungkin tidak ada peringatan yang jelas, tetapi beberapa dari tanda-tanda diabetes yang umum dialami:

- a. Sering buang air kecil (poliuria)
- b. Haus berlebihan (polidipsia)
- c. Peningkatan kelaparan (polifagia)

- d. Penurunan berat badan
- e. Kelelahan
- f. Kurangnya minat dan konsentrasi
- g. Sebuah sensasi kesemutan atau mati rasa di tangan atau kaki
- h. Penglihatan kabur
- i. Sering infeksi
- j. Luka lambat-penyembuhan

4. Klasifikasi

Berdasarkan data WHO (*World Health Organization*) tahun 2004 klasifikasi diabetes dapat dibagi menjadi :

a. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 atau yang disebut sebagai *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) ditandai dengan hiperglikemia akibat defisiensi absolut hormon insulin yang diproduksi oleh pankreas. Pasien memerlukan suntikan insulin seumur hidup untuk bertahan hidup. Biasanya berkembang pada anak-anak dan remaja (meskipun dapat terjadi di kemudian hari). DM tipe ini dapat ditandai dengan gejala berat seperti koma atau ketoasidosis. Pasien biasanya tidak obesitas dengan diabetes tipe ini, namun obesitas tidak bertentangan dengan diagnosis. Pasien berada pada peningkatan risiko mengembangkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Pasien mungkin tidak memiliki gejala sama sekali atau minimal gejala selama bertahun-tahun sebelum didiagnosis. Gejala-gejalanya meningkatnya

penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan. Juga kadang mengalami mati rasa di kaki, nyeri pada kaki (disesthesias), dan penglihatan kabur. Mungkin memiliki infeksi berulang atau berat.

b. Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 atau *non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM) ditandai dengan hiperglikemia karena kerusakan sekresi insulin biasanya dengan kontribusi dari resistensi insulin. Pasien biasanya tidak memerlukan insulin seumur hidup tetapi dapat mengontrol glukosa darah dengan diet dan latihan sendiri, atau dalam kombinasi dengan obat-obatan oral, atau dengan penambahan insulin. Berhubungan dengan obesitas, penurunan aktivitas fisik dan diet yang tidak sehat. Seperti di pada DM tipe 1, pasien berada pada risiko yang lebih tinggi dan komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler.

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional (*GDM=Gestational Diabetes Mellitus*) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua.

d. Diabetes Mellitus Tipe Lain

Diabetes ini disebabkan karena kelainan genetik, penyakit pankreas, obat, infeksi, antibodi, sindroma penyakit lain. Diabetes tipe lain dapat juga disebabkan efek genetik fungsi insulin, efek genetik kerja insulin, penyakit

eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia (Sutjahjo dkk, 2006).

5. Etiologi

Diabetes mellitus yang mempengaruhi orang-orang di masa dewasa dikenal sebagai diabetes tipe 2, atau *diabetes non-insulin dependent*. Ini adalah gangguan yang ditandai oleh tingginya tingkat glukosa dalam darah yang terjadi karena peningkatan ketahanan tubuh terhadap insulin. Ada banyak faktor yang dapat menyebabkan diabetes mellitus, atau setidaknya yang bisa memperburuk diabetes tipe ini. Faktor-faktor ini termasuk obesitas (sekitar 55 persen pasien diabetes tipe 2 mengalami obesitas saat diagnosis), kurang gerak badan, tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi bersama dengan hiperlipidemia dan dengan kondisi yang sering disebut sindrom metabolik. Penyebab lainnya adalah *acromegaly*, sindrom Cushing, tirotoksikosis, *pheochromocytoma*, pankreatitis kronis dan penggunaan obat-obatan tertentu. Faktor tambahan ditemukan meningkatkan risiko diabetes tipe 2 termasuk penuaan dan diet yang tinggi lemak bersama dengan gaya hidup. Obesitas kronis menyebabkan peningkatan resistensi insulin yang dapat berkembang menjadi diabetes tipe 2, kemungkinan besar karena jaringan adiposa terutama di daerah perut dan di sekitar organ internal bisa menjadi sumber beberapa sinyal kimia ke jaringan lain seperti hormon dan sitokin (Depkes RI, 2005).

Faktor genetik diwariskan kemungkinan kuat pada diabetes tipe 2.

meningkatkan risiko terkena diabetes tipe 2. Namun, faktor lingkungan seperti diet, berat badan dan gaya hidup memainkan peranan besar dalam perkembangan diabetes tipe 2, di samping setiap komponen genetik. (Sumaiya, 2010).

6. Patofisiologi

Pada DM tipe 2 awal patofisiologis bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai "Resistensi Insulin". Resistensi insulin terjadi antara lain sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak dan penuaan. Di samping resistensi insulin, pada penderita DM Tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan (Depkes RI, 2005).

7. Diagnosis

Kriteria Diagnosis menurut WHO (2006):

- a. Gejala klasik diabetes melitus dan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu (plasma vena) >200 mg/dl. Gula darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.
- b. Kadar gula darah puasa (plasma vena) >126 mg/dl puasa artinya pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.
- c. Kadar gula darah 2 jam pada TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) >200 mg/dl. TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan

beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan dalam air.

Pada tabel di bawah dapat dilihat Perbedaan dan persamaan criteria diagnosis DM menurut WHO 2006, ADA 2007 dan konsensus PERKENI 2011.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM menurut WHO 2006, ADA 2007 dan PERKENI 2011

Pemeriksaan	WHO 2006 (mg%)	ADA 2007 (mg%)	PERKENI 2011 (mg%)
Gula darah puasa :			
Normal	<126	<110	<100
GDP terganggu	-	110-125	100-125
	≥ 126	≥126	≥126
GD 2j TTGO:			
TGT	140-199	140-199	140-199
DM	≥ 200	≥ 200	≥ 200
GD sewaktu	≥ 200	≥ 200	≥ 200

8. Tatalaksana Diabetes Mellitus

a. Non farmakologi

1) Pengaturan Diet

Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut:

- Karbohidrat : 60-70%

- Protein : 10-15%
- Lemak : 20-25%

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel β terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6% (HbA1c adalah salah satu parameter status DM), dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup. Selain jumlah kalori, pilihan jenis bahan makanan juga sebaiknya diperhatikan. Masukan kolesterol tetap diperlukan, namun tidak lebih dari 300 mg per hari. Sumber lemak diupayakan berasal dari bahan nabati, yang mengandung lebih banyak asam lemak tak jenuh dibandingkan asam lemak jenuh. Sebagai sumber protein sebaiknya diperoleh dari ikan, ayam (terutama daging dada), tahu dan tempe, karena tidak banyak mengandung lemak. Masukan serat sangat penting bagi penderita diabetes, diusahakan paling tidak 25 g per hari. Disamping akan menolong menghambat penyerapan lemak, makanan berserat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh juga dapat membantu mengatasi rasa lapar yang kerap dirasakan penderita DM

sumber serat seperti sayur dan buah-buahan segar umumnya kaya akan vitamin dan mineral (Depkes RI, 2005).

2) Olahraga

Berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Saat ini ada dokter olahraga yang dapat dimintakan nasihatnya untuk mengatur jenis dan porsi olahraga yang sesuai untuk penderita diabetes. Prinsipnya, tidak perlu olah raga berat, olahraga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan. Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat CRIPE :

- a) *Continuous*: Latihan berkesinambungan dan dilakukan terus menerus tanpa henti misalnya jogging 30 menit tanpa henti.
- b) *Rhythmical*: Latihan yang menggunakan otot secara berirama seperti berenang, bersepeda.
- c) *Interval*: Dilakukan secara selang-seling misalnya jogging diselingi jalan.
- d) *Progressive*: Secara bertahap ditingkatkan dari aktivitas ringan hingga sedang dengan target denyut jantung 75-85% maksimal (220-umur).
- e) *Endurance*: Dimaksudkan untuk meningkatkan ketahanan seperti cardio training.

Beberapa contoh olahraga yang disarankan lainnya yaitu lari pagi,

dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olahraga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (Depkes RI, 2005).

b. Farmakologi

Pilihan gaya hidup sehat seperti diet, olahraga dan kontrol berat badan dapat membantu untuk mengelola diabetes tipe 2. Namun, individu perlu pengobatan untuk mencapai sasaran gula darah (glukosa). Kadang-kadang obat tunggal yang efektif tetapi dalam kasus lain, kombinasi obat bekerja lebih baik (Mayo, 2011). Obat-obatan yang tersedia untuk mengobati DM tipe 2 adalah:

1) Biguanide (Metformin)

Metformin umumnya digunakan sebagai pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2 dan kadang-kadang dapat diresepkan, dalam kombinasi dengan insulin, bagi orang-orang dengan diabetes tipe 1. Metformin adalah agen biguanide yang dapat menurunkan glukosa darah terutama dengan menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan (Sukandar, 2008).

Metformin merupakan agen hemat insulin, tidak meningkatkan berat badan atau menyebabkan hipoglikemia, karena itu metformin

Dosis awal Metformin 500mg setiap 12 jam secara oral, atau 850mg setiap hari. Sedangkan dosis pemeliharaan 1500-2550 mg / hari peroral dibagi setiap 8-12 jam. Dosis maksimal tidak lebih dari 2550 mg / hari. Efek samping yang mungkin terjadi kelemahan, diare, perut kembung, mialgia, infeksi saluran pernapasan atas, GI, keluhan asidosis laktat (jarang) rendah serum vitamin B-12, mual / muntah, pusing, distensi abdomen, sembelit, mulas pencernaan yang terganggu (Medscape, 2013).

Kontraindikasi Metformin adalah pasien yang memiliki penyakit ginjal, hati, infeksi atau trauma berat, dehidrasi dan meraka yang minum alcohol berlebih (Sukandar, 2008). Selain itu, Metformin juga tidak boleh diberikan kepada pasien dengan penyakit jantung kongestif dan wanita hamil (Depkes RI, 2005).

2) Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2 sejak tahun 1942. Mekanisme aksi sulfonilurea adalah meningkatkan jumlah insulin, dan menurunkan kadar gula darah sekitar 20 persen. Sulfonilurea bekerja merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas. Sulfonilurea umumnya digunakan jika metformin tidak cukup mengontrol kadar gula darah bila dikonsumsi sendirian. Sulfonilurea diminum 15-30 menit sebelum makan (PERKENI, 2006). Efek samping yang biasa terjadi seperti hipoglikemia, namun hal ini merupakan masalah biasa dan mungkin tidak terjadi jika makan secara teratur, tidak

lewatkan makan, dan tidak minum alkohol yang berlebihan. Gejala lainnya berupa berkeringat, pusing, merasa lapar dan cemas.

Efek samping yang lain adalah berat badan meningkat dan efek samping yang ringan dan jarang terjadi adalah mual, diare ringan dan sembelit. Untuk mengobati hipoglikemia adalah dengan cara mengambil minuman manis atau permen (Kenny dkk., 2010).

Kontraindikasi Sulfonilurea adalah pasien yang memiliki gangguan hati atau fungsi ginjal, wanita hamil, pada pasien usia lanjut karena berisiko hipoglikemia meningkat, porfiria, ketoasidosis (Sukandar, 2008).

Termasuk dalam golongan ini adalah klorpropamid, glikazid, glibenklamid, glipizid, glikuidon, glimepirid, tolazalim dan tolbutamid.

3) Thiazolidinedion

Dua macam obat dari golongan Thiazolidinedion adalah Resiglitazone dan Pioglitazone (Katzung, 2002). Pioglitazon adalah alternative untuk sulfonilurea. Pioglitazon bekerja menurunkan kadar gula darah dengan cara meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma*) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Biasanya obat ini dalam bentuk kombinasi dengan obat lain seperti metformin, sulfonilurea atau insulin dan lebih efektif dalam bentuk kombinasi (PERKENI, 2006).

- a) Berat badan meningkat dan pembengkakan pada kaki dan pergelangan kaki
 - b) Peningkatan resiko atau memburuknya gagal jantung. Tanda awal gagal jantung adalah pembengkakan pada kaki dan pergelangan kaki. Orang yang mengkonsumsi thiazolidinedion harus dimonitoring pembengkakannya.
 - c) Peningkatan resiko patah tulang kecil
 - d) Resiko kerusakan hati
 - e) Hipoglikemia merupakan efek samping yang jarang terjadi.
 - f) Kontraindikasi dapat terjadi pada pasien yang mengalami gagal jantung, patah tulang, gangguan fungsi hati dan pasien yang menggunakan obat kontrasepsi oral (McCulloch, 2010).
- 4) Meglitinde

Repaglinide merupakan salah satu contoh dari golongan Meglitinde. Repaglinide adalah pilihan bagi orang yang tidak dapat menggunakan Sulfonilurea atau lebih memilih untuk menghindari suntikan. Meglitinide bekerja untuk menurunkan kadar gula darah, mirip dengan Sulfonilurea. Meglitinide umumnya tidak digunakan sebagai pengobatan line pertama karena harganya yang lebih mahal daripada Sulfonilurea dan bekerja lebih pendek. (McCulloch, 2010).

Meglitinide mempunyai efek puncak dan kadar puncak dalam serum darah dalam waktu 1 jam. Karena masa kerjanya sangat cepat,

obat ini cocok untuk mengendalikan glukosa post-prandial (Katzung, 2002).

Meglitinide dapat menjadi pilihan jika pasien memiliki jadwal makanan yang tidak teratur. Obat ini diminum tepat sebelum makan. Seperti sulfonilurea, kemungkinan efek samping meliputi penambahan berat badan dan hipoglikemia. (Kenny dkk., 2010).

Kontraindikasi dapat terjadi pada pasien dengan ketoasidosis, pasien diabetes mellitus tipe 1 (Lacy dkk., 2009).

5) Alpha glukosidase inhibitor

Acarbose merupakan salah satu contoh dari golongan ini. Alpha glukosidase inhibitor bekerja dengan cara memperlambat pemecahan gula dalam karbohidrat di makanan menjadi glukosa (Katzung, 2002).

Alpha glukosidase inhibitor ini tidak seefektif obat lain bila digunakan sebagai terapi tunggal. Namun bila digunakan secara kombinasi, misalnya dengan metformin, insulin atau sulfonilurea, bisa meningkatkan aktivitasnya (Katzung, 2002)..

Acarbose diminum bersamaan dengan makan dengan dosis 50mg dan 100mg, ditunjukkan terutama untuk mengatasi kenaikan glukosa darah sesudah makan. Efek samping yang paling sering dikeluhkan adalah produksi gas dalam perut dan diare, khususnya setelah konsumsi makanan tinggi kandungan karbohidrat yang

6) Insulin

Insulin merupakan obat terlama untuk diabetes, paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Bila digunakan dalam dosis kuat, insulin dapat menurunkan setiap kadar A1C sampai mendekati target terapeutik. Tidak seperti obat antihiperqlikemik lain, insulin tidak memiliki dosis maksimal. Terapi insulin berkaitan dengan peningkatan berat badan dan hipoglikemia (Nathan dkk., 2007).

B. Kepatuhan

Untuk meningkatkan kepatuhan pasien, adalah penting untuk memahami mengapa terjadi ketidakpatuhan. Sebuah literatur substansial telah mendokumentasikan sejumlah faktor yang berhubungan dengan kepatuhan terhadap regimen. Hal ini membantu untuk mempertimbangkan demografis, psikologis, dan faktor sosial, serta penyedia layanan kesehatan, sistem kesehatan, dan faktor penyakit dan pengobatan terkait (Rapoff, 2010).

Kepatuhan berkaitan dengan pengetahuan seseorang dan kepercayaan terhadap penyakitnya, motivasi dalam manajemen penyakit, kepercayaan seseorang terhadap kemampuan untuk berperilaku dalam manajemen penyakit dan harapan seseorang terhadap luaran terapi serta konsekuensi dari ketidakkepatuhan (WHO, 2003).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan (Delamater, 2006) :

1. Faktor Demografi

Faktor demografi seperti etnis minoritas, status sosial ekonomi rendah, dan tingkat pendidikan yang rendah telah dikaitkan dengan rejimen kepatuhan lebih rendah.

2. Faktor Psikologis

Faktor psikologis juga dikaitkan dengan rejimen kepatuhan. Keyakinan kesehatan yang memadai, seperti keseriusan dirasakan diabetes, kerentanan terhadap komplikasi, dan efektivitas pengobatan. Pasien mematuhi baik ketika rejimen pengobatan masuk akal bagi mereka, ketika tampaknya efektif, ketika mereka percaya manfaat melebihi biaya, ketika mereka merasa bahwa mereka memiliki kemampuan untuk sukses di rejimen, dan ketika lingkungan mereka mendukung perilaku rejimen terkait (Delameter, 2006).

3. Faktor yang berhubungan dengan obat/sediaan obat

Terkait sediaan obat, harga obat yang mungkin tinggi, dan efek samping yang ditimbulkan oleh obat (Rapoff, 2011).

C. Kuesioner

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) adalah instrumen yang digunakan untuk menilai kepatuhan terapi. Pada awalnya kuesioner ini dibuat untuk membantu para praktisi memprediksi

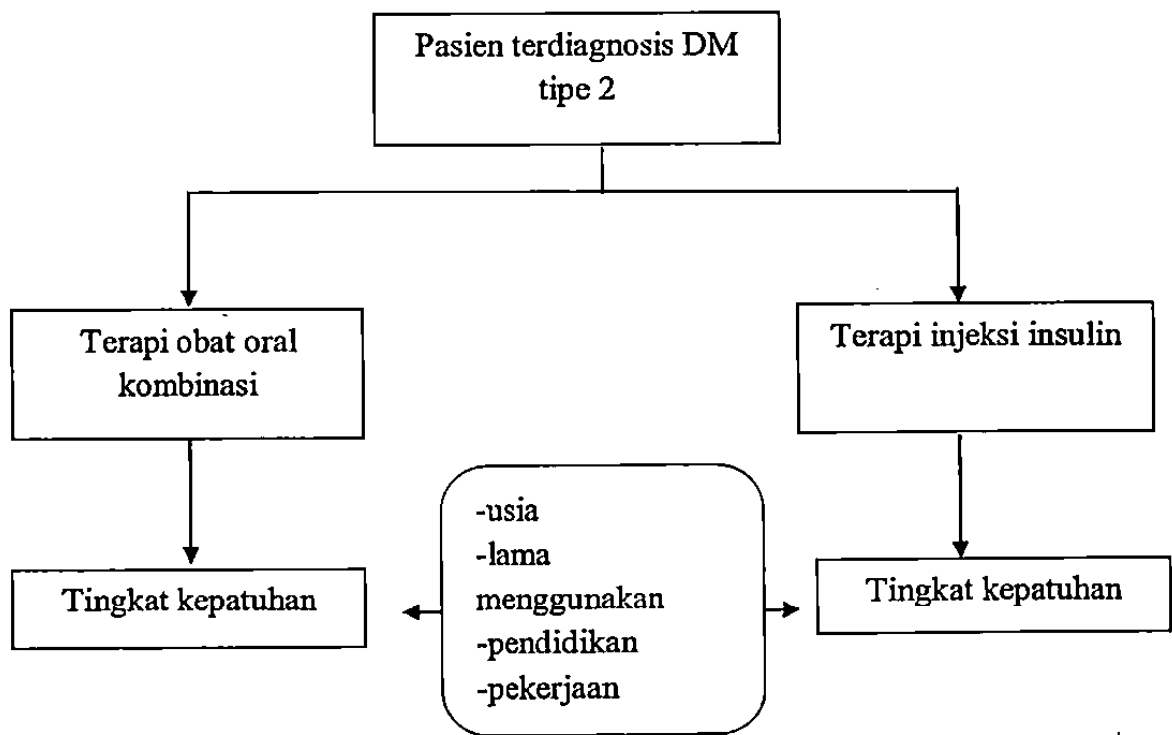
kepatuhan pasien dalam pengobatan hipertensi. Kuesioner dengan 4 pertanyaan ini dapat mengukur ketidakpatuhan yang disengaja maupun yang tidak disengaja antara lain lupa, kecerobohan, mengentikan pengobatan karena merasa kondisi memburuk. *Morisky Medication Adherence Scale* merupakan kuesioner yang memiliki reliabilitas dan validitas yang tinggi. Beberapa penelitian kemudian memperluas aplikasi dari instrumen ini agar dapat digunakan untuk mengukur kepatuhan pada penyakit kronik lainnya seperti DM dan obstruksi saluran pernafasan (Hasmi dkk., 2007).

Tingkat kepatuhan penggunaan obat berdasarkan *self report* pasien yang dinilai dengan kuesioner MMAS-8 lebih bisa menangkap hambatan yang berhubungan dengan kebiasaan kepatuhan penggunaan obat. Kuesioner ini tersusun atas 8 pertanyaan dan kategori respon terdiri dari jawaban ya atau tidak dan 5 skala *likert* untuk satu item pertanyaan terakhir. Nilai kepatuhan penggunaan obat MMAS-8 adalah 8 skala untuk mengukur kebiasaan penggunaan obat dengan rentang nilai 0 sampai 8 dan dikategorikan menjadi 3 tingkatan kepatuhan yaitu kepatuhan tinggi (nilai=8), kepatuhan sedang (nilai=6-7) dan kepatuhan rendah (nilai=<6) (Morisky dkk., 2008).

Kategori respon terdiri dari ya atau tidak untuk item pertanyaan 1 sampai 7. Pada item pertanyaan nomor 1-4 dan 6-7 nilai 1 bila jawaban tidak dan 0 bila jawaban ya sedangkan item pertanyaan

pertanyaan nomor 8 dinilai dengan 5 skala likert dengan nilai 1=tidak pernah, 0,75=sesekali, 0,5=kadang-kadang, 0,25=biasanya dan 0=selalu (Mulyani, 2012).

D. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep Penelitian

E. Hipotesis

1. Tingkat kepatuhan pasien DM tipe 2 kelompok oral kombinasi dengan injeksi insulin memiliki tingkat kepatuhan rendah yang diukur dengan kuesioner MMAS-8.
2. Tidak terdapat perbedaan tingkat kepatuhan pasien DM tipe 2 antara