

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Dasar Diabetes Melitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang diakibatkan terganggunya proses metabolisme glukosa di dalam tubuh yang disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, dan pembuluh darah, disertai lesi pada membran basalis dengan karakteristik hiperglikemia (Pratiwi & Maulidta 2023).

DM merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah dan disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. DM adalah suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal (hiperglikemia) secara menahun. Hiperglikemia adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl dan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (Sulastri, 2022).

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensitivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel β pankreas, maka diabetes mellitus tipe 2 dianggap sebagai non insulin dependent diabetes mellitus.

2.1.2 Etiologi Diabetes Mellitus

Etiologi Diabetes Mellitus menurut (Pratiwi & Maulidta 2023), yaitu:

1. Diabetes Mellitus Tergantung Insulin (DMTI) tipe 1 diabetes yang terkandung pada insulin ditandai dengan penghancuran sel-sel beta pancreas yang disebabkan oleh:

- a. Faktor genetik: penderita diabetes tidak mewarisi diabetes tipe 1 itu sendiri, tetapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetic kearah terjadinya diabetes tipe 1.
 - b. Faktor imunologi: pada DM tipe 1 terdapat bukti adanya suatu respon autoimun. Ini merupakan respon abnormal dimana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggapnya seolah-olah jaringan asing.
 - c. Faktor lingkungan: faktor eksternal yang dapat memicu destruksi sel β pankreas, sebagai contoh hasil penyelidikan menyatakan bahwa virus atau toksin tertentu dapat memicu proses autoimun yang dapat menimbulkan destruksi sel β pankreas.
2. Diabetes Melitus Tak Tergantung Insulin (DMTTI) tipe II disebabkan oleh kegagalan relative beta dan resisten insulin. Secara pasti penyebab dari DM tipe II ini belum diketahui, faktor genetic diperkirakan memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. DMTTI atau Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) merupakan suatu kelompok heterogeny pada diabetes yang lebih ringan, terutama dijumpai pada orang dewasa, namun terkadang dapat timbul pada masa kanak-kanak. Faktor resiko yang berhubungan dengan proses terjadinya DM tipe II diantaranya ialah:
- a. Usia (resistensi insulin cenderung meningkat pada usia > 65 tahun)
 - b. Obesitas
 - c. Riwayat keluarga
 - d. Kelompok etnik

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut (Sulastri, 2022) ada beberapa klasifikasi DM, yaitu:

1. DM Tipe 1

DM yang terjadi akibat kerusakan pada sel-sel beta pankreas. Terbagi dalam dua tipe yaitu DM yang diperantarai oleh proses imunologi (immune-

mediated diabetes) dan diabetes idiopatik yang tidak diketahui penyebabnya. Reaksi autoimun DM tipe 1 timbul disebabkan adanya peradangan pada sel beta (insulitis). Ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut ICA (Islet Cell Antibody). Reaksi antigen (sel beta) dengan antibodi (ICA) yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta. Insulitis ini bisa disebabkan macam-macam virus, yaitu virus cocksakie, rubella, CMV, herpes dan lain-lain. Virus ini pada insulitis hanya menyerang sel beta, biasanya sel alfa dan delta tetap utuh. Pada DM tipe 1 ini terjadi kurang insulin absolut, peningkatan glukosa darah, dan pemecahan lemak dan protein tubuh. DM Tipe ini umumnya terjadi pada usia muda.

2. DM Tipe II

DM tipe 2 yang sebelumnya dikenal sebagai non-insulin dependent diabetes (NIDDM) atau diabetes pada orang dewasa (adult-onset diabetes). Diabetes tipe 2 istilah yang digunakan untuk menggambarkan suatu kondisi terjadinya hiperglikemia meskipun insulin yang dibutuhkan tersedia. Ini meliputi individu yang mengalami resistensi insulin dan mengalami defisiensi insulin relatif. Pada DM tipe 2 jumlah insulin normal, malah mungkin lebih banyak tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang. Dengan demikian keadaan ini sama dengan DM tipe 1. Perbedaannya adalah DM tipe 2 disamping kadar glukosa tinggi, kadar insulin juga tinggi atau normal. Keadaan ini disebut resistensi insulin. Penyebab resistensi insulin sebenarnya tidak begitu jelas, tetapi faktor-faktor dibawah ini banyak berperan seperti obesitas, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang gerak badan dan faktor keturunan. Resistensi insulin akan meningkatkan risiko seseorang terkena pre-diabetes, yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi DM tipe 2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) memperkirakan, 15 hingga 30 persen orang dengan pre-diabetes akan terkena diabetes dalam jangka waktu lima tahun.

Selanjutnya, menurut American Diabetes Association (ADA), setengah dari penderita glukosa darah tinggi akan terkena DM dalam waktu 10 tahun.

3. DM Gestasional

DM yang terjadi saat kehamilan. Penyebab DM tipe ini adanya riwayat DM dari keluarga, obesitas, usia ibu saathamil, riwayat melahirkan bayi besar dan riwayat penyakit lainnya. Gejalanya sama seperti DM pada umumnya dan jika tidak ditangani secara dini akan berisiko komplikasi pada persalinan, dan menyebabkan bayi lahir dengan berat badan > 4 kg serta kematian bayi dalam kandungan. Intoleransi glukosa yang timbul atau mulai diketahui selama pasien hamil, biasanya terjadi pada kehamilan trimester kedua dan keempat. Pada wanita hamil terjadi peningkatan hormon pertumbuhan dan glukokortikoid, dimana kedua hormon tersebut bersifat hiperglikemik, sehingga menambah kebutuhan insulin. Akan tetapi karena pengaruh hormon progesteron dan esterogen yang meningkat pula, maka fungsi insulin berkurang, karena progesteron dan estrogen merupakan antagonis dengan insulin. Hormon kontra insulin menyebabkan intoleransi terhadap glukosa berkurang, sehingga kebutuhan insulin meningkat dan menyebabkan hiperglikemi.

4. DM Tipe Lain

DM tipe ini dihubungkan dengan keadaan dan sindrom tertentu, misalnya DM yang terjadi karena sindroma penyakit genetik yang menyebabkan menurunnya fungsi sel beta, penyakit genetik yang menyebabkan menurunnya kerjainsulin, penyakit pada pankreas seperti pankreatitis, trauma, neoplasma, fibrosis kistik dan endokrinopati. Kondisi infeksi rubella congenital dan cytomegalovirus, penyakit eksokrin pankreas, penyakit endokrin seperti akromegali atau sindrom chusing, gangguan endokrin juga dapat menimbulkan hiperglikemia akibat peningkatan produksi glukosa hati atau penurunan penggunaan glukosa oleh sel, obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid) jangka panjang.

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Untuk memantau hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler menggunakan glukometer.

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Menurut (Sulastri, 2022) resistensi insulin dan kerusakan fungsi sel beta pankreas merupakan dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DM.

1. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah kondisi ketika sel tubuh mengabaikan atau menolak sinyal dari hormon insulin. Akibatnya tubuh tidak memberikan respons yang layak terhadap hormon ini. Resistensi insulin adalah kondisi yang biasanya terjadi pada orang-orang dengan berat badan overweight atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika sel beta pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah, sehingga akan terjadi hiperglikemia kronik. Keadaan ini akan semakin merusak sel beta pada DM tipe 2, di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain. Keadaan ini memicu penyakit DM tipe 2 semakin progresif. Untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal maka secara klinis, makna resistensi insuli adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan. Pada tingkat seluler, resistensi insulin menunjukkan kemampuan yang tidak adekuat dari insulin signaling mulai dari pre reseptor, reseptor, dan post reseptor. Beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin secara molekuler antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein Insulin Receptor Substrate

(IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (Insulin Receptor).

Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin pro-inflamasi dalam plasma, menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel otot, meningkatnya produksi glukosa hepatic dan peningkatan pemecahan lemak. Sebanyak 90% dari semua kasus DM adalah DM tipe 2 atau Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) yang terjadi karena resistensi insulin perifer dan defisiensi insulin relative oleh sel beta pankreas. Pada DM tipe 2 terjadi kelebihan glukagon akibat parakrinopati pada pulau langerhan dimana hubungan timbak balik antara sel alfa yang mensekresi glukagon dan sel beta tidak mensekresi Insulin. Kondisi ini memicu terjadinya hiperglukagonemia.

DM tipe 2 merupakan tipe yang lebih sering ditemukan dengan peranan kerentanan genetik yang lebih besar. Dua defek metabolik utama yang menandai DM tipe 2 adalah resistensi insulin dan disfungsi sel-beta. Penyakit tersebut tampaknya terjadi karena sekumpulan cacat genetik yang masing-masing menimbulkan risiko predisposisinya sendiri dan dimodifikasi oleh faktor-faktor lingkungan. Pada DM tipe 2 tidak ada bukti yang menunjukkan dasar autoimun seperti pada DM tipe 1. Semua individu kelebihan yang obesitas memiliki resistensi insulin, tetapi DM hanya berkembang pada individu yang tidak dapat meningkatkan sekresi insulin yang adekuat untuk mengimbangi resistensi insulin yang terjadi. Resistensi insulin diakui sebagai fenomena yang kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor genetik serta lingkungan. Resistensi insulin merupakan keadaan berkurangnya kemampuan jaringan perifer untuk merespons hormon insulin. Sejumlah penelitian fungsional pada orang-orang dengan resistensi insulin memperlihatkan sejumlah kelainan kuantitatif dan kualitatif pada lintasan penyampaian sinyal insulin yang meliputi

penurunan jumlah reseptor insulin, penurunan fosforilasi reseptor insulin serta aktivitas tirosin kinase, dan berkurangnya kadar zat-zat antara yang aktif dalam lintasan penyampaian sinyal insulin. Sebagian besar faktor genetik yang berkaitan dengan resistensi insulin masih menjadi misteri karena mutasi pada reseptor insulin itu sendiri sangat sedikit menyebabkan seseorang mengidap DM tipe 2.

Pada individual yang mengalami resisten insulin terjadi peningkatan intramioselular lemak dan jumlah metabolit asam lemak dan disfungsi mitokondrial pada otot skeletal. Pada individu dengan resistensi insulin juga terjadi gangguan pada kadar IRS-1 yang menyebabkan menurunnya transport glukosa atau fosforilasi atau metabolisme dan gangguan aktivasi sintase nitrit oksida dan fungsi endotel.

2. Kerusakan Sel Beta Pulau Langerhans Pankreas

Kerusakan sel β pulau langerhans pankreas pada DM tipe 1 terjadi akibat terbentuknya autoantibodi. Mekanisme autoimun ini masih tidak diketahui penyebabnya, tetapi diduga berhubungan dengan faktor genetik dan paparan faktor lingkungan. Autoantibodi yang terbentuk akan merusak sel-sel β pankreas di dalam pulau-pulau langerhans pankreas disertai terjadinya infiltrasi limfosit. Kerusakan sel β pankreas ini tidak terjadi dalam jangka pendek tetapi dapat terjadi hingga bertahun-tahun tanpa diketahui karena gejala klinis baru muncul setelah setidaknya 80% sel β pankreas mengalami kerusakan. Normalnya, kadar gula dalam darah dikontrol oleh hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas. Ketika terjadi penyakit pada pankreas, hormon insulin yang dihasilkannya bisa terganggu. Ketika makanan yang masuk ke tubuh dicerna dan masuk ke aliran darah, insulin akan mengikat glukosa dalam darah dan membawanya masuk ke sel untuk diubah menjadi energi. Namun pada penderita diabetes, tubuh tidak dapat mengolah glukosa menjadi energi. Kondisi ini terjadi karena tidak ada

insulin untuk membawa glukosa masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa akan menumpuk dalam darah.

Disfungsi sel beta bermanifestasi sebagai sekresi insulin yang tidak cukup dalam menghadapi resistensi insulin dan hiperglikemia. Disfungsi sel beta bersifat kualitatif (hilangnya pola sekresi insulin normal) serta pelemahan fase pertama sekresi insulin cepat yang dipicu oleh peningkatan glukosa plasma, ataupun bersifat kuantitatif (berkurangnya massa sel beta, degenerasi pulau Langerhans, dan pengendapan amiloid dalam pulau Langerhans). Kerusakan sel beta dapat diakibatkan oleh inflamasi yang diinduksi sitokin, obesitas dan resistensi insulin, dan juga berlebihan konsumsi lemak jenuh dan asam lemak bebas. Penurunan secara progresif fungsi sel beta menyebabkan kepayahan sel beta yang mendahului kematian sel beta. Hilangnya massa sel beta dan fungsinya menyebabkan berkembangnya DM tipe 1 maupun tipe 2.

Gangguan sekresi insulin umumnya progresif dan perkembangannya melibatkan toksisitas glukosa dan lipotoksitas. Perkembangan pada kerusakan fungsi sel pankreas sangat mempengaruhi jangka panjang kontrol glukosa darah. Sementara pasien dalam tahap awal setelah onset penyakit menunjukkan peningkatan glukosa darah posprandial sebagai hasil dari peningkatan resistensi insulin dan penurunan sekresi fase awal, berkembangnya kerusakan fungsi sel pankreas kemudian menyebabkan peningkatan glukosa darah yang permanen.

Disfungsi Sel beta pankreas pada perjalanan penyakit DM tipe 2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pankreas. Sebelum diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sel beta

pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta pankreas yang normal tinggal 50%. Pada tahap lanjut dari perjalanan DM tipe 2, sel beta pankreas diganti dengan jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami penurunan sedemikian rupa, sehingga secara klinis DM tipe 2 sudah menyerupai DM tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut. Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas.

Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel. Pada orang dewasa, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal, 0,5 % sel beta mengalami apoptosis tetapi diimbangi dengan replikasi dan neogenesis. Normalnya, ukuran sel beta relatif konstan sehingga jumlah sel beta dipertahankan pada kadar optimal selama masa dewasa. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun karena proses apoptosis melebihi replikasi dan neogenesis. Hal ini menjelaskan mengapa orang tua lebih rentan terhadap terjadinya DM tipe 2. Pada masa dewasa, jumlah sel beta bersifat adaptif terhadap perubahan homeostasis metabolik. Jumlah sel beta dapat beradaptasi terhadap peningkatan beban metabolik yang disebabkan oleh obesitas dan resistensi insulin. Peningkatan jumlah sel beta ini terjadi melalui peningkatan replikasi dan neogenesis, serta hipertrofi sel beta.

Ada beberapa teori yang menerangkan bagaimana terjadinya kerusakan sel beta pada DM tipe 2, diantaranya adalah teori glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan penumpukan amiloid. Efek hiperglikemia terhadap sel

beta pankreas dapat muncul dalam beberapa bentuk. Pertama adalah desensitasi sel beta pankreas, yaitu gangguan sementara sel beta yang dirangsang oleh hiperglikemia yang berulang. Keadaan ini akan kembali normal bila glukosa darah dinormalkan. Kedua adalah ausnya sel beta pankreas yang merupakan kelainan yang masih reversibel dan terjadi lebih dini dibandingkan glukotoksisitas. Ketiga adalah kerusakan sel beta yang menetap. Pada DM tipe 2, sel beta pankreas yang terpajan dengan hiperglikemia akan memproduksi reactive oxygen species (ROS). Peningkatan ROS yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Hiperglikemia kronik merupakan keadaan yang dapat menyebabkan berkurangnya sintesis dan sekresi insulin di satu sisi dan pada sisi lain merusak sel beta secara gradual.

Faktor lingkungan juga memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit DM tipe 2. Faktor lingkungan tersebut adalah adanya obesitas, banyak makan, dan kurangnya aktivitas fisik. Peningkatan berat badan adalah faktor risiko terjadinya DM tipe 2. Walaupun demikian sebagian besar populasi yang mengalami obesitas tidak menderita DM tipe 2. Penelitian telah menelaah adanya hubungan antara DM tipe 2 dengan obesitas yang melibatkan sitokin proinflamasi yaitu tumor necrosis faktor alfa (TNF α) dan interleukin-6 (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, proses selular seperti disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma.

2.1.5 Faktor Resiko Diabetes Mellitus

faktor resiko diabetes melitus diantaranya sebagai berikut:

1. Kegemukan (Berat badan lebih/IMT $> 23 \text{ kg/m}^2$) dan lingkar perut (pria $> 90 \text{ cm}$ dan $> 80 \text{ cm}$)
2. Kurang aktivitas fisik
3. Dislipidemia (kolesterol HDL $\leq 35 \text{ mg/dl}$, trigliserida $\leq 250 \text{ mg/dl}$)
4. Riwayat penyakit jantung

5. Hipertensi/tekanan darah tinggi (>140/90 mmHg)
6. Diet tidak seimbang

2.1.6 Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus

Manifestasi klinis DM adalah sebagai berikut (Hadrianti dkk., 2022)

1. Poliuria adalah volume urine manis yang berlebihan. Ambang batas ginjal untuk “mengeluarkan” partikel gula dari darah ke dalam urine adalah sekitar 180 mg/dl. Setelah gula darah mencapai sekitar 180 mg/dl, ginjal tidak dapat lagi mereabsorpsi partikel gula, menyebabkan ekskresi glukosa di urine. Ginjal mulai mengekskresikan partikel gula, tetapi ketika gula diekskresikan, volume cairan ikut dikeluarkan, sehingga terjadi poliuria.
2. Polidipsia adalah rasa haus yang berlebihan. Haus adalah mekanisme kompensasi yang menyertai poliuria. Tubuh berupaya menggantikan volume cairan yang hilang akibat diuresis berlebihan.
3. Polifagia adalah rasa lapar yang berlebihan. Sel otak sangat kelaparan karena gula di dalam darah tidak dapat berpindah dari serum ke sel dan sel otak memerlukan suplai glukosa yang konstan.

2.1.7 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Menurut (Sulastri, 2022) ada beberapa upaya mengendalikan diabetes melitus

1. Edukasi

Edukasi kesehatan kepada pasien DM merupakan komponen yang penting, pasien memiliki peran yang penting dalam manajemen diri selain didukung oleh tim kesehatan, keluarga, maupun orang-orang di sekitarnya. ADA telah mencatat perubahan perilaku yang diharapkan dari adanya pendidikan kesehatan (Self-Management Education Programs), yaitu: tingkat pengetahuan, sikap dan keyakinan, status psikologis, kondisi fisik, serta pola hidup yang sehat.

2. Pengaturan nutrisi/diet

Nutrisi/diet merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM tipe 2 secara komprehensif. Kunci keberhasilannya adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, perawat serta pasien dan keluarganya). Guna mencapai sasaran sebaiknya diberikan sesuai dengan kebutuhan setiap penderita DM. Penderita DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri.

3. Latihan Fisik

Latihan fisik merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Aktivitas fisik sehari-hari dan latihan fisik dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah sebelum latihan. Apabila kadar glukosa darah 250 mg/dL dianjurkan untuk menunda latihan. Aktivitas sehari-hari bukan termasuk dalam latihan fisik meskipun dianjurkan untuk selalu aktif setiap hari. Latihan fisik selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan fisik yang dianjurkan berupa Latihan fisik yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti: jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara mengurangi angka 220 dengan usia pasien. Pada penderita DM tanpa kontraindikasi (contoh: osteoarthritis, hipertensi yang tidak terkontrol, retinopati, nefropati) dianjurkan juga melakukan resistance training (latihan beban) 2-3 kali/perminggu sesuai dengan petunjuk dokter. Latihan fisik sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran fisik. Intensitas latihan fisik pada penderita DM yang relatif sehat

bisa ditingkatkan, sedangkan pada penderita DM yang disertai komplikasi intensitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu.

4. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan fisik (gaya hidup sehat). Sarana pengelolaan terapi farmakologis DM dapat berupa Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dan/atau insulin. Langkah ini dilakukan jika kadar glukosa darah penderita DM belum tercapai normal dengan terapi gizi dan latihan fisik.

2.1.8 Pemeriksaan Penunjang

Menurut (Rahmasari & Endah, 2019) pemeriksaan yang dapat dilakukan meliputi 4 hal yaitu :

1. Postprandial Dilakukan 2 jam setelah makan atau setelah minum. Angka diatas 130 mg/dl mengindikasikan diabetes.
2. Hemoglobin glikosilat: Hb1C adalah sebuah pengukuran untuk menilai kadar gula darah selama 140 hari terakhir. Angka Hb1C yang melebihi 6,1% menunjukkan diabetes.
3. Tes toleransi glukosa oral. Setelah berpuasa semalaman kemudian pasien diberi air dengan 75 gr gula, dan akan diuji selama periode 24 jam. Angka gula darah yang normal dua jam setelah meminum cairan tersebut harus < dari 140 mg/dl.
4. Tes glukosa darah dengan finger stick.

2.2 Konsep Dasar Luka Diabetes

2.2.1 Pengertian Luka Diabetes

Ulkus diabetik adalah suatu kondisi Dimana pembuluh darah arteri perifer terganggu akibat hiperglikemia pada pasien Diabetes Mellitus. Gangguan di pembuluh darah akan menimbulkan luka disertai infeksi pada jaringan kulit kaki sehingga memerlukan waktu pengobatan berbulan bulan atau bahkan bertahun-tahun.

Perawatan biasanya mencakup perawatan luka, debridemen, pembongkaran, dan pengendalian infeksi. Perawatan Luka melibatkan menjaga luka tetap bersih dan terhidrasi, serta menghindari trauma lebih lanjut. Debridemen melibatkan menghilangkan jaringan nekrotik dari luka, yang dapat membantu mengurangi infeksi. Pembongkaran adalah penggunaan sepatu atau gips khusus untuk mengurangi beban pada area yang mengalami ulserasi, sementara pengendalian infeksi melibatkan penggunaan antibiotik dan obat-obatan lainnya.

2.2.2 Klasifikasi luka diabetes

Adanya ulkus diabetikum yang terjadi akan memberikan stressor tersendiri bagi penderita hingga dapat mempengaruhi kualitas hidupnya. Oleh karena itu, penilaian dan klasifikasi ulkus diabetik sangat penting untuk membantu perencanaan terapi yang tepat. Klasifikasi ulkus diabetikum menurut *Wagner-Ulcer Classification* sebagai berikut

Tabel 2. 1 Klasifikasi Luka Diabetes

Grade	Feature	Terapi
0	Tidak ada luka terbuka, mungkin terdapat deformitas atau selulitis.	Tindakan pencegahan.
1	<i>Superficial ulcer</i> , ulkus diabetic superficial (parsial atau full thickness) tetapi belum mengenai jaringan.	Pemberian antibiotic dan pengendalian kadar gula darah.
2	<i>Deep ulcer</i> , ulkus meluas sampai ligament, tendon, kapsula sendi atau fasia tanpa abses atau <i>osteomyelitis</i> .	Tindakan debridemen, pemberian antibiotic, dan pengendalian Kadar gula darah.

3	<i>Ulcer with bone involvement</i> , ulkus dalam abses, osteolielitis, atau sepsis sendi.	Tindakan debridemen dan amputasi pada beberapa bagian.
4	<i>Forefoot gangrene</i> , gangrene yang terbatas pada kaki bagian depan atau tumit.	Tindakan debridemen luas dan amputasi.
5	<i>Full foot gangrene</i> , gangrene yang meluas meliputi seluruh kaki.	Tindakan amputasi tungkai bawah.

Ulkus kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi diabetes yang paling melumpuhkan dan dapat mengakibatkan amputasi atau bahkan kematian. Perawatan dan penatalaksanaan ulkus kaki diabetik adalah salah satu tantangan tersulit, tidak hanya bagi pasien dan keluarga mereka, tetapi juga untuk tim medis, membutuhkan multimodal dan multidisiplin perawatan. Kaki diabetic dianggap sebagai prediktor kejadian kardiovaskular dan kematian, dengan kemungkinan besar jalur umum.

2.2.3 Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala ulkus diabetik yaitu:

1. Sering kesemutan
2. Nyeri kaki saat istirahat
3. Sensasi rasa berkurang dan Kerusakan Jaringan (nekrosis)
4. Penurunan denyut nadi arteri dorsalis pedis, tibialis dan poplitea
5. Kaki menjadi atrofi, dingin dan kuku menebal
6. Kulit kering

2.2.4 Patofisiologi

Mekanisme patologis ulkus diabetikum dijelaskan dalam bentuk tiga serangkai. Ketiga kondisi ini meliputi neuropati, insufisiensi vaskular, dan infeksi akibat trauma kaki. Pertama, kurangnya sensasi pelindung pada kaki merupakan predisposisi pasien diabetes untuk mengalami trauma dan ulkus. Kerusakan sensorik ini timbul karena peningkatan regulasi aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase yang diinduksi oleh hiperglikemia, yang mengakibatkan peningkatan produksi fruktosa dan sorbitol. Hasil glukosa ini terakumulasi dan menyebabkan stres osmotik, yang mengurangi sintesis myo-inositol dan konduksi saraf dalam sel saraf. Produk akhir glikasi lanjut (AGEs) juga harus dipertimbangkan dalam kondisi patologis. Produksi AGE meningkat pada diabetes dan dikaitkan dengan perkembangan komplikasi diabetes. Selain neuropati sensorik, diabetes dapat menyebabkan disfungsi otonom saraf yang mengakibatkan gangguan produksi keringat kaki rentan terhadap kekeringan, kulit pecah-pecah, dan pecah-pecah. Selanjutnya, disfungsi neuron motorik dapat menimbulkan pengecilan otot dan kelainan struktural kaki. Hal ini menyebabkan peningkatan fokus tekanan di berbagai zona kaki plantar dan meningkatkan risiko ulserasi.

Selain trias tersebut, gangguan penyembuhan luka telah ditetapkan sebagai sarana utama kemajuan ulkus diabetikum. Yang penting, perubahan molekuler di lokasi DFU mendahului jaringan yang terlihat secara kasar kelainan. Faktanya, jalur dari hiperglikemia ke DFU melibatkan molekuler yang kompleks disfungsi dalam penyembuhan luka. Biasanya, luka mengalami beberapa tahap penyembuhan yang melibatkan hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodeling. Pada fase awal luka penyembuhan, neutrofil biasanya melepaskan molekul granular untuk membunuh patogen asing dalam proses yang diketahui sebagai perangkap ekstraseluler neutrofil (NETosis). Namun, dalam lingkungan mikro diabetes, NETosis menjadi tidak teratur, menyebabkan kaskade proinflamasi dan produksi sitokin yang berlebihan dan

superoksida, yang menunda penyembuhan luka. Selain itu, hiperglikemia menginduksi pembentukan AGEs yang menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada protein utama. Secara khusus, AGEs dapat mengikat reseptor produk akhir glikasi lanjutan (RAGE), yang biasanya diekspresikan secara minimal dalam kondisi normoglikemik. Secara keseluruhan, hiperglikemia menginduksi lingkungan proinflamasi yang sebagian besar disebabkan oleh disregulasi pelepasan sitokin, NETosis, dan produksi AGE.

Terakhir, gangguan angiogenesis memainkan peran penting dalam terganggunya penyembuhan luka diabetes. Angiogenesis biasanya terjadi selama fase proliferasi penyembuhan luka, dan bertanggung jawab atas hal ini baik pembentukan jaringan granulasi maupun pengiriman nutrisi dan oksigen ke luka. Dalam kasus ulkus diabetikum, terjadi pengurangan faktor pertumbuhan angiogenik seperti pertumbuhan endotel vascular faktor (VEGF).

2.2.5 Faktor Risiko Luka Diabetes

Faktor Risiko Ulkus diabetik disebabkan adanya tiga faktor yang sering disebut Trias yaitu: Iskemik, Neuropati, dan Infeksi. Terdapat beberapa faktor resiko yang turut berperan terhadap terjadinya ulkus kaki diabetic yaitu:

1. Kadar Glukosa Darah

Kekurangan glukosa sebagaimana kekurangan oksigen, akan mengakibatkan gangguan fungsi otak, kerusakan jaringan, bahkan kematian jaringan jika terjadi secara berkepanjangan.

2. Hipertensi

Hipertensi yang tekanan darah lebih dari 130/80 mm Hg dapat merusak atau mengakibatkan lesi pada endotel. Kerusakan pada endotel akan berpengaruh terhadap makroangiopati melalui proses adhesi dan agregasi trombosit yang berakibat vaskuler defisiensi sehingga dapat terjadi hipoksia pada jaringan yang akan mengakibatkan terjadinya ulkus.

3. Merokok

Nikotin yang terkandung di dalam rokok akan dapat menyebabkan kerusakan endotel kemudian terjadi penempelan dan agregasi trombosit yang selanjutnya terjadi kebocoran sehingga lipoprotein lipase akan memperlambat clearance lemak darah dan mempermudah timbulnya aterosklerosis. Aterosklerosis berakibat insufisiensi vaskuler sehingga aliran darah ke arteri dorsalis pedis, poplitea, dan tibialis juga akan menurun.

4. Perawatan Kaki

Perawatan kaki diabetik yang teratur akan mencegah atau mengurangi terjadinya komplikasi kronik pada kaki.

5. Perubahan bentuk kaki (deformitas)

Deformitas kaki disebabkan dari meningkatnya tekanan kaki, dan jika di kombinasikan dengan adanya neuropati, akan meningkatkan resiko komplikasi pada kaki. Deformitas kaki bisa di dapat secara kongenital, atau bisa berkembang akibat alas kaki yang kurang yang sesuai dan juga bisa diakibatkan dari proses penyakit terutama rheumatoid arthritis dan diabetes.

6. Jenis Kelamin

Laki-laki menjadi faktor predominan yang berhubungan dengan terjadinya ulkus, tetapi faktor resiko ini bukan faktor resiko tunggal untuk berkembang menjadi ulkus.

7. Usia

Penderita ulkus diabetik 6% pada usia < 55 tahun dan 74% pada usia $\geq$ 60 tahun. Umur $\geq$ 60 tahun berkaitan dengan terjadinya ulkus diabetik karena pada usia tua, fungsi tubuh secara fisiologis menurun karena proses aging.

2.2.6 Pencegahan Luka Diabetes

Pencegahan dan pengelolaan ulkus diabetik untuk mencegah komplikasi lebih lanjut adalah

1. Memperbaiki kelainan vaskuler
2. Memperbaiki sirkulasi
3. Pengelolaan pada masalah yang timbul (infeksi, dan lain – lain)
4. Edukasi perawatan kaki
5. Pemberian obat-obat yang tepat untuk infeksi (menurut hasil laboratorium lengkap) dan obat vaskularisasi, obat untuk penurunan gula darah maupun menghilangkan keluhan/gejala dan penyulit DM.
6. Olahraga teratur dan menjaga berat badan ideal
7. Menghentikan kebiasaan merokok
8. Merawat kaki secara teratur setiap hari

2.2.7 Penatalaksanaan Luka Diabetes

Terdapat beragam pilihan penatalaksanaan ulkus kaki, mulai dari penatalaksanaan medis dengan antibiotik intravena hingga amputasi bedah. Proses pengambilan keputusan mungkin berbeda-beda profesional kesehatan, unit, dan internasional, mungkin bergantung pada faktor seperti keparahan klinis, status perfusi, riwayat sebelumnya, dan protokol standar unit perawatan. Meskipun mungkin sudah jelas bahwa manajemen bedah diperlukan pada kasus yang parah, faktor klinis yang mempengaruhi pengambilan keputusan pada kasus-kasus yang tidak mendesak belum diketahui dengan pasti.

Strategi pengobatan untuk diabetic foot ulcer (DFU) mencakup perawatan luka lokal dengan debridemen bedah, balutan yang mendukung lingkungan luka yang lembab, pembongkaran luka, penilaian vaskular, pengendalian infeksi aktif, dan pengendalian glikemik.

1. Surgical

Debridement Debridemen melibatkan pengangkatan jaringan yang mati dan rusak dari luka untuk menciptakan dasar luka yang bersih dan mendukung penyembuhan luka.

2. Antibiotics

Pilihan terapi antibiotik terutama bergantung pada temuan mikrobiologi dan resistensi antibiotik. Oleh karena itu, semakin dalam kultur jaringan selama debridemen dianjurkan sebelum terapi antibiotik.

3. Vascular Assesment

Peripheral arterial disease (PAD) atau Penyakit arteri perifer (diketahui menyebabkan DFU lebih lambat penyembuhan, peningkatan angka amputasi, dan angka kematian yang lebih tinggi. Karena aliran darah yang cukup sangat penting untuk penyembuhan dan memerangi infeksi parah yang melibatkan DFU, maka diperlukan skrining PAD yang tepat

4. Offloading

Off-loading dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai perangkat, termasuk gips, sepatu terapi, orthosis, bantalan kain kempa, dan busa.

5. Amputation

Prinsip utama yang perlu diperhatikan ketika menentukan tingkat amputasi adalah konsumsi energi setelah amputasi berbanding terbalik sebanding dengan panjang sisa anggota tubuh. Dengan kata lain, semakin proksimal amputasinya maka jumlahnya semakin besar energi yang diperlukan selama beraktivitas.

2.3 Konsep Madu untuk Luka Diabetes

2.3.1 Definisi Madu

Madu merupakan cairan alami yang umumnya manis, berasal dari nektar bunga yang dikumpulkan oleh lebah madu. Menurut Standar Nasional Indonesia (SNI). Definisi madu adalah cairan alami yang umumnya mempunyai rasa manis yang dihasilkan oleh lebah madu (*Apis sp.*) dari sari bunga tanaman (flora nectar)

atau bagian lain dari tanaman. Menurut Codex Alimentarius (2001) madu adalah zat manis yang dihasilkan oleh lebah madu, yang berasal dari nektar bunga atau dari sekresi tanaman yang dikumpulkan oleh lebah. Madu dapat mengalami perubahan bentuk dan mengandung senyawa tertentu yang berasal dari tubuh lebah, kemudian disimpan pada sarang madu hingga mengalami proses pematangan. (Evahelda dkk., 2017)

2.3.2. Kandungan Aktif Madu

Madu mengandung sejumlah senyawa dan sifat antioksidan yang telah banyak diketahui. Sifat antioksidan dari madu yang berasal dari zat-zat enzimatik (misalnya, katalase, glukosa oksidase dan peroksidase) dan zat-zat nonenzimatik (misalnya, asam askorbat, α -tokoferol, karotenoid, asam amino, protein, produk reaksi Maillard, flavonoid dan asam fenolat). Jumlah dan jenis antioksidan ini sangat tergantung pada sumber bunga atau varietas madu, dan telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa adanya hubungan antara aktivitas antioksidan dengan kandungan total fenol. Masyarakat Indonesia menggunakan madu sebagai campuran pada jamu tradisional untuk meningkatkan khasiat penyembuhan penyakit seperti infeksi pada saluran cerna dan pernafasan, serta meningkatkan kebugaran tubuh. Madu juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan kecepatan pertumbuhan jaringan baru (Raisa dkk., 2018).

Madu mengandung banyak mineral seperti natrium, kalsium, magnesium, aluminium, besi, fosfor, dan kalium. Vitamin-vitamin yang terdapat dalam madu adalah thiamin (B1), riboflavin (B2), asam askorbat (C), piridoksin (B6), niasin, asam pantotenat, biotin, asam folat, dan vitamin K. Sedangkan enzim yang penting dalam madu adalah enzim diastase, invertase, glukosa oksidase, peroksidase, dan lipase. Selain itu unsur kandungan lain madu adalah memiliki zat antibiotik atau antibakteri. (Raisa dkk., 2018)

2.3.3. Manfaat Madu Untuk Luka Diabetes

Madu memiliki beberapa karakteristik penting dalam proses penyembuhan luka seperti

1. Aktivitas antiinflamasi

Madu bisa membantu meredakan bengkak, kemerahan, dan nyeri pada luka karena sifat alaminya yang mampu menenangkan jaringan yang meradang.

2. Aktivitas antibakterial

Kandungan alami dalam madu mampu membunuh bakteri penyebab infeksi, sehingga luka tetap bersih dan lebih cepat sembuh.

3. Aktivitas antioksidan

Madu kaya akan antioksidan yang berperan penting dalam melindungi jaringan tubuh dari kerusakan dan membantu proses perbaikan sel.

4. Kemampuan menstimulasi proses pengangkatan jaringan mati/ debridement

Madu bisa mempercepat pengangkatan bagian luka yang sudah mati atau rusak, sehingga mempercepat pertumbuhan jaringan baru.

5. Mengurangi bau pada luka

Luka yang terbuka atau infeksi kadang mengeluarkan bau. Madu bisa membantu mengurangi bau ini secara alami.

6. Mempertahankan kelembapan luka

Madu menjaga luka tetap lembap, yang penting agar jaringan baru tumbuh lebih cepat dan luka tidak mengering terlalu cepat atau pecah..(Gunawan, 2017)

2.3.4. Pengaruh Penggunaan Madu Terhadap Perawatan Luka Diabetes

Penggunaan madu secara signifikan efektif dalam mempercepat proses penyembuhan ulkus diabetikum. Pembalutan luka dengan madu dapat memperbaiki ukuran luka, granulasi meningkatkan dan epitelisasi, dan mempercepat penyembuhan. Madu juga secara langsung akan melunakkan jaringan nekrotik saat debridement. Kandungan antibakteri dalam madu akan menjaga luka dari infeksi. Disamping itu juga dapat meregenerasi jaringan baru. Madu juga dikombinasi lidah buaya melembabkan dapat dengan untuk luka diabetikum, membantu granulasi sehingga proses. Penggunaan madu sebagai pembalut pada ulkus diabetikum lebih ekonomis, dengan hasil yang lebih baik

dan sebagai alternatif. Derajat luka diabetikum yang diderita pasien dengan DM akan menurun dengan bersamaan kepatuhan pasien dengan diet dan kontrol gula darah.(Fauzi, 2022)

2.3.5. Cara Penggunaan Madu Pada Luka Diabetes

Terapi madu dimulai dengan membersihkan luka menggunakan larutan NaCl 0,9%, kemudian jika ada bagian luka yang menghitam atau sudah mati, maka bagian itu perlu dibersihkan agar luka bisa sembuh dengan baik.. Setelah itu, luka kembali dibersihkan dengan larutan NaCl 0,9%, dikeringkan dengan kasa kering, lalu diberikan 2-3 tetes madu di atas luka, diratakan, dan ditutup dengan kasa kering. Madu memiliki berbagai kandungan alami yang sangat bermanfaat untuk menyembuhkan luka, termasuk luka pada penderita diabetes. Kandungan asam dalam madu dan kemampuannya menarik cairan dari jaringan sekitar membuat bakteri sulit untuk hidup dan berkembang di area luka. Selain itu, madu juga mengandung zat alami yang bisa membunuh kuman dan menjaga luka tetap bersih.(Yulianingsih dkk., 2024)

Madu bisa membantu mengurangi pembengkakan dan rasa nyeri, serta melancarkan aliran darah ke bagian tubuh yang terluka. Aliran darah yang lancar sangat penting agar luka cepat membaik karena membawa oksigen dan zat gizi yang dibutuhkan tubuh. Madu juga mendorong pertumbuhan kulit baru, sehingga luka bisa menutup lebih cepat dan tidak meninggalkan bekas yang terlalu mencolok. Dengan pemakaian rutin selama beberapa hari hingga dua minggu, luka yang awalnya parah pun bisa berangsur membaik. Bahkan pada luka yang cukup serius, seperti luka bernanah atau luka yang sudah menghitam, madu bisa membantu mempercepat proses penyembuhan.(Yulianingsih dkk., 2024)

2.4 Kerangka Konsep

