

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Diabetes Melitus

1.1.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah kelainan metabolisme karbohidrat, glukosa darah tidak dapat dipergunakan dengan baik, sehingga menyebabkan keadaan hiperglikemia. Menurut ADA (2015) DM merupakan salah satu kelompok penyakit metabolic yang ditandai oleh hiperglikemia karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Keadaan hiperglikemia kronis dari Diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kegagalan berbagai organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. DM merupakan kelainan endokrin yang terbanyak dijumpai. Di Indonesia, prevalensi DM Tipe I secara pasti belum diketahui, tetapi diakui memang sangat jarang. Ini mungkin disebabkan oleh letak Indonesia di khatulistiwa atau faktor genetiknya memang tidak menyokong, tetapi mungkin juga karena diagnosis DM Tipe I yang terlambat sehingga penderita sudah meninggal akibat komplikasi sebelum didiagnosis. Lain halnya DM Tipe 2 meliputi 90% lebih dari semua populasi Diabetes, faktor lingkungan sangat berperan. (Hardinsyah dkk, 2014)

1.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan etiologinya (ADA, 2015) :

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Destruksi sel β , umumnya menjurus ke arah defisiensi absolut autoimun, idiopatik.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.

c. Diabetes Melitus tipe lain

1. Defek genetic fungsi sel β :

a. Kromosom 12, HNF- 1 α (dahulu disebut MODY 3)

b. Kromosom 7, glukokinase (dahulu disebut MODY 2)

2. Defek genetic kerja insulin

3. Penyakit eksokrin pancreas : pankreatitis, trauma/pankreatektomi, neoplasma, pankreatopati fibro kalkulus.

4. Endokrinopati : akromegali, sindrom cushing, freokomositoma, hipertiroidisme.

d. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara tetapi merupakan faktor risiko untuk DM tipe 2.

e. Pra Diabetes

a. IFG (*impaired fasting glucose*) = GPT (glukosa puasa terganggu) hasil pemeriksaan glukosa puasa antara 100-125 md/dl.

b. IGT (*impaired glucose tolerance*) = TGT (toleransi glukosa terganggu) hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam PP antara 140-199 mg/dl.

1.1.3 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pancreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti jaringan lemak

(meningkatnya lipolysis), gastrointestinal (defisiensi increatin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorbs glukosa) dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2 (Perkeni, 2015).

Seseorang dikatakan menderita DM sesuai dengan kriteria *Standars of Medical Care in Diabetes 2010* adalah sebagai berikut : HbA1c >6,5%, gula darah puasa >126 mg/dl (7 mmol/L), puasa didefinisikan tidak adanya ambilan kalori sedikitnya selama 8 jam-2 jam, glukosa plasma >200 mg/dl (11,1 mmol/L) selama tes toleransi glukosa oral dengan asupan glukosa sebanding dengan 75 glukosa *anhydrous* yang dilarutkan dan penderita dengan keluhan klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia dengan glukosa darah sewaktu >200 mg/dl (11,1 mmol/L). (Hardinsyah dkk, 2014)

Dalam Konsensus Pengolahan dan Pencegahan DM Tipe 2 di Indonesia (2011), penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititikberatkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM yaitu : edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis. Kepatuhan penderita terhadap prinsip gizi dan perencanaan makan merupakan salah satu kendala pada pelayanan Diabetes, terapi gizi merupakan komponen utama keberhasilan penatalaksanaan Diabetes.

1.1.4 Faktor – Faktor yang Berhubungan dengan Diabetes Melitus

a. Umur

Hiperglikemi bukanlah monopoli orang lanjut usia, meski sering disebut penyakit degenerative atau penyakit yang terjadi akibat menurunnya fungsi tubuh. Penyakit degenerative biasanya terjadi pada orang yang berusia diatas 40 Tahun. Sekarang ini gaya hidup sudah cenderung modern sehingga aktivitas fisik mulai berkurang, makan menjadi tidak teratur dan kegemukan dialami pada usia produktif. (Cyberhealth, 2006)

British Diabetic Association (1996) menyatakan bahwa prevalensi dari NIDDM meningkat secara signifikan sesuai bertambahnya usia, 1 dari 10 orang yang berusia diatas 70 tahun menderita NIDDM. Metabolisme glukosa diketahui efisiensinya akan berkurang dari dekade ketiga atau keempat dalam kehidupan, dan akan terjadi kemunduran yang cepat pada usia diatas 60 tahun. Perubahan dalam toleransi glukosa bukan dari dirinya secara *pathological*, dimana pengaruh dari faktor-faktor lain seperti resistensi insulin, defisiensi sel beta, obesitas dapat berkontribusi memperbesar timbulnya gejala hiperglikemi (Anderson, 2006).

b. Jenis Kelamin

Prevalensi laki-laki penderita diabetes tipe 2 lebih tinggi dibandingkan perempuan, yaitu 11,3% dibanding 6,61%. Hampir di semua bagian prevalensi laki-laki lebih signifikan daripada perempuan. Faktor ini dikarenakan pola makan pada laki-laki lebih banyak mengonsumsi tinggi karbohidrat dan lemak dan kurang berolahraga (El Hamzi, 1996). Menurut SKRT (2004) diabetes laki-laki di Indonesia lebih tinggi daripada perempuan, yaitu 24% pada laki-laki dan 20% pada perempuan.

c. Pendidikan

Pendidikan dan pengetahuan merupakan dasar tindakan pencegahan dan pengobatan penyakit diabetes. Ketidaktahuan masyarakat menghalangi tindakan pencegahan hiperglikemi. Dengan pendidikan dan pengetahuan yang meningkat, masyarakat akan semakin mengerti tentang tindakan pencegahan sehingga tingkat kejadian hiperglikemi dapat diminimalisasikan (Purwanti, 1998)

d. Kurangnya Aktifitas Olahraga

Olahraga pada penderita hiperglikemi berperan utama dalam pengaturan tingkat gula darah. Otot yang berkontraksi atau aktif tidak memerlukan insulin untuk memasukkan glukosa ke dalam sel karena otot yang aktif sensitifitas reseptor insulin meningkat sehingga kebutuhan insulin eksogen akan berkurang. Olahraga yang dilakukan

kontinyu dan teratur dapat bermanfaat dalam mengontrol glukosa darah selain itu juga dapat menurunkan berat badan (Anderson, 2006).

Olahraga memperbaiki sensitivitas insulin serta meningkatkan asupan glukosa oleh otot. Dengan cara ini olahraga memberikan efek yang menguntungkan bagi metabolisme karbohidrat pada diabetesi maupun orang-orang yang bukan diabetesi. Olahraga juga memberikan efek yang menguntungkan bagi metabolisme lemak dan berperan dalam penurunan berat badan. Sebuah analisis yang dilakukan diantara perawat di AS juga memperlihatkan manfaat olahraga dalam bentuk berjalan cepat, untuk mengurangi resiko diabetes dan penyakit arteri koronaria. Sebuah penelitian lanjutan selama 6 tahun di Cina memperlihatkan penurunan risiko perkembangan TGT menjadi diabetes sebesar 40% pada subjek penelitian yang diharuskan menjadi program olahraga (Gibney, 2005).

Dianjurkan penderita diabetes untuk berolahraga antara 3–4 kali seminggu dengan lama latihan kurang lebih 30 menit setiap kali latihan. Tujuan berolahraga secara umum adalah membantu membakar kalori tubuh dan mempertahankan kerja jantung secara normal. Sedangkan berolahraga untuk penderita diabetes dimaksudkan selain membantu proses pembakaran kalori juga bertujuan untuk memperbaiki kerja reseptor insulin, meningkatkan hormon anti stres (*endorphine*), juga untuk meningkatkan kadar HDL kolesterol (Perkeni, 2002).

e. Faktor Makanan

Asupan kalori yang berlebihan itu akan meningkatkan resistensi insulin, sekalipun belum terjadi kenaikan berat badan yang signifikan. Diet tinggi kalori, tinggi lemak dan rendah karbohidrat berkaitan dengan diabetes tipe 2. Diet yang tinggi kalori dan rendah serat akan meningkatkan berat badan dan resistensi insulin (Gibney, 2005).

f. Faktor Genetik

Menurut Pranoto (2003) penyakit diabetes secara umum dapat dikatakan sebagai penyakit keturunan tetapi bukan penyakit menular. Meskipun demikian, tidaklah berarti penyakit tersebut pasti menurun kepada anak. Apabila ibu, ayah, kakak atau adik mengidap diabetes, kemungkinan diri juga terkena diabetes lebih besar daripada yang menderita diabetes adalah kakek, nenek atau saudara ibu dan saudara ayah. Sekitar 50% pasien diabetes tipe 2 mempunyai orangtua yang menderita diabetes dan lebih sepertiga pasien diabetes mempunyai saudara yang mengidap diabetes. Diabetes Mellitus Tipe 2 lebih banyak terkait dengan factor riwayat keluarga atau keturunan ketimbang diabetes tipe 1. Pada diabetes tipe 1, kemungkinan orang terkena diabetes 3-5% bila orangtua atau saudaranya adalah pengidap diabetes. Faktor lingkungan (berupa infeksi virus atau faktor gizi pada masa kanak-kanak atau dewasa awal) menyebabkan sistem kekebalan menghancurkan sel penghasil insulin di pankreas. Untuk terjadinya hal ini diperlukan kecenderungan genetik.

g. Komplikasi Diabetes

Komplikasi atau penyulit pada diabetes timbul disebabkan karena tingkat gula darah yang tidak terkontrol. Tingkat gula darah yang tidak terkontrol menyebabkan terjadinya kelainan sistem pembuluh darah atau disebut dengan angiopati diabetik. Lebih jelasnya, angiopati diabetik dibagi menjadi 2 (dua), yaitu mikroangiopati dan makroangiopati (Faller et al., 2004)

Jenis komplikasi atau penyulit yang sering menyertai penyakit diabetes adalah sebagai berikut:

1. Neuropati Diabetic

Merupakan kelainan sistem pembuluh darah perifer. Manifestasi Manifestasi keluhan yang sering dirasakan adalah berupa kesemutan, rasa lemah dan baal. Sedangkan penderita diabetes dengan neuropati autonom diabetik dapat dijumpai gejala

gastrointestinal yang umumnya berupa mual, rasa kembung, muntah dan diare terutama di malam hari.

2. Retinopati Diabetic

Penderita diabetes dengan retinopati diabetik akan dapat mengalami gejala penglihatan kabur sampai dengan kebutaan. Keluhan penglihatan kabur tidak selalu disebabkan oleh retinopati. Katarak pada penderita diabetes dapat terjadi lebih dini dibanding pada populasi normal. Sebaliknya adanya retinopati tidak selalu memberikan keluhan penglihatan kabur bergantung pada letak dan derajat retinopatnya.

Retinopati disebabkan karena pembuluh darah perifer pada mata mengalami pengapuran yang disebabkan karena tingkat gula darah yang tidak terkontrol. Komplikasi menahun pada mata yang lain adalah meningkatnya tekanan bola mata yang disebut glukoma. Keadaan ini sering ditandai dengan rasa pusing yang hebat disekitar mata dan penderita harus segera berobat ke dokter ahli mata. Keadaan yang akhirnya akan timbul, biasanya sesudah lebih 10-15 tahun menderita diabetes, adalah terganggunya alat penerima sinar atau retina yang terletak didalam mata di belakang lensa mata. Gangguan pada retina mata akibat diabetes ini disebut retinopati diabetik. Pada retinopati diabetik, penyempitan pembuluh darah kapiler yang disertai eksudasi dan pendarahan pada retina karena terdapat kebocoran pada pembuluh darah kapiler (pembuluh darah halus). Karena kebocoran ini timbulah pendarahan serta keluarnya cairan dari pembuluh darah yang disebut eksudat (melalui proses eksudasi). Darah dan eksudat inilah yang akan menutup sinar yang menuju keretina, sehingga mata penderita menjadi kabur yang tidak dapat sembuh dengan kacamata, bahkan dapat menjadi buta.

3. Nefropati Diabetic

Penderita diabetes dengan nefropati diabetik dapat menunjukkan gambaran gagal ginjal menahun. Adanya gagal ginjal yang dapat dibuktikan dengan kenaikan kadar kreatinin/ureum. Neuropati diabetik disebabkan karena gula darah dalam waktu lama melebihi ambang batas normal yang mengakibatkan gula ikut terbuang lewat urin melalui ginjal. Dibandingkan dengan ginjal orang normal, penderita diabetes mempunyai kecenderungan 17 kali lebih mudah mengalami gangguan fungsi ginjal. Semuanya ini disebabkan oleh faktor infeksi yang berulang-ulang yang sering timbul pada penderita diabetes dan adanya faktor penyempitan pembuluh darah kapiler yang disebut mikroangiopati didalam ginjal.

4. Kardiopati Diabetic

Penderita diabetes lebih mudah menderita jantung koroner, yaitu penyakit jantung yang disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah koroner. Pembuluh darah koroner adalah pembuluh darah yang memberi makan otot jantung. Jika pembuluh darah koroner ini menyempit, otot jantung akan kekurangan oksigen dari makanan.

Otot jantung akan menjadi lemah atau sebagian otot jantung mati. Keadaan inilah yang disebut *infark* jantung atau *infark miokard*. Dibandingkan dengan orang normal, penderita diabetes 2 kali lebih mudah menderita infark jantung atau serangan jantung. Selain itu, karena keadaan diabetes yang kurang baik dan telah berlangsung lama, daya pompa otot jantung sedemikian lemah dan penderita diabetes mudah sesak napas ketika jalan atau naik tangga yang disebut payah jantung (*dekompensasi kordis*).

Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Pada pasien dewasa, pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Pada pasien yang pemeriksaan profil

lipidnya menunjukkan hasil yang baik (LDL < 100 mg/dl, HDL > 50 mg/dl, trigliserid < 150 mg/dl) maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali. Gambaran dyslipidemia yang sering didapatkan pada penyandang diabetes adalah peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar kolesterol HDL, sedangkan kadar kolesterol LDL normal atau sedikit meningkat.

h. Penatalaksanaan Diabetes Melitus (Perkeni, 2015)

A. Langkah-Langkah Penatalaksanaan Umum

Perlu dilakukan evaluasi medis yang lengkap pada pertemuan yang pertama, meliputi :

1. Riwayat penyakit : usia dan karakteristik saat menderita Diabetes, pola makan, status nutrisi, status aktifitas fisik dan perubahan berat badan, pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap termasuk terapi gizi medis dan penyuluhan yang telah diperoleh tentang perawatan DM secara mandiri, pengobatan yang sedang dijalani, termasuk obat yang digunakan, perencanaan makan dan program latihan jasmani, riwayat komplikasi, riwayat infeksi sebelumnya terutama infeksi kulit, gigi, faktor resiko (perokok, hipertensi, jantung coroner, obesitas, penyakit keluarga)
2. Pemeriksaan Fisik : Pengukuran Tinggi dan berat badan, pengukuran tekanan darah, pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid, pemeriksaan jantung, evaluasi nadi
3. Evaluasi Laboratorium : Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah makan, pemeriksaan HbA1C
4. Penapisan Komplikasi : profil lipid pada keadaan puasa, tes fungsi hati, tes fungsi ginjal, tes urin rutin, gfoto rontgen thorax (bila ada indikasi TBC)

B. Langkah-Langkah Penatalaksanaan Khusus (Perkeni, 2015)

Penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia oral atau suntikan. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemi dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pengetahuan tersebut dapat diberikan melalui pelatihan khusus.

1. Edukasi : dengan tujuan promosi hidup sehat perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM.
2. Terapi Nutrisi Medis : Kunci keberhasilannya adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim. Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makan seimbang sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu.

A. Komposisi makanan yang dianjurkan meliputi :

- a. Karbohidrat : Karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45-65% dari total asupan energy terutama yang berserat tinggi. Pembatasan karbohidrat total < 130 g/hari tidak dianjurkan. Glukosa dalam bumbu diperbolehkan, sukrosa tidak boleh lebih dari 5% total asupan energy, pemanis alternative dapat digunakan sebagai pengganti glukosa asal tidak melebihi batas aman, dianjurkan makan tiga kali sehari dan dapat diberikan makanan selingan seperti buah sebagai bagian dari pemenuhan kebutuhan kalori.
- b. Lemak : asupan lemak dianjurkan 20-25% kebutuhan kalori, komposisi yang dianjurkan lemak jenuh < 7% kebutuhan kalori, lemak tidak jenuh ganda < 10% selebihnya dari lemak tidak jenuh tunggal. Bahan

makanan yang perlu dibatasi adalah yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antarlain daging berlemak dan susu fullcream. Konsumsi kolesterol dianjurkan < 200 mg/hari

- c. Protein : kebutuhan protein sebesar 10-20% total asupan energy
- d. Natrium : anjuran asupan natrium untuk penyandang DM sama dengan orang sehat yaitu < 2300 mg/hari
- e. Serat : penyandang DM dianjurkan mengkonsumsi serat dari kacang-kacangan, buah dan sayur. Anjuran konsumsi serat 20-35 gr/hari.
- f. Pemanis buatan diperbolehkan asalkan tidak melebihi batas aman.

B. Kebutuhan Kalori

Ada beberapa cara untuk menentukkan jumlah kalori yang dibutuhkan penyandang DM, antara lain dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kal/kg BB Ideal. Jumlah kebutuhan itu ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor yaitu jenis kelamin, umur, aktivitas, berat badan.

- 3. Jasmani : latihan jasmani dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali per minggu sekitar 30-45 menit dengan total 150 menit per minggu. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah sebelum latihan jasmani. Apabila kadar glukosa darah < 100 mg/dl maka harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila > 250 mg/dl dianjurkan untuk menunda latihan jasmani. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, renang.

C. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

1. Obat Antihiperqlikemia Oral

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

A. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

a. Sulfonilurea : Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan resiko tinggi hipoglikemia (orangtua, gangguan faal hati dan ginjal)

b. Glinid : Obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Replaginid (derivate asam benzoate) dan Nateglinid (derivate fenilalanin). Obat ini diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara tepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperqlikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

B. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

a. Metformin : Mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (gluconeogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM Tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan

pada beberapa keadaan seperti GFR <30 ml/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (seperti penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung (NYHA FC III-IV). Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dyspepsia.

b. Tiazolidindion (TZD) : Merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-Gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FC III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone.

C.. Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan
Penghambat Alfa Glukosidase. Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus sehingga mempunyai efek menurunkan kadar gula darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan GFR \leq 30 ml/min/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan *flatus*. Guna mengurangi efek samping

pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah *acarbose*.

D. Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktifitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glucagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin

E. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter*)

Merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain : Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin. Dapagliflozin baru saja mendapat *approvable letter* dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015.

F. Obat Antihiperlikemia Suntik

Terdapat anti hiperlikemia suntik yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin atau agonis GLP-1

a. Insulin, diperlukan pada keadaan :

HbA1c >9% dengan kondisi dekomposisi metabolic, penurunan berat badan yang cepat, hiperlikemia berat yang disertai ketosis, krisis hiperlikemia, gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, stress berat, kehamilan dengan DM yang tidak terkontrol dengan perencanaan makanan, gangguan fungsi ginjal.

b. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM.

Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel- β sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glucagon, dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas.

G. Terapi Kombinasi

Pegaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperqlikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Pemberian obat antihiperqlikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respon kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperqlikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperqlikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi 3 obat antihiperqlikemia oral. Pada keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, sedangkan pemberian obat antihiperqlikemia oral dihentikan dengan hati-hati.

1.2 Antioksidan

Upaya dalam merawat penderita DM melalui suplementasi antioksidan atau makanan yang kaya akan antioksidan akan memberikan manfaat dalam memperkuat enzim pertahanan dan menurunkan preoksidasi lipid (Dallatu et al, 2009). Hasil penelitian Afkhami-Ardekani dan Shojaddiny-Ardekani (2007) pada pasien Diabetes ditemukan, suplementasi 500 mg vitamin C yaitu 2 kali sehari selama 4 bulan dapat menurunkan plasma *Low Density Lipoprotein* (LDL), total kolesterol, trigliserida dan insulin secara signifikan.

Antioksidan diperlukan untuk mencegah stres oksidatif, yaitu kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh (Werdhasari, 2014). Prooksidan adalah radikal bebas dan senyawa yang mudah membentuk radikal bebas yang cenderung reaktif dan bereaksi dengan senyawa lain. Didalam tubuh prooksidan cenderung bereaksi dengan jaringan sehingga menimbulkan reaksi berantai yang menimbulkan kerusakan jaringan (Christianto 2000 dalam Arifin Helmi 2007) Kerusakan utama yang ditimbulkan oleh prooksidan adalah perubahan makromolekul seperti poliunsaturasi asam lemak dalam lipid membrane, protein esensial dan DNA. Prooksidan yang berlebihan juga mengganggu fungsi sel termasuk sel beta, sel endotelial, lemak, otot dan sel saraf (Chertow 2004 dalam Arifin Helmi 2007). Pada Diabetes Mellitus mudah sekali terjadi pembentukan prooksidan yang berlebih. Kadar gula darah yang tinggi menyebabkan stress oksidatif yang meningkatkan glikosilasi dan oksidasi dari protein yang berkaitan dengan pathogenesis dari komplikasi diabetes. Stress oksidatif memberi kontribusi pada kerusakan fungsi islet dan resistensi insulin sehingga memperburuk kondisi diabetes. Stress oksidatif juga meningkat pada diabetes selama kehamilan dan dapat memberi kontribusi pada cacat kelahiran dan pertumbuhan yang abnormal pada janin. (CCederberg 2006 dalam Arifin Helmi 2007).

Pada penderita Diabetes Mellitus ditemukan terjadinya penurunan kadar vitamin antioksidan A, C dan E. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan kebutuhan untuk mengontrol stress oksidatif yang berlebihan akibat kelainan dalam metabolisme glukosa (Roxana, 2006 dalam Kanthi Permaningtyas 2017). Peningkatan stress oksidatif menyebabkan penderita Diabetes Mellitus Tipe II memerlukan asupan antioksidan eksogen dalam jumlah besar untuk menghambat kerusakan oksidatif di dalam tubuh (Setiawan, 2005 dalam Kanthi Permaningtyas 2017)

1.2.1 Vitamin C

Vitamin C mempunyai sifat sebagai antioksidan yang dapat melindungi molekul-molekul yang sangat diperlukan oleh tubuh seperti protein, lipid, karbohidrat dan asam nukleat dari kerusakan oleh radikal bebas dan reaktif oksigen spesies (Higdon 2004 dalam Arifin Helmi 2007). Vitamin C juga dibutuhkan untuk memelihara kehamilan, mengatur control kapiler darah secara memadai, mencegah hemoroid mengurangi resiko diabetes dan lain-lain (Sardi, 2004 dalam Arifin Helmi 2007) Secara teoritis, vitamin C sebagai salah satu antioksidan dapat memutus rantai dan menghentikan perkembangan prooksidan dan menangkap radikal bebas sehingga bias mengurangi stress oksidatif (Yatim 1996 dalam Arifin Helmi 2007).

Vitamin C terutama yang bersumber dari bahan makanan alami yaitu sayur-sayuran dan buah-buahan apabila dikonsumsi sesuai dengan kebutuhan akan memberikan manfaat dalam mencegah terjadinya penyakit degenerative. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Azrimaidaliza, Melva Diana dan Ramadani (2010) menunjukkan bahwa asupan vitamin C berpengaruh pada penurunan kadar gula darah pada orang dewasa di kota Padang Panjang. Pola yang ditunjukkan adalah semakin meningkat asupan vitamin C (asupan makanan yang mengandung vitamin C dari sumber alami) maka semakin menurunkan kadar gula. Dari hasil penelitian tersebut

diketahui orang dewasa di kota Padang Panjang banyak mengkonsumsi sayur-sayuran seperti bayam, daun singkong dan tomat serta buah-buahan seperti pepaya, jeruk dan manga.

Menurut Almatsier (2001), sayur-sayuran seperti bayam, daun singkong dan tomat serta buah-buahan seperti pepaya, jeruk dan manga merupakan beberapa makanan sumber vitamin C yang baik dikonsumsi. Penelitian Wulandari, dkk (2012) menyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan antara asupan vitamin C dengan kadar gula darah penderita Diabetes Tipe 2. Hal ini disebabkan vitamin C dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan dapat menurunkan kadar glukosa darah oleh karena itu vitamin C mengurangi toksisitas glukosa dan berkontribusi dalam pencegahan penurunan massa sel beta dan jumlah insulin. Dalam peran menurunkan kadar glukosa darah, vitamin C memainkan peran dalam memodulasi aksi insulin pada penderita Diabetes Mellitus terutama dalam metabolisme glukosa non oksidatif.

1.2.1.1 Angka Kecukupan Gizi Vitamin C yang dianjurkan

Angka kecukupan vitamin C perhari untuk orang Indonesia berdasarkan AKG Tahun 2013 ditunjukkan pada Tabel 2.1 :

Tabel 2.1 Angka kecukupan Gizi Vitamin C

Kelompok Umur (Tahun)	Kandungan Vitamin C (mg)
Laki-Laki	
30-49	90
50-64	90
65-80	90
>80	90
Perempuan	
30-49	75
50-64	75
65-80	75
>80	75

Sumber : AKG Tahun 2013

1.2.2 Vitamin E

Vitamin E pada kondisi Diabetes Mellitus bekerja dengan cara memperbaiki potensi sistem pertahanan radikal bebas dan memiliki efek menguntungkan dalam perbaikan transport glukosa serta sensitivitas insulin. Selain itu, pemberian vitamin E sebanyak 400 mg/hari selama 4 minggu dapat meningkatkan level GSH (glutation tereduksi) sel darah merah dan rasio glutation tereduksi (GSH) atau glutation teroksidasi (GSSG) plasma. (Setiawan, 2005 dalam Kanthi Permaningtyas 2017)

Berdasarkan penelitian Rafighhi et all dalam Kanthi Permaningtyas 2017, asupan vitamin E pada pasien Diabetes Mellitus tergolong sangat kurang untuk pengendalian kadar glukosa darah karena nilai median asupan vitamin E responden hanya 3,9 mg (0-10,9 mg) atau setara dengan 5,8 IU sedangkan rekomendasai harian pada pasien dengan gangguan insulin endokrin yaitu sebesar 200-1500 IU. Vitamin E dapat memperbaiki komplikasi Diabetes Mellitus Tipe II dengan merusak rantai radikal bebas. (Bambang Setiawan 2005 dalam Ayudia 2012)

Pada uji coba klinis melibatkan penderita Diabetes Mellitus dengan asupan vitamin E, didapatkan efek dalam pencegahan Diabetes Mellitus, sensitivitas insulin, control glikemik, glikasi protein, komplikasi mikrovaskuler, penyakit kardiovaskuler serta faktor resikonya. Vitamin E memperbaiki potensi sistem pertahanan radikal bebas dan memiliki efek menguntungkan dalam perbaikan transport glukosa dan sensitivitas insulin. (Barbagalo et all 1999 dalam Bambang Setiawan 2005) Sumber vitamin E diperoleh dari minyak sayur hasil proses ekstraksi dari biji-bijian atau buah-buahan seperti minyak jagung, minyak kedelai, minyak biji gandum serta minyak zaitun (Almatsier 2009 dalam Kanthi Permaningtyas 2017)

1.2.2.1 Angka Kecukupan Gizi Vitamin E yang Dianjurkan

Angka kecukupan mineral perhari untuk orang Indonesia berdasarkan AKG Tahun 2013 ditunjukkan pada Tabel 2.2 :

Tabel 2.2 Angka kecukupan Gizi Vitamin E

Kelompok Umur (Tahun)	Kandungan Vitamin E (mg)
Laki-Laki	
30-49	15
50-64	15
65-80	15
>80	15
Perempuan	
30-49	15
50-64	15
65-80	15
>80	15

Sumber : AKG Tahun 2013

1.3 Magnesium

Magnesium intraseluler dalam jaringan dan hati lebih tinggi daripada di dalam aliran darah. Di dalam ekstraseluler jumlah magnesium lebih sedikit, tetapi diperlukan untuk konduksi impuls saraf agar terjadi kontraksi otot secara normal. Kalsium dan magnesium bersifat antagonis, yaitu kalsium menstimulus kontraksi otot, sedangkan magnesium berperan untuk relaksasi otot. Kalsium dan magnesium saling berkompetisi baik pada waktu penyerapan, penggunaan dan ekskresi. Pangan sumber magnesium adalah biji-bijian utuh, kacang-kacangan dan sayuran hijau. Asupan magnesium yang cukup untuk orang dewasa adalah 300 sampai 420 mg per hari.

Magnesium di absorpsi di usus halus menggunakan protein pembawa. Vitamin D dan laktosa dapat meningkatkan penyerapan magnesium. Sebaliknya, adanya kalsium, fitat, fosfat, alcohol dan lemak dapat menurunkan penyerapan magnesium. Metabolisme magnesium dikontrol oleh kelenjar tiroid yaitu peningkatan penyerapan magnesium jika terjadi sekresi hormone paratiroid akibat penurunan kadar magnesium dalam serum. Ekskresi magnesium dilakukan melalui ginjal. Magnesium memiliki sejumlah fungsi

penting yaitu elemen esensial sel terutama mitokondria, sebagai bagian dari enzim, katalisator biologis pada reaksi penggunaan dan pelepasan energy, metabolisme asam nukleat, reaksi yang menyangkut karbohidrat, lemak dan protein.

Defisiensi magnesium dapat mengakibatkan muntah-muntah, waktu transit dalam saluran cerna yang cepat, tidak terkontrolnya gerakan otot (gemetar, kejang-kejang) dan klasifikasi jaringan lunak. Kelebihan magnesium dalam tubuh disebut hipermagnesemia tetapi keadaan ini jarang terjadi (Hardinsyah, 2015). Pentingnya asupan magnesium yang cukup terutama pada individu dengan diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan perannya dalam pemeliharaan homeostatis glukosa darah bersama dengan aktivasi faktor-faktor yang terlibat dalam sensitivitas insulin. (Cristiane Hermes, 2011)

Magnesium sebagai mikromineral yang memegang peranan penting pada homeostatis glukosa dan kerja insulin. Penelitian invitro menunjukkan bahwa magnesium memiliki peranan penting dalam aksi insulin. Magnesium sangat penting sebagai kofaktor pada semua reaksi transfer ATP. Hal tersebut mengindikasikan bahwa magnesium memiliki peranan sangat penting dalam fosforilasi reseptor insulin, dimana suatu deplesi Magnesium intraseluler dapat menyebabkan defek fungsi tirosin kinase pada reseptor insulin dan bila terjadi terus menerus dan kronis dapat menyebabkan terjadinya Diabetes Mellitus serta berkembangnya komplikasi makro dan mikrovaskuler Diabetes Mellitus (Sales Ch 2006 dalam Sri Yenny 2011)

Penatalaksanaan pasien dengan resistensi insulin atau Diabetes Mellitus memerlukan pendekatan yang multidisiplin, dimana setiap factor yang potensial sebagai penyebab harus dimonitor dan diterapi dengan tepat. Walaupun telah banyak penelitian yang menunjukkan hubungan antara hipomagnesemia dengan resistensi insulin dan Diabetes Mellitus, namun seringkali ion ini diabaikan dan tidak mendapatkan terapi. Sampai saat ini fungsi Magnesium dalam proses biologi seringkali diabaikan dan sampai suatu titik dimana Magnesium

disebut sebagai ion yang terlupakan (Hans CP 2002 dalam Sri Yenny 2011).

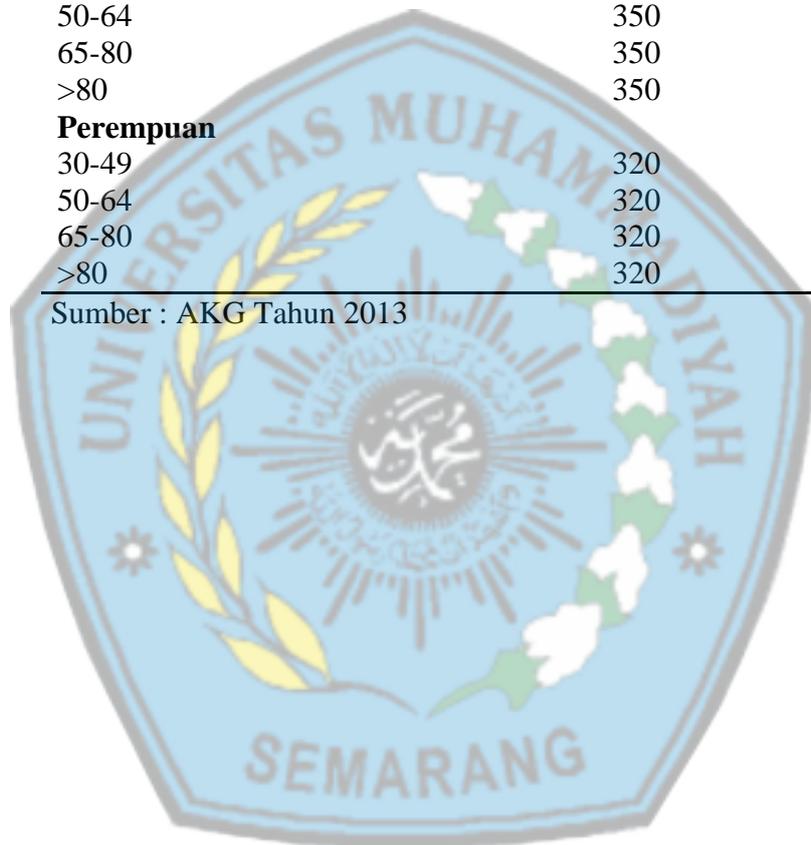
2.3.1 Angka Kecukupan Gizi Magnesium yang dianjurkan

Angka kecukupan gizi magnesium perhari untuk orang Indonesia berdasarkan AKG Tahun 2013 ditunjukkan pada Tabel 2.3 :

Tabel 2.3. Angka kecukupan Gizi Magnesium

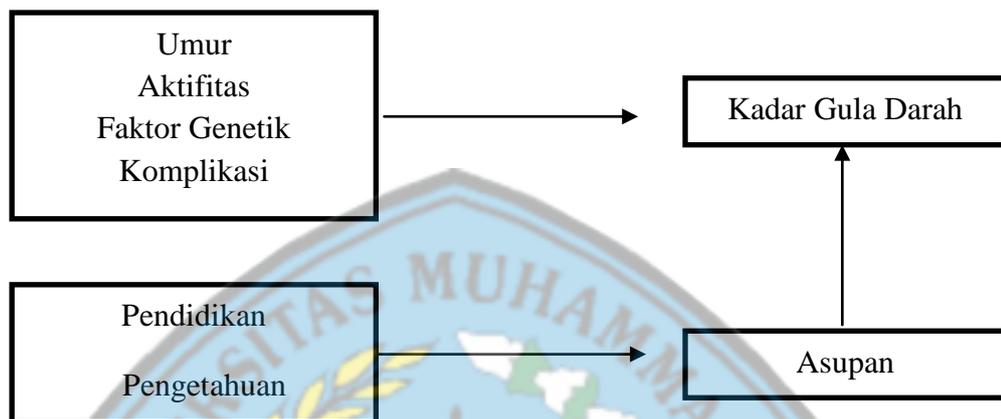
Kelompok Umur (Tahun)	Kandungan Magnesium (mg)
Laki-Laki	
30-49	350
50-64	350
65-80	350
>80	350
Perempuan	
30-49	320
50-64	320
65-80	320
>80	320

Sumber : AKG Tahun 2013



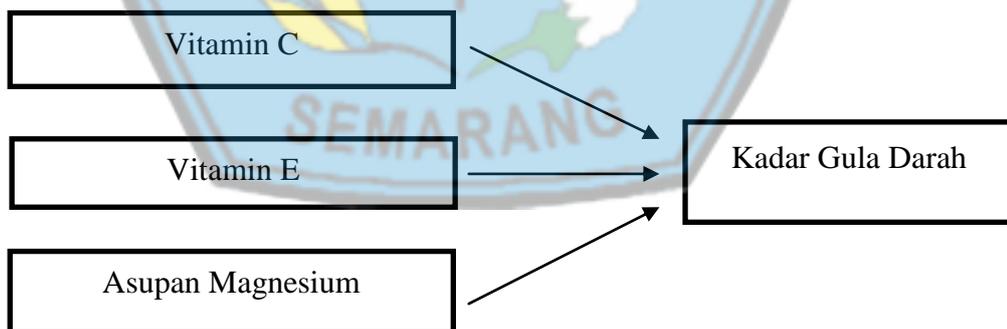
2.4 KERANGKA TEORI

Gambar 1.1 Kerangka Teori



2.5 KERANGKA KONSEP

Gambar 1.2. Kerangka Konsep



2.6 HIPOTESIS

1. Ada hubungan asupan sumber antioksidan (vitamin C) dengan kadar gula darah pasien Diabetes Mellitus Tipe II di ruang rawat inap RSUD Tugurejo Semarang
2. Ada hubungan asupan sumber antioksidan (vitamin E) dengan kadar gula darah pasien Diabetes Mellitus Tipe II di ruang rawat inap RSUD Tugurejo Semarang
3. Ada hubungan asupan magnesium dengan kadar gula darah pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Tugurejo Semarang

