

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus atau biasa yang disebut dengan istilah kencing manis oleh orang awam merupakan sindrom gangguan metabolisme ditandai dengan hiperglikemia atau peningkatan glukosa darah yang diakibatkan beta pankreas relatif kekurangan untuk sekresi insulin dan defek pada kerja insulin (resistensi insulin).¹⁰

Diabetes Melitus merupakan salah satu penyakit kronis serius yang terjadi ketika insulin tidak cukup diproduksi oleh pankreas atau insulin yang tidak digunakan oleh tubuh karena respon tubuh yang tidak efektif. Diabetes Melitus menjadi fokus nasional pemimpin dunia karena termasuk dalam empat penyakit tidak menular dan merupakan masalah kesehatan yang penting. Jumlah dan prevalensi DM selama dekade terakhir mengalami peningkatan terus menerus.¹¹

2.1.1 Epidemiologi

Pada tahun 2021, *International Diabetes Federation (IDF)* mencatat bahwa prevalensi DM di dunia terdapat sekitar 537 juta jiwa pada usia 20 sampai 79 tahun. Hal tersebut dapat dipastikan bahwa setiap dari 10 orang dewasa terdapat 1 orang yang menderita DM.¹ Angka kejadian DM di Indonesia sendiri terdapat sekitar 19,47 juta jiwa pada tahun 2021 dan akan mengalami peningkatan jumlah kasus sebesar 28,57 jiwa di tahun 2045 menurut hasil perkiraan IDF.²

2.1.2 Klasifikasi

1) Diabetes Melitus Tipe 1m

Diabetes Melitus tipe 1 ditandai dengan adanya destruksi atau defek pada pankreas, sehingga terjadi gangguan katabolik di mana tidak adanya insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat, dan rangsangan *insulinogenic* yang tidak dapat di stimulus oleh pankreas. Berdasarkan penyebabnya DM terbagi menjadi dua yaitu 1A yang diakibatkan adanya proses imunologi (*immune-mediated diabetes*) dan 1B diabetes idiopatik yang penyebabnya tidak dapat diketahui.¹⁰

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 sebelumnya dikenal sebagai *non-insulin-dependent diabetes melitus* (NIDDM) atau diabetes orang dewasa.¹⁰

Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dari resistensi perifer terhadap kerja insulin dan ketidakadekuatan respon kompensasi sekresi insulin oleh sel beta pankreas (defisiensi insulin relatif).¹²

3) Diabetes Melitus *Gestational*

Diabetes Melitus *Gestational* merupakan intoleransi glukosa yang berkembang selama kehamilan, yang di akibatkan adanya perubahan metabolik dan kebutuhan insulin meningkat pada akhir kehamilan yang berhubungan dengan resistensi insulin.¹³

2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Faktor yang dapat meningkatkan kejadian penyakit DM tipe 2 adalah merokok, usia, kurangnya aktivitas fisik dan pola makan dengan diet tinggi karbohidrat dan lemak, natrium tinggi, dan rendah serat seperti makanan cepat saji.^{14,15}

2.2.1 Patofisiologi DM tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan adanya gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepatic yang berlebihan, serta kelainan metabolisme lemak. Pada awal penyakit, meskipun resistensi insulin, toleransi glukosa tetap mendekati normal karena terjadi kompensasi sel beta pankreas dengan meningkatkan sekresi insulin. Semakin berkembang resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemia, sel islet pada pankreas tidak dapat mengkompensasi insulin, kemudian terjadi sekresi insulin mengalami penurunan lebih lanjut dan terjadi peningkatan produksi glukosa pada hepar hal ini menyebabkan sel beta pankreas rusak.¹³

2.2.2 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Manifestasi klinis pasien DM dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu keluhan khas dan keluhan lain. Keluhan khas yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Keluhan lain penderita diabetes adalah lemas, kesemutan, gatal-gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria serta gatal atau pada alat kelamin pada wanita.¹⁶

Diagnosis DM dapat di tegakkan berdasarkan keluhan khas atau keluhan penyerta lainnya dan pemeriksaan HbA1c dan kadar glukosa darah. Berdasarkan Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) kriteria DM yaitu

- 1) Hasil tes glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan pasien dalam keadaan puasa minimal 8 jam tanpa asupan kalori
- 2) Pasien 2 jam setelah melakukan toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75g dan melakukan tes glukosa plasma dengan hasil ≥ 200 mg/dL, atau
- 3) Pasien mengalami keluhan khas atau terdapat hiperglikemia dengan hasil tes glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL atau
- 4) Tes HbA1c $\geq 6,5\%$ menggunakan metode yang telah sesuai dengan *National Glycohaemoglobin Standardization Program(NGSP)* dan *Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT)*.¹⁶

2.2.3 Komplikasi Diabetes

Menurut *World Health Organization (WHO)* komplikasi pada DM muncul ketika terapi tidak dilakukan dengan baik, sehingga dapat berkembang menjadi mengancam jiwa. Glukosa darah tinggi atau hiperglikemia dapat mengancam jiwa dan dapat memicu kondisi seperti diabetikum ketoasidosis pada diabetes melitus tipe 1 dan 2, dan koma hiperosmolar pada DM tipe 2. Selain terjadi hiperglikemia, penurunan kadar glukosa darah dapat menyebabkan kejang sampai kehilangan kesadaran yang bisa disebabkan karena olah raga berlebihan, dosis obat anti-diabetik terlalu tinggi dan melewatkan jam makan.¹⁷

Seiring berjalannya waktu DM dapat merusak organ jantung, pembuluh darah dan saraf serta meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke. Kerusakan pada pembuluh darah dan kerusakan saraf di kaki kemungkinan menyebabkan ulserasi pada kaki, selain itu kerusakan pembuluh darah di retina menyebabkan retinopati. DM juga merusak organ ginjal yang menyebabkan gagal ginjal.¹⁷

2.2.4 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Penatalaksanaan DM menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yaitu penerapan pola hidup sehat seperti aktivitas fisik dan terapi nutrisi medis yang telah di rekomendasikan oleh dokter gizi, mengkonsumsi obat antihyperglisemia baik oral maupun injeksi selain itu pentingnya edukasi tujuannya sebagai promosi kesehatan dengan upaya pencegahan dan bagian penting dari penatalaksanaan DM.¹⁶

Tujuan penatalaksanaan DM adalah meningkatkan kualitas hidup penderita DM. Tujuan meliputi :

- 1) Tujuan jangka pendek: Menghilangkan keluhan DM, meningkatkan kualitas hidup, dan menurunkan risiko komplikasi akut.
- 2) Tujuan jangka panjang: Mencegah dan memperlambat perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.
- 3) Tujuan akhir dari manajemen adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas DM¹⁶

2.2.5 Farmakologi

Pengobatan farmakologi diberikan kepada pasien DM bersama dengan jadwal makan dan Latihan fisik, obat anti diabetik terdiri dari 2 jenis yaitu :

1) Obat Antidiabetik Oral

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas 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%
Peghambat Alfa Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

Gambar 2. 1 Obat oral antidiabetik¹⁵

2) Obat antidiabetik injeksi

(1) Insulin

Sekresi insulin mampu menyerupai kerja insulin yang di sekresikan secara fisiologis. Target terapi hiperglikemia yaitu dapat mengontrol glukosa darah puasa atau sebelum makan sehingga dapat dicapai dengan terapi antidiabetik oral maupun insulin, untuk mencapai target glukosa darah basal yaitu menggunakan insulin kerja sedang, panjang atau ultra panjang. Dosis insulin basal untuk pasien DM dengan rawat jalan jika target terapi belum mencapai yaitu dengan menambahkan 2-4 unit setiap 3-4 hari. Pengendalian glukosa darah prandial (*meal-related*) dilakukan jika terapi sudah mencapai target glukosa darah basal (puasa), namun HbA1c masih tinggi atau belum mencapai target dengan menggunakan insulin kerja cepat

disuntikan 5-10 menit sebelum makan atau menggunakan insulin kerja pendek.

Terdapat 6 jenis insulin berdasarkan lama kerja yaitu :

1. Insulin kerja cepat (*rapid-acting insulin*)
2. Insulin kerja pendek (*short acting insulin*)
3. Insulin kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*)
4. Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
5. Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long-acting insulin*)
6. Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*premixed insulin*)¹⁶

(2) Agonis GLP-1 / *Incretin mimetic*

Agonis GLP-1 dapat meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah, digunakan secara injeksi subkutan untuk menurunkan glukosa darah. Efek GLP-1 RA menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, menghambat nafsu makan dan memperlambat pengosongan lambung yang dapat menurunkan kadar glukosa darah postprandial.¹⁶

Cara kerja obat GLP-1 RA dibagi menjadi dua yaitu pertama kerja pendek, seperti Exenatide dapat diberikan 2 kali dalam sehari, dan yang kedua yaitu kerja panjang, diberikan 1 kali dalam sehari seperti Liraglutide dan Lixisenatide. Selain itu terdapat sediaan yang diberikan 1 kali dalam seminggu seperti Exenatide *Long Acting Release*, Dulaglutide dan Semaglutide. Obat golongan GLP-1 RA dapat dikombinasikan dengan insulin maupun obat anti diabetik oral kecuali golongan penghambat DPP-4.¹⁶

(3) Terapi kombinasi

Jika target kadar glukosa darah tidak tercapai dengan kombinasi kedua obat oral antidiabetik, dapat diberikan kombinasi insulin. Pada pasien yang tidak dapat menggunakan insulin karena alasan klinis, kombinasi tiga obat dapat diberikan secara oral. Pengobatan dapat diberikan kombinasi tiga agen hipoglikemik oral. Pemberian insulin basal seperti insulin kerja menengah maupun insulin kerja panjang, diberikan saat memulai pada terapi kombinasi obat oral dan insulin.¹⁶

Insulin kerja menengah harus diberikan pada waktu tidur sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan dari sore hingga waktu tidur, atau di pagi hari sesuai kenyamanan pasien. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 0,1-0,2 unit/kgbb dan dinaikan secara perlahan sekitar 2 unit, jika target glukosa darah belum mencapai.¹⁶

(4) Kombinasi insulin basal dengan GLP-1-RA

Manfaat utama insulin basal adalah menurunkan glukosa darah puasa, sedangkan GLP-1 RA menurunkan glukosa darah postprandial dengan tujuan akhir menurunkan HbA1c. Selain itu manfaat kombinasi ini dapat menurunkan berat badan dan risiko hipoglikemia rendah. Saat ini formulasi insulin rasio tetap dan GLP-1 RA yang tersedia adalah IdegLira dan ko-formulasi antara degludec dengan liraglutide dan IGlarLixi, ko-formulasi antara insulin glargine dan lixisenide.¹⁶

2.2.6 NonFarmakologi

1) Edukasi

Edukasi tujuannya sebagai promosi kesehatan dengan upaya pencegahan dan bagian penting dari penatalaksanaan diabetes melitus. Edukasi dapat berupa perjalanan penyakit, pengendalian DM, intervensi farmakologi dan nonfarmakologis, perilaku hidup sehat serta dukungan bagi pasien DM.¹⁶

2) Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Pada pasien DM tipe 2 perlu jadwal makan yang teratur, jenis dan jumlah kandungan asupan kalori. Komposisi makanan yang dianjurkan seperti karbohidrat sekitar 45-65% total karbohidrat berserat tinggi, lemak 20-25% dengan komposisi lemak jenuh <7%, lemak tidak jenuh ganda <10% dan lemak tidak jenuh tunggal 12-15%, dan protein sekitar 10% dari kebutuhan energi contoh seperti ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe.¹⁶

Kebutuhan natrium juga dipenuhi yaitu sekitar <1500 mg/hari dan perlu diperhatikan natrium yang tinggi seperti garam dapur, monosodium glutamate, soda dan bahan pengawet yang mengandung natrium benzoate dan natrium nitrit. Selain itu, pada pasien DM tipe 2 dianjurkan konsumsi serat 20-35 gram perhari dari produk kacang-kacangan, buah dan sayuran. Pemanis alternatif juga dapat aman digunakan bagi pasien DM tipe 2 dengan syarat tidak melebihi batas aman atau *accepted daily intake*.¹⁶

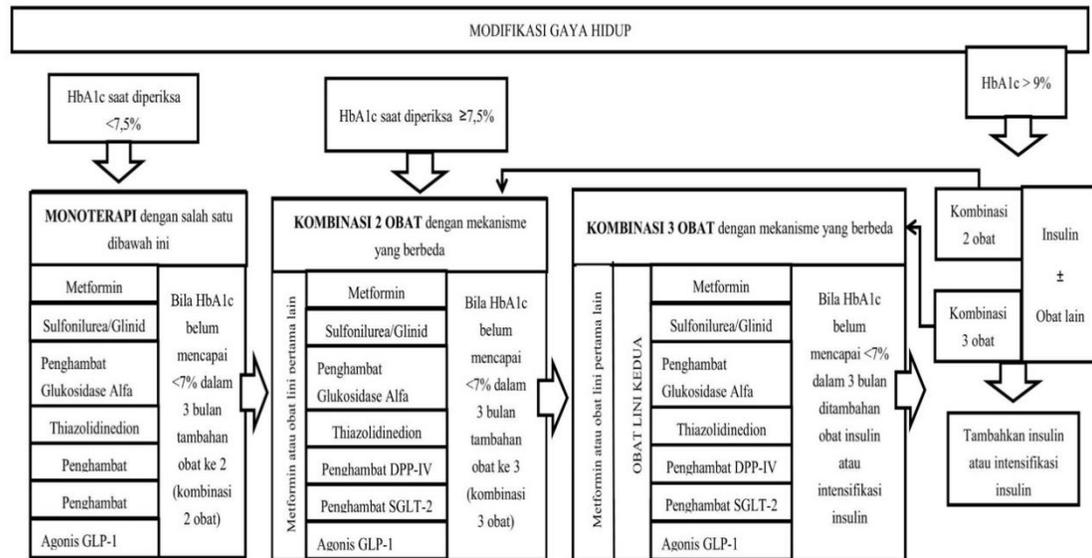
Kebutuhan kalori ditentukan dengan jumlah kalori yang dibutuhkan oleh pasien DM TIPE 2 sekitar 25-30 kal/KgBB ideal dengan menggunakan perhitungan kebutuhan kalori basal. Jumlah kebutuhan kalori dapat

ditambah atau dikurangi tergantung dengan faktor seperti jenis kelamin, usia, berat badan dan lain- lain.¹⁶

3) Latihan Fisik

Penderita DM tipe 2 dapat melakukan latihan fisik secara teratur 3 sampai 5 hari dalam seminggu, selama waktu 30-45 menit dalam sehari dengan total waktu perminggu sekitar 150 menit. Latihan dianjurkan yaitu latihan intensitas sedang dengan denyut jantung maksimal 50-70% dan bersifat aerobik seperti jalan cepat, bersepeda santai, *jogging* dan berenang. Namun pada pasien DM TIPE 2 usia muda dapat melakukan latihan fisik bersifat aerobik berat dengan denyut jantung maksimal > 70%. Sebelum melakukan latihan fisik pemeriksaan glukosa darah dapat dianjurkan, jika kadar glukosa darah <100 mg/dL harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu sedangkan jika >250mg/dL dianjurkan untuk melakukan latihan fisik.¹⁶

2.2.7 Algoritma Pengobatan



Gambar 2. 2 Algoritma Pengobatan DM TIPE 2¹⁶

2.3 Hemoglobin terglikosilasi (HbA1c)

Hemoglobin A1c adalah *derivate adult hemoglobin* (HbA) dengan penambahan monosakarida yaitu fruktosa dan sukrosa. Lamanya pemaparan konsentrasi glukosa yang terikat dengan eritrosit merupakan fungsi dari laju sintesis HbA1c, sedangkan konsentrasi HbA1c berhubungan dengan glukosa darah dan eritrosit, hasil beberapa penelitian bahwa terapat hubungan yang kuat antara konsentrasi HbA1c dengan kadar glukosa darah.⁸

Pemeriksaan HbA1c sudah masuk kedalam ketentuan *American Diabetes Association (ADA)* sejak tahun 2010 serta WHO juga merekomendasikan untuk mendiagnosis DM dengan HbA1c. Walaupun HbA1c merupakan pemeriksaan standar di dunia untuk mendiagnosis DM namun di Indonesia belum banyak digunakan karena mahalnya biaya, dan ketersediaan alat di laboratorium belum memadai. Keuntungan

dilakukan pemeriksaan HbA1c pada pasien DM yaitu tidak terpengaruh dengan puasa, variabilitas biologis yang lebih sedikit, dan dapat menunjukkan adanya peningkatan risiko komplikasi DM seperti kardiovaskular (CVD) dan retinopati, dibandingkan dengan tes toleransi glukosa oral (OGTT) atau glukosa darah puasa. ⁶

2.1.1 Pembentukan HbA1c

Hemoglobin A dan glukosa berikatan pada gugus N-Terminal melalui reaksi non-enzimatis sehingga membentuk hemoglobin A1c. Glukosa berikatan dengan asam amino bebas pada N-terminal rantai hemoglobin B, kemudian terjadi reaksi Amadori yang membentuk formasi tersebut menjadi Ketoamin stabil sehingga hemoglobin terlikasi. Proses glikasi pada hemoglobin terjadi paparan dari glukosa terhadap eritrosit. Usia eritrosit dan konsentrasi glukosa darah dapat mempengaruhi konsentrasi HbA1c sehingga kadar HbA1c akan terurai dengan eritrosit selama 120 hari dan sampai berakhirnya masa hidup eritrosit. ⁸

2.1.2 Manfaat Pemeriksaan HbA1c

- 1) Menegakkan diagnosis Diabetes Melitus
- 2) Mengontrol kadar glikemik untuk mencerminkan kadar glukosa darah 1-2 bulan dan sebagai alat pemantauan dalam penatalaksanaan diabetes melitus.
- 3) Skrining Diabetes Melitus untuk mengidentifikasi seseorang yang terdapat resiko tinggi terhadap diabetes melitus, agar mendapatkan tindakan berupa pencegahan dan *follow-up*.⁸

HbA1c	Rerata Glukosa Plasma (mg/dl) selama 3 bulan terakhir	Rerata Glukosa Darah puasa 3 bulan terakhir (mg/dl)	Rerata Glukosa Darah Post Prandial 3 bulan terakhir (mg/dl)
6	126 (100 - 152)		206 (195 - 217)
5.5-6.49		122 (177 - 217)	144 (139 - 148)
6.5- 6.99		142 (135 - 150)	164(159 - 169)
7	154 (123 - 185)		
7.0-7.49		152 (143 - 162)	176 (170 - 183)
7.5-7.99		167 (157 - 177)	189 (180 - 197)
8	183 (147 - 217)		
8.0-8.5		178 (164 - 192)	206 (195 - 217)
9	212		
10	240		
11	269		
12	298		

Gambar 2. 3 Konversi Glukosa Darah Rerata ke Perkiraan HbA1c¹⁶

2.4 Glukosa Darah Puasa (GDP)

Pemeriksaan glukosa darah puasa merupakan pemeriksaan rutin dilakukan karena dapat menggambarkan status metabolisme tubuh pasien. Glukosa merupakan sumber energi penting karena glukosa paling banyak diserap oleh aliran darah dan akan disimpan dalam bentuk glikogen dalam hati dan otot kemudian akan berubah menjadi sumber energi bagi tubuh. ¹⁸ Menurut *WHO* pemeriksaan kadar GDP dapat diukur ketika pasien sudah berpuasa minimal 8 jam. Peningkatan kadar gula darah puasa dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, konsentrasi lemak tubuh, metabolisme glukosa, penggunaan obat- obatan, metode diet, dan gaya hidup. ¹⁹

2.5 Korelasi GDP dengan HbA1c

Hemoglobin A1c dan glukosa darah terdapat hubungan secara langsung, dimana terjadi karena pada masa hidup eritrosit sekitar 120 hari, adanya proses glikasi eritrosit secara terus menerus dan laju pembentukan glikohemoglobin sebanding

dengan konsentrasi glukosa darah. Hemoglobin A1c merupakan metode pengukuran penting untuk mengontrol status glikemi dalam waktu jangka panjang pada penderita diabetes melitus. Selain itu, terdapat hubungan yang kompleks antara HbA1C dan glukosa plasma. Indeks rata-rata glukosa darah akan terlihat selama beberapa minggu sampai bulan sebelumnya yang merupakan hasil dari HbA1c.⁸ Pada penderita diabetes melitus kadar glukosa darah puasa tinggi menyebabkan kadar HbA1c tinggi, karena tubuh relatif kekurangan insulin sehingga glukosa darah semakin tinggi.²⁰

2.6 Kerangka Pemikiran

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang serius yang dapat menimbulkan beberapa komplikasi ke berbagai organ seperti, jantung dan pembuluh darah, saraf, dan ginjal bahkan dapat menyebabkan kematian. Angka kejadian komplikasi DM di Indonesia sangat tinggi, sehingga jika telah terdiagnosa DM perlu dilakukan intervensi sesuai dengan tatalaksana DM untuk mengurangi keluhan dan komplikasi. Intervensi berupa penerapan pola hidup sehat seperti aktivitas fisik dan terapi nutrisi medis, mengkonsumsi obat antihyperglikemia baik oral maupun injeksi. Pada pasien DM proses pengobatan dalam jangka lama dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan pada pasien DM. Ketidakepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat antidiabetes dapat mengakibatkan tidak terkontrolnya kadar glukosa darah pasien yang pada akhirnya akan menimbulkan berbagai komplikasi. HbA1c merupakan parameter yang ideal untuk memonitor glukosa darah pasien pada 2-3 bulan sebelum pemeriksaan. Dilain pihak, kadar GDP yang merupakan parameter yang paling sering

digunakan dalam evaluasi tata laksana diabetes memiliki kekurangan yaitu hanya dapat menilai kondisi kadar glukosa darah pada saat pemeriksaan, sehingga kadar GDP pada pasien yang tidak berobat teratur bisa saja menunjukkan kadar glukosa darah yang normal karena pasien mengkonsumsi obat antidiabetes sebelum mereka kontrol ke dokter. Hal ini dapat mengakibatkan kesalahan dalam interpretasi mengenai evaluasi tata laksana DM yang dilakukan oleh dokter.

Dalam evaluasi tatalaksana DM instalasi rawat jalan RSUD Al-ihsan belum menggunakan HbA1c melainkan GDP, sehingga memerlukan perbandingan antara kadar GDP dengan pemeriksaan kadar HbA1c untuk menilai glukosa darah 2 sampai 3 bulan sebelumnya. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kesesuaian glukosa darah/ dan karakteristik pasien tidak terkontrol atau pasien terkontrol pada penderita DM tipe 2 instalasi rawat jalan RSUD Al Ihsan yang di monitor GDP dengan HbA1c



Gambar 2. 4 Kerangka Pemikiran

2.7 Hipotesis Karya Tulis Ilmiah/Proposisi Teoritis

- 1) Ho : Tidak terdapat kesesuaian kadar GDP dengan HbA1c pada pasien DM Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Al Ihsan Kabupaten Bandung
- 2) H1 : Terdapat kesesuaiakan kadar GDP dengan HbA1c pada pasien DM Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Al Ihsan Kabupaten Bandung