

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian Diabetes Melitus

Tinjauan sejarah menunjukkan bahwa istilah "diabetes" pertama kali digunakan oleh Apollonius dari Memphis sekitar 250 hingga 300 SM. Peradaban Yunani, India, dan Mesir kuno menemukan sifat manis urin dalam kondisi ini, dan karenanya penyebaran kata Diabetes Mellitus muncul. Mering dan Minkowski, pada tahun 1889, menemukan peran pankreas dalam patogenesis diabetes. Pada tahun 1922 Banting, Best, dan Collip memurnikan hormon insulin dari pankreas sapi di Universitas Toronto, yang mengarah pada ketersediaan pengobatan yang efektif untuk diabetes pada tahun 1922. Diabetes adalah salah satu penyakit kronis yang paling umum di seluruh dunia. Di Amerika Serikat, diabetes mellitus tetap sebagai penyebab kematian ketujuh (Sapra dan Bhandari, 2020).

Diabetes mellitus adalah istilah kolektif untuk gangguan metabolisme heterogen yang temuan utamanya adalah hiperglikemia kronis. Penyebabnya adalah gangguan sekresi insulin atau gangguan efek insulin atau biasanya keduanya (Petersmann *dkk.*, 2019).

Diabetes melitus adalah kondisi kronis yang terjadi bila ada peningkatan kadar glukosa dalam darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas kelenjar tubuh, yang merupakan transpor glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh di mana glukosa diubah menjadi energi. Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespon insulin menyebabkan kadar glukosa darah tinggi, atau hiperglikemia, yang merupakan ciri khas diabetes melitus. Hiperglikemi, jika dibiarkan dalam jangka waktu yang lama, dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh, yang menyebabkan perkembangan komplikasi kesehatan yang melumpuhkan dan mengancam jiwa seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati dan penyakit mata, yang menyebabkan retinopati dan kebutaan (IDF, 2017).

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Terdapat beberapa jenis dari DM dan berikut adalah penjelasan klasifikasi DM menurut *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017:

a. Diabetes Melitus Tipe 1

DM Tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun dimana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta penghasil insulin dipankreas. Akibatnya, tubuh menghasilkan insulin yang sangat sedikit dengan defisiensi insulin relatif atau absolut. Kombinasi kerentanan genetik dan pemicu lingkungan seperti infeksi virus, racun atau beberapa faktor diet telah dikaitkan dengan DM tipe 1.

Penyakit ini bisa berkembang pada semua umur tapi DM tipe 1 paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Orang dengan DM tipe 1 memerlukan suntikan insulin setiap hari untuk mempertahankan tingkat glukosa dalam kisaran yang tepat dan tanpa insulin tidak akan mampu bertahan.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 adalah jenis DM yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari semua kasus DM. Pada DM tipe 2, hiperglikemia adalah hasil dari produksi insulin yang tidak adekuat dan ketidakmampuan tubuh untuk merespon insulin secara sepenuhnya, didefinisikan sebagai resistensi insulin. Selama keadaan resistensi insulin, insulin tidak bekerja secara efektif dan oleh karena itu pada awalnya mendorong peningkatan produksi insulin untuk mengurangi kadar glukosa yang meningkat namun seiring waktu, suatu keadaan produksi insulin yang relatif tidak memadai dapat berkembang.

DM tipe 2 paling sering terlihat pada orang dewasa yang lebih tua, namun semakin terlihat pada anak-anak, remaja dan orang dewasa muda. Penyebab DM tipe 2 ada kaitan kuat dengan kelebihan berat badan dan obesitas, bertambahnya usia serta riwayat keluarga. Di antara faktor makanan, bukti terbaru juga menyarankan adanya hubungan antara konsumsi tinggi minuman manis dan risiko DM tipe 2 (IDF, 2017).

c. Diabetes Melitus Gestasional

DM gestasional adalah jenis DM yang mempengaruhi ibu hamil biasanya selama trimester kedua dan ketiga kehamilan meski bisa terjadi kapan saja selama kehamilan. Pada beberapa wanita DM dapat didiagnosis pada trimester pertama kehamilan namun pada kebanyakan kasus, DM kemungkinan ada sebelum kehamilan, namun tidak terdiagnosis. DM gestasional timbul karena aksi insulin berkurang (resistensi insulin) akibat produksi hormon oleh plasenta (IDF, 2017).

3. Etiologi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 disebabkan oleh penghancuran autoimun sel β pankreas. Proses ini terjadi pada orang yang rentan secara genetik dan (mungkin) dipicu oleh faktor atau faktor lingkungan (Skyler & Ricordi, 2011). DM tipe 1 disebabkan oleh interaksi genetika dan lingkungan, dan ada beberapa faktor genetik dan lingkungan yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit.

1) Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan terutama virus tertentu dianggap berperan dalam pengembangan DM tipe 1. Virus penyebab DM tipe 1 adalah rubella, mumps dan human coxsackievirus B4. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam sel β , virus ini mengakibatkan destruksi atau kerusakan sel. Bisa juga, virus ini menyerang melalui reaksi otoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun (aktivasi limfosit T reaksi terhadap antigen sel) dalam sel β (Brunner, Suddarth 2001).

2) Enterovirus

Studi epidemiologi telah menunjukkan hubungan yang signifikan antara kejadian infeksi enterovirus dan perkembangan DM tipe 1 dan / atau autoimunitas (Yeung, et al. 2011), terutama pada individu yang rentan secara genetis (Hober & Sane, 2010). Sebuah tinjauan dan meta-analisis terhadap penelitian observasional menunjukkan bahwa anak-anak dengan DM tipe 1

sembilan kali lebih mungkin memiliki infeksi enterovirus (Yeung, et al. 2011).

3) Faktor Genetik

Pasien DM tidak mewarisi DM tipe 1 itu sendiri, tetapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetik kearah terjadinya DM tipe 1. Wilayah genom yang mengandung gen HLA (*human leukocyte antigen*), dan risiko genetik terbesar untuk DM tipe 1 terkait dengan alel, genotipe, dan haplotipe dari gen HLA Kelas II (Pociot, et al 2010). HLA merupakan kumpulan gen yang bertanggung jawab atas antigen transplantasi dan proses imun lainnya dan merupakan wilayah gen yang terletak di kromosom 6.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat hubungan yang kuat antara DM tipe 2 dengan kelebihan berat badan dan obesitas dan dengan bertambahnya usia serta dengan etnis dan riwayat keluarga (IDF, 2017). DM tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin dan penurunan progresif dalam produksi insulin sel β pankreas. Resistensi insulin adalah kondisi di mana insulin diproduksi, tetapi tidak digunakan dengan benar: jumlah insulin yang diberikan tidak menghasilkan hasil yang diharapkan (Allende-Vigo, 2010; Olatunbosun, 2011).

Penurunan progresif dalam fungsi sel β pankreas adalah karena penurunan massa sel β yang disebabkan oleh apoptosis (Butler, et al 2003); ini mungkin merupakan konsekuensi dari penuaan, kerentanan genetik, dan resistensi insulin itu sendiri (Unger & Parkin, 2010). Etiologi DM tipe 2 adalah kompleks dan melibatkan faktor genetik dan gaya hidup.

1) Faktor Genetik

Efek dari varian gen umum yang diketahui dalam menciptakan disposisi pra-DM tipe 2 adalah sekitar 5% -10% (McCarthy, 2010), jadi tidak seperti beberapa penyakit warisan, homozigot untuk gen kerentanan ini biasanya tidak menghasilkan kasus DM tipe 2 kecuali faktor lingkungan (dalam hal ini gaya hidup).

2) Faktor Gaya Hidup/Cemografi

Obesitas jelas merupakan faktor risiko utama untuk pengembangan DM tipe 2 (Li, Zhao, Luan et al 2011), dan semakin besar tingkat obesitas, semakin tinggi risikonya. Orang dengan obesitas memiliki risiko 4 kali lebih besar mengalami DM tipe 2 daripada orang dengan status gizi normal (WHO, 2017).

3) Usia

Usia yang terbanyak terkena DM adalah >45 tahun yang disebabkan oleh faktor degeneratif yaitu menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel β dalam memproduksi insulin untuk memetabolisme glukosa (Pangemanan, 2014).

4) Riwayat Penyakit Keluarga

Pengaruh faktor genetik terhadap DM dapat terlihat jelas dengan tingginya pasien DM yang berasal dari orang tua yang memiliki riwayat DM melitus sebelumnya. DM tipe 2 sering juga disebut DM *life style* karena penyebabnya selain faktor keturunan, faktor lingkungan meliputi usia, obesitas, resistensi insulin, makanan, aktifitas fisik, dan gaya hidup pasien yang tidak sehat juga berperan dalam terjadinya DM ini (Neale et al, 2008).

c. Diabetes Melitus Gestasional

DM gestasional terjadi karena kelainan yang dipicu oleh kehamilan, diperkirakan terjadi karena perubahan pada metabolisme glukosa (hiperglikemi akibat sekresi hormon – hormon plasenta). DM gestasional dapat merupakan kelainan genetik dengan carain sufisiensi atau berkurangnya insulin dalam sirkulasi darah, berkurangnya glikogenesis, dan konsentrasi glukosa darah tinggi (OsgoodND, Roland FD, Winfried KG, 2011).

4. Patogenesis Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Perjalanan DM tipe 1 dimulai pada gangguan katabolik di mana insulin yang bersirkulasi sangat rendah atau tidak ada, glukagon plasma meningkat, dan sel beta pankreas gagal untuk merespon semua rangsangan sekresi insulin. Pankreas menunjukkan infiltrasi limfositik dan

penghancuran sel-sel yang mensekresi insulin dari pulau Langerhans, menyebabkan kekurangan insulin (Coppieters et al, 2011). Defisiensi insulin absolut memiliki banyak konsekuensi fisiologis, termasuk gangguan ambilan glukosa ke dalam sel otot dan adiposa serta tidak adanya efek penghambatan pada produksi glukosa hepar, lipolisis, dan ketogenesis. Defisiensi insulin yang ekstrim menyebabkan diuresis osmotik dan dehidrasi serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan diabetes ketoasidosis (DKA), yang dapat mengancam jiwa (Jaberi et al, 2014).

Ketika massa sel beta menurun, sekresi insulin menurun sampai insulin yang tersedia tidak lagi cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Setelah 80-90% sel-sel beta dihancurkan, hiperglikemia berkembang dan DM dapat didiagnosis. Saat ini, autoimunitas dianggap sebagai faktor utama dalam patofisiologi DM tipe 1. Pada individu yang rentan secara genetik, infeksi virus dapat menstimulasi produksi antibodi terhadap protein virus yang memicu respons autoimun terhadap molekul sel beta antigen yang serupa (Khardori, 2018).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Menurut Gale (2014) DM Tipe 2 adalah kondisi heterogen yang dihasilkan dari kombinasi sekresi insulin yang berkurang dan peningkatan kebutuhan insulin. Glukagon adalah hormon pasangan insulin yang mengatur pelepasan glukosa hati, dan peningkatan pelepasan glukagon memainkan peran penting dalam patofisiologi DM Tipe 2. Kapasitas untuk regenerasi sel beta berkurang atau hilang pada orang dewasa, dan penurunan massa sel beta terlihat dengan bertambahnya usia secara paralel dengan meningkatnya risiko DM. Penurunan ini mungkin dipengaruhi oleh gen terkait DM yang memainkan peran dalam pemeliharaan dan fungsi sel beta.

Penyebab langsung hiperglikemia adalah kelebihan produksi glukosa oleh hati dan mengurangi ambilan glukosa dalam jaringan perifer karena resistensi insulin. Dalam pelepasan sitokin terjadi inflamasi dimana inflamasi ini terjadi sebagai konsekuensi dari obesitas, yang dapat juga menyebabkan peradangan jaringan. Juga

terdapat distribusi lemak tubuh dan penumpukan lemak intramuskular yang juga berkaitan dengan tingkat resistensi insulin di mana individu akan rentan mengakumulasi trigliserida (Gale, 2014).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Mayoritas wanita dengan DM gestasional kelebihan berat badan atau obesitas, dan banyak yang memiliki sindrom metabolik laten, predisposisi genetik untuk DM tipe 2, gaya hidup yang tidak aktif secara fisik dan kebiasaan makan yang tidak sehat sebelum kehamilan. Perubahan metabolik lainnya seperti peningkatan pelepasan fraksional amylin dan proinsulin relatif terhadap sekresi insulin dapat menjadi penyebab atau konsekuensi dari sekresi dan aksi insulin yang disfungsi (Kautzky Willer, 2015).

5. Tanda dan Gejala Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

1) Haus yang tidak normal dan mulut kering

Polidipsia adalah rasa haus berlebihan yang timbul karena kadar glukosa terbawa oleh urin sehingga tubuh merespon untuk meningkatkan asupan cairan (Subekti, 2009).

2) Sering buang air kecil

Poliuria timbul sebagai gejala DM dikarenakan kadar gula dalam tubuh relatif tinggi sehingga tubuh tidak sanggup untuk mengurainya dan berusaha untuk mengeluarkannya melalui urin. (Perkeni, 2015).

3) Kekurangan tenaga/kelelahan

Kelelahan terjadi karena penurunan proses glikogenesis sehingga glukosa tidak dapat disimpan sebagai glikogen dalam hati serta adanya proses pemecahan lemak (lipolisis) yang menyebabkan terjadinya pemecahan trigliserida (TG) menjadi gliserol dan asam lemak bebas sehingga cadangan lemak menurun.

4) Kelaparan yang konstan

Pasien DM akan merasa cepat lapar dan lemas, hal tersebut disebabkan karena glukosa dalam tubuh semakin habis

sedangkan kadar glukosa dalam darah cukup tinggi (Perkeni, 2015).

5) Penurunan berat badan tiba-tiba

Penyusutan BB pada kondisi DM tipe I menunjukkan rendahnya trigliserida yang tersimpan dalam tubuh sebagai akibat adanya gangguan metabolisme lipid (Wang et al., 2014). Trigliserida seharusnya digunakan sebagai sumber energi untuk beraktivitas (Muruganandan et al., 2005; Rini, 2012).

6) Penglihatan kabur

Peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemi) dapat menyebabkan peningkatan tekanan osmotik pada mata dan perubahan pada lensa sehingga akan terjadi penglihatan yang tidak jelas atau kabur.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Tanda dan gejala dari DM tipe 2 IDF (2017) adalah :

1) Haus yang berlebihan dan mulut kering

Polidipsia adalah rasa haus berlebihan yang timbul karena kadar glukosa terbawa oleh urin sehingga tubuh merespon untuk meningkatkan asupan cairan (Subekti, 2009).

2) Sering buang air kecil dan berlimpah

Poliuria timbul sebagai gejala DM dikarenakan kadar gula dalam tubuh relatif tinggi sehingga tubuh tidak sanggup untuk mengurainya dan berusaha untuk mengeluarkannya melalui urin. (PERKENI, 2015).

3) Kurang energi, kelelahan ekstrim

Kelelahan terjadi karena penurunan proses glikogenesis sehingga glukosa tidak dapat disimpan sebagai glikogen dalam hati serta adanya proses pemecahan lemak (lipolisis) yang menyebabkan terjadinya pemecahan trigliserida (TG) menjadi gliserol dan asam lemak bebas sehingga cadangan lemak menurun.

4) Kesemutan atau mati rasa di tangan dan kaki

Mati rasa merupakan hasil dari hiperglikemia yang menginduksi perubahan resistensi pembuluh darah endotel dan mengurangi aliran darah saraf. Orang dengan neuropati memiliki keterbatasan

dalam kegiatan fisik sehingga terjadi peningkatan glukosa darah (Kles, 2006)

5) Infeksi jamur berulang di kulit

Kadar gula kulit merupakan 55% kadar glukosa darah pada orang biasa. Pada pasien DM, rasio meningkat sampai 69-71% dari glukosa darah yang sudah meninggi. Hal tersebut mempermudah timbulnya dermatitis, infeksi bakterial (terutama furunkel), dan infeksi jamur terutama kandidosis (Djuanda, 2008).

6) Lambatnya penyembuhan luka

Kadar glukosa darah yang tinggi di dalam darah menyebabkan pasien DM mengalami penyembuhan luka yang lebih lama dibanding dengan manusia normal (Nagori & Solanki, 2011).

7) Penglihatan kabur

Peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemi) dapat menyebabkan peningkatan tekanan osmotik pada mata dan perubahan pada lensa sehingga akan terjadi penglihatan yang tidak jelas atau kabur.

c. Diabetes Melitus Gestasional

Tanda dan gejala dari DM gestasional sangatlah mirip dengan pasien DM pada umumnya, yaitu :

- 1) Poliuria (banyak kencing)
- 2) Polidipsia (haus dan banyak minum) dan polifagia (banyak makan)
- 3) Pusing, mual dan muntah
- 4) Obesitas, TFU > Normal
- 5) Lemah badan, kesemutan, gatal, pandangan kabur dan pruritus vulva
- 6) Ketonemia (kadar keton berlebih dalam darah)
- 7) Glukosuria (ekskresi glukosa ke dalam urin)

6. Faktor Resiko Diabetes Melitus

Secara garis besar faktor risiko DM Tipe 2 terbagi menjadi tiga, yaitu pertama faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat genetik, umur ≥ 45 tahun, jenis kelamin, ras dan etnik, riwayat melahirkan dengan berat badan lahir bayi > 4000 gram atau riwayat menderita DM gestasional dan

riwayat lahir dengan berat badan rendah yaitu <2500 gram. Kedua, faktor yang dapat diubah yaitu obesitas, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, dan diet tidak sehat. Serta ketiga yaitu faktor risiko lainnya seperti merokok dan konsumsi alkohol (PERKENI, 2015)

a. Riwayat Keluarga

Transmisi genetik adalah paling kuat terdapat dalam DM, jika orang tua menderita DM maka 90% pasti membawa carier DM yang ditandai dengan kelainan sekresi insulin. Risiko menderita DM bila salah satu orang tuanya hanya menderita DM adalah sebesar 15%. Jika kedua orang tua memiliki DM maka risiko untuk menderita DM adalah 75%. Risiko untuk mendapatkan DM dari ibu lebih besar 10-30% dari pada ayah dengan DM. Hal ini dikarenakan penurunan gen sewaktu dalam kandungan lebih besar dari ibu (Price & Wilson, 2006).

b. Usia

Usia lebih dari 45 tahun adalah kelompok usia yang berisiko menderita DM. Lebih lanjut dikatakan bahwa DM merupakan penyakit yang terjadi akibat penurunan fungsi organ tubuh (degeneratif) terutama gangguan organ pankreas dalam menghasilkan hormon insulin, sehingga DM akan meningkat kasusnya sejalan dengan penambahan usia (Park & Griffin, 2009).

c. Jenis Kelamin

Sebuah studi yang dilakukan oleh Soewondo & Pramono (2011) menunjukkan kejadian DM di Indonesia lebih banyak menyerang perempuan (61,6%). Hal ini dipicu oleh fluktuasi hormonal yang membuat distribusi lemak menjadi mudah terakumulasi dalam tubuh sehingga indeks massa tubuh (IMT) meningkat dengan persentase lemak yang lebih tinggi (Trisnawati, 2013).

d. Riwayat melahirkan bayi makrosomia

DM gestasional akan menyebabkan perubahan - perubahan metabolik dan hormonal pada pasien. Beberapa hormon tertentu mengalami peningkatan jumlah, misalnya hormon kortisol, estrogen, dan human placental lactogen (HPL) yang berpengaruh terhadap fungsi insulin dalam mengatur kadar glukosa darah (OsgoodND, Roland FD, Winfried KG, 2011).

DM gestasional dapat terjadi pada ibu yang hamil di atas usia 30 tahun, perempuan dengan obesitas (IMT >30), perempuan dengan riwayat DM pada orang tua atau riwayat DM gestasional pada kehamilan sebelumnya dan melahirkan bayi dengan berat lahir >4.000 gram dan adanya glukosuria (Simadibrata, 2006).

e. Riwayat lahir dengan BBLR atau kurang dari 2500 gram

Faktor risiko BBLR terhadap DM tipe 2 dimediasi oleh faktor turunan dan lingkungan. BBLR disebabkan keadaan malnutrisi selama janin di rahim yang menyebabkan kegagalan perkembangan sel beta yang memicu peningkatan risiko DM selama hidup. BBLR juga menyebabkan gangguan pada sekresi insulin dan sensitivitas insulin (Nadeau & Dabelea, 2008).

f. Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Seseorang dikategorikan kegemukan jika IMT >25 kg/m² dan obesitas jika IMT >30 kg/m² (WHO, 2015).

Obesitas merupakan komponen utama dari sindrom metabolik dan secara signifikan berhubungan dengan resistensi insulin. Pedoman yang dikeluarkan oleh *The National Cholesterol Program-Adult Treatment Panel* menunjukkan seseorang terdiagnosa sindrom metabolik jika menderita tiga atau lebih dari lima faktor risiko berikut (Codario, 2011):

- 1) Obesitas abdomen dengan lingkar pinggang > 102 cm (pria) dan > 88 cm (wanita);
- 2) Kadar trigliserida \geq 150 mg/dl;
- 3) Kadar HDL < 40 mg/dl (pria) dan 50 mg/dl (wanita);
- 4) Tekanan darah \geq 130/85 mmHg; dan
- 5) Kadar glukosa puasa \geq 100 mg/dl.

g. Kurangnya aktivitas fisik

Data Kemenkes (2016) menunjukkan bahwa lebih dari seperempat penduduk Indonesia kurang beraktifitas fisik. Saat berolahraga, otot menggunakan glukosa yang tersimpan dalam otot dan jika glukosa berkurang, otot mengisi kekosongan dengan

mengambil glukosa dari darah. Ini akan mengakibatkan menurunnya glukosa darah sehingga memperbesar pengendalian glukosa darah (Barnes, 2012).

h. Hipertensi

Terdapat pedoman hipertensi terbaru, dimana definisi hipertensi sebelumnya dinyatakan sebagai peningkatan tekanan darah arteri sistemik yang menetap pada tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg menjadi ≥ 130 mmHg pada tekanan darah sistolik atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg (AHA, 2017). Hipertensi memiliki risiko 4,166 kali lebih besar menderita DM tipe 2 dibandingkan dengan yang tidak mengalami hipertensi (Asmarani, 2016).

i. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan kondisi kadar lemak dalam darah tidak sesuai batas yang ditetapkan atau abnormal yang berhubungan dengan resistensi insulin. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (Ktotal), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL) (PERKENI, 2015).

j. Diet tidak sehat

Perilaku makan yang buruk bisa merusak kerja organ pankreas. Organ tersebut mempunyai sel beta yang berfungsi memproduksi hormon insulin. Insulin berperan membantu mengangkut glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai energi. Glukosa yang tidak dapat diserap oleh tubuh karena ketidakmampuan hormon insulin mengangkutnya, mengakibatkan terus bersemayam dalam aliran darah, sehingga kadar gula menjadi tinggi (Soegondo, 2009).

k. Konsumsi alkohol

Alkohol dapat menyebabkan perlemakan hati sehingga dapat merusak hati secara kronis, merusak lambung, merusak pankreas (Riskesdas, 2007). Alkohol akan meningkatkan kadar gula dalam darah karena alkohol akan mempengaruhi kinerja hormon insulin (Tjokropawiro, 2011).

I. Merokok

Pengaruh nikotin terhadap insulin di antaranya menyebabkan penurunan pelepasan insulin akibat aktivasi hormon katekolamin, pengaruh negatif pada kerja insulin, gangguan pada sel β pankreas dan perkembangan ke arah resistensi insulin (Ario, 2014).

m. Pekerjaan

Pekerjaan menggambarkan secara langsung keadaan kesehatan seseorang melalui lingkungan pekerjaan baik secara fisik dan psikologis (Rothman et al, 2008). Soewondo dan Pramono (2011) yang menunjukkan bahwa di Indonesia sebagian besar risiko DM ada pada ibu rumah tangga (27,3%) dan pengusaha atau penyedia jasa (20%). Studi Mongisidi (2014) menunjukkan kejadian DM lebih sering dialami pasien yang tidak bekerja dan menunjukan terdapat hubungan antara status pekerjaan dengan kejadian DM dengan tingkat risiko sebesar 1,544 kali.

n. Pendidikan

Pendidikan merupakan faktor yang paling sering dianalisis karena bisa menjadi pendekatan berbagai macam hal seperti pola pikir, kepandaian, luasnya pengetahuan dan kemajuan berpikir. Studi yang dilakukan Soewondo dan Pramono (2011) dan Mongisidi (2014) menunjukkan proporsi populasi yang mengalami DM di Indonesia sebagian besar ada pada orang dengan pendidikan sekolah menengah (26%).

o. Status Sosial Ekonomi

Beberapa studi dilakukan untuk membuktikan *Social Economic Status* (SES) berhubungan secara positif dengan kejadian DM. Makin tinggi status sosial ekonomi, risiko terkena DM semakin tinggi. Studi yang dilakukan Soewondo & Pramono (2011) serta Nainggolan dkk (2013) menunjukkan bahwa proporsi pasien DM pada status sosial ekonomi tinggi lebih tinggi dibanding sosial ekonomi rendah. Demikian pula studi yang dilakukan Mongisidi (2014) kejadian DM lebih banyak diderita pasien dengan pendapatan di atas UMR (Upah Minimum Regional).

7. Pemeriksaan Diabetes Melitus

Pemeriksaan diabetes melitus dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS), pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP), pemeriksaan glukosa darah 2 jam prandial (GD2PP), pemeriksaan HbA1c, pemeriksaan toleransi glukosa oral (TTGO) berupa tes yang utamanya dilakukan untuk skrining (pemeriksaan awal). Keluhan khas diabetes berupa poliuria, polidipsi, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya. Keluhan lain yang sering disampaikan adalah badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi dan pruritus vulvae (Lestari, Zulkarnain dan Sijid, 2021).

Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sebagai berikut :

- a. Glukosa darah puasa >126 mg/dl
- b. Glukosa darah 2 jam > 200 mg/dl
- c. Glukosa darah acak >200 mg/dl
- d. HbA1c >6,5%

Acuan ini berlaku di seluruh dunia, dan di Indonesia, Departemen Kesehatan RI juga menyarankan untuk mengacu pada ketentuan tersebut.

B. Magnesium

1. Pengertian Magnesium

Magnesium (Mg) merupakan mineral keempat yang paling umum dalam tubuh manusia, setelah kalsium, kalium dan natrium, serta merupakan kation intraseluler terbanyak kedua setelah kalium. Magnesium adalah mineral penting bagi kesehatan manusia, magnesium berperan penting dalam pengaturan homeostatis glukosa dan kerja insulin (Kostov, 2019). Magnesium sangat diperlukan untuk mempertahankan fungsi seluler normal, karena digunakan dalam sintesis RNA dan DNA, untuk pemeliharaan tingkat antioksidan dalam sel dan metabolisme energi. Magnesium bertindak sebagai counter ion untuk ATP dan asam nukleat yang kaya energi, mengatur transpor transmembran dan memiliki berbagai peran dalam fungsi dan struktur protein, asam nukleat dan mitokondria (Al Alawi, Majoni dan Falhammar, 2018).

Diagnosis klinis defisiensi magnesium tidak sederhana, karena gejala yang terkait dengan defisiensi magnesium tidak spesifik, dan umumnya dikacaukan oleh rendahnya konsumsi nutrisi lain. Tingkat penyerapan magnesium usus tergantung pada jumlah yang dikonsumsi dan status magnesium tubuh total; serapan usus seperti penyerapan aktif dan pasif (Razzaque, 2018).

Banyak makanan yang tumbuh secara alami mengandung magnesium, namun konsumsinya telah menurun secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir karena perubahan diet. Makanan tinggi magnesium termasuk biji-bijian, kacang-kacangan dan sayuran hijau (Saeed, Haj dan Qasim, 2018).

Fungsinya berkaitan dengan sintesis konstituen jaringan, pertumbuhan dan termogenesis, dan dengan aktivitas tyrosine kinase dalam metabolisme glukosa (Trisnawati, 2013). Pengaturan homeostatis Magnesium meningkat akibat aksi parathormon (PTH), kalsitonin, vitamin D, glukagon, hormon antidiuretik, aldosteron dan seksual steroid. Kekurangan Magnesium (Mg) intraseluler menyebabkan sensitivitas insulin terganggu pada sel-sel otot dan adiposity yang disebabkan karena adanya gangguan aktivitas tirosin kinase selama signaling insulin dan glukosa yang diinduksi sekresi insulin.

Magnesium berperan sebagai penyusun dan pengaktivasi banyak enzim, khususnya yang berperan dalam konversi senyawa fosfat yang memiliki energi tinggi dan sebagai stabilisator membran plasma, membrane intraseluler dan asam nukleat. Magnesium merupakan elemen penyangga kehidupan dikarenakan peranannya dalam metabolisme tubuh. Kandungan magnesium yang terdapat di dalam tubuh manusia yaitu 250 mg/kg. Jumlah kebutuhan magnesium harian berada dalam rentang 300-400 mg (Belitz, dkk., 2009). Kekurangan magnesium berat menyebabkan kurang nafsu makan, gangguan dalam pertumbuhan, gugup, kejang, gangguan sistem saraf pusat, halusinasi, koma, dan gagal jantung (Almatsier, 2009).

2. Hubungan Asupan Magnesium terhadap Diabetes Melitus

Berdasarkan penelitian *American Diabetes Association (ADA)* pada tahun 2017, bahwasannya asupan magnesium berbanding terbalik dengan risiko diabetes melitus tipe 2 dengan kata lain, semakin tinggi asupan magnesium, semakin rendah risiko terjadinya diabetes tipe 2 (Hruby *dkk.*, 2017).

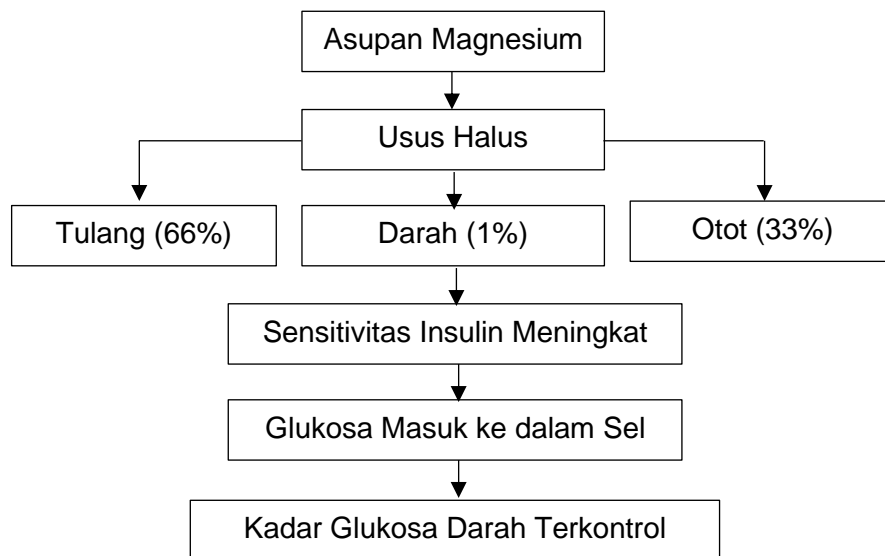
Studi klinis menunjukkan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hypomagnesemia telah mengurangi aktivitas sel β pankreas dan menyebabkan resistensi insulin. Magnesium (Mg) meningkatkan metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin serta berperan dalam homeostatis glukosa. Ginjal adalah bagian utama dalam pengaturan magnesium. Ekskresi magnesium akan mengalami penurunan mengikuti kurangnya asupan dari magnesium. Homeostasis magnesium akan terganggu apabila fungsi ginjal mengalami gangguan.

Keadaan lain yang memungkinkan berisiko mengalami hipomagnesemia adalah orang dengan gangguan gastrointestinal dengan malabsorpsi, orang dengan gangguan fungsi endokrin dan metabolisme seperti diabetes mellitus, hiperparatiroidisme, hipoparatiroidisme dan gangguan disfungsi ginjal lainnya (Geiger H, 2012). Kehilangan magnesium ke dalam urin dalam jumlah besar menyebabkan penurunan kadar magnesium darah. Tanpa magnesium, kelenjar pankreas tidak akan mampu menghasilkan cukup insulin, atau insulin yang disekresikan tidak efisien dalam mengawasi glukosa darah (Arisman, 2011). Magnesium sebagai kofaktor dari salah satu komponen sel beta yang bertindak sebagai reseptor insulin. Aktivasi tirosin kinase menghasilkan sinyal untuk translokasi GLUT4 (transporter glukosa dalam otot dan jaringan lainnya) ke dalam membran, dan memungkinkan sel untuk mengambil glukosa (Trisnawati, 2013).

Mekanisme di mana insulin memodifikasi magnesium intraselular adalah melalui aktivitas transport ion Na / H antiporters, kalsium-adenosine triphosphatases (Ca-ATPase), dan pompa ATPase-dependent. Mekanisme ini juga tergantung pada aktivasi tirosin kinase sebagai reseptor insulin. Barbagallo dan Dominguez (2007) telah meneliti hubungan antara tingkat magnesium intraselular basal dan responsivitas

sel terhadap insulin dan glukosa, dengan rendahnya konsentrasi magnesium intraselular basal, sel-sel menjadi kurang responsif terhadap insulin dan glukosa. Menurut Barbagallo dan Dominguez hiperglikemia yang menginduksi hipomagnesemia seluler, yang kemudian berkontribusi pada ketidakmampuan sel untuk merespon insulin.

Magnesium diserap di dalam usus halus terutama di jejunum dan ileum. Penyerapan magnesium dalam usus dimulai sekitar 1 jam setelah asupan oral dan meningkat setelah 2 – 2,5 jam. Diperkirakan membutuhkan waktu 6 jam untuk menyerap 80% asupan magnesium melalui oral (Bohn, 2003). Mekanisme asupan magnesium terhadap kadar glukosa darah disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme Asupan Magnesium terhadap Kadar Glukosa Darah

3. Bahan Makanan Tinggi Magnesium

Berdasarkan Tim Navari (2015) terdapat beberapa makanan yang kaya magnesium dan dapat dikonsumsi untuk memenuhi kebutuhan magnesium sehari-hari, seperti :

- a. Biji-bijian dan kacang-kacangan

Biji labu adalah sumber magnesium terbaik, begitu pula biji wijen. Sementara kacang-kacangan yang dianggap sumber magnesium terbaik adalah kacang mete dan kacang almond.

b. Polong-polongan

Dari keluarga polong-polongan, kacang kedelai dan kacang hitam merupakan sumber magnesium terbaik. Begitu pula kacang lima, yang mampu memenuhi kebutuhan magnesium 20 persen setiap hari dalam setiap porsinya.

c. Sayuran hijau dan gandum utuh

Bayam, terutama yang masih mentah dan segar adalah sumber magnesium yang bisa dikonsumsi setiap hari. Selain sayuran berdaun hijau, gandum utuh juga sama mengandung magnesium. Gandum bisa dinikmati dalam bentuk sereal atau oatmeal yang dimakan saat sarapan.

d. Ikan

Di antara jenis ikan yang lain, ikan salmon dan halibut adalah jenis ikan yang mengandung magnesium tertinggi.

e. Susu dan yoghurt rendah lemak

Susu dan yoghurt adalah sajian makanan yang kaya akan magnesium, dan menyehatkan terutama jika kandungan lemaknya yang cukup rendah.

Menurut Tabel Komposisi Bahan Makanan tahun 2017, bahan makanan yang mengandung sumber magnesium dalam 100 gram dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Daftar Bahan Makanan Mengandung Sumber Magnesium dalam 100 gram

Bahan Makanan	mg/ 100 g	Bahan Makanan	mg/ 100 g
Serealia			
Beras Merah	141	Jagung	32
Gandum	129		
Hewani			
Ikan Salmon	29	Ikan Halibut	30
Susu	11	Yoghurt	13
Nabati			
Kacang Mete	141	Kacang Almond	220
Kacang Kedelai	289	Kacang Tanah	168
Tahu	103	Tempe	70

Tabel dilanjutkan...

Lanjutan Tabel...

Sayuran			
Daun Katuk	151	Daun Pepaya	151
Bayam	62	Tauge	26
Buah-buahan			
Jeruk Manis	125	Pepaya	41
Pisang	36	Alpukat	29

Sumber: Kemenkes RI, 2018

4. Angka Kecukupan Gizi Magnesium

Angka kecukupan gizi magnesium perhari untuk orang Indonesia berdasarkan AKG Tahun 2019, dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Angka Kecukupan Gizi Magnesium

Kelompok Umur	Kebutuhan per hari (mg)
Bayi / Anak	
0 – 5 Bulan	30
6 – 11 Bulan	55
1 – 3 Tahun	65
4 – 6 Tahun	95
7 – 9 Tahun	135
Laki-laki	
10 – 12 Tahun	160
13 – 15 Tahun	225
16 – 18 Tahun	270
19 – 29 Tahun	360
30 – 49 Tahun	360
50 – 64 Tahun	360
65 – 80 Tahun	350
80+ Tahun	350
Perempuan	
10 – 12 Tahun	170
13 – 15 Tahun	220
16 – 18 Tahun	230
19 – 29 Tahun	330
30 – 49 Tahun	340
50 – 64 Tahun	340
65 – 80 Tahun	320
80+ Tahun	320

Sumber : Kemenkes RI, 2019

C. Zink

1. Pengertian Zink

Zink adalah salah satu jenis mineral yang diperlukan oleh tubuh untuk aktivitas metabolik 300 enzim, dan dianggap penting untuk pembelahan sel dan sintesis DNA serta protein. Enzim-enzim ini terlibat

dalam metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak. Zink juga penting untuk pertumbuhan jaringan, penyembuhan luka, pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan, fungsi sistem kekebalan tubuh, produksi prostaglandin, fungsi tiroid, dan pembekuan darah (Deshpande et al., 2013).

Zink terdapat di semua organ, jaringan, dan cairan tubuh. Total zink pada tubuh manusia dewasa sekitar 1,5-2,0 gram atau sekitar 0,003% dari total berat. Kebutuhan fisiologis zink pada pria dewasa adalah 1,4 mg/hari dan 1,0 mg/hari untuk wanita. Adanya perbedaan antara asupan dan penyerapan itu sangat penting, karena meskipun beberapa asupan zink diterima, tingkat inhibitor, misalnya serat dan phytates dalam makanan dapat menyebabkan jumlah zink yang diserap tidak cukup. Tingkat zink yang rendah atau kekurangan zink dalam tubuh menyebabkan defisiensi zink. Suplemen zink telah terbukti meningkatkan respon imun yang pada lansia yang sehat (Deshpande et al., 2013). Recommended Dietary Allowance (RDA) jumlah zink yang telah ditetapkan untuk anak laki-laki dan laki-laki usia 14 dan lebih tua, 11 mg/hari; wanita 19 tahun ke atas, 8 mg/hari; wanita hamil 14 hingga 18, 13 mg/hari; wanita hamil 19 dan lebih tua, 11 mg/hari; wanita menyusui 14 hingga 18, 14 mg/hari; wanita menyusui 19 dan lebih tua, 12 mg/hari. Tingkat toleransi atas untuk orang yang tidak menerima zink di bawah pengawasan medis, yaitu dewasa 19 tahun dan lebih tua (termasuk kehamilan dan menyusui), 40 mg/hari. Bentuk garam yang berbeda memberikan jumlah unsur zink yang berbeda. Zink sulfat mengandung 23% unsur zink; 220 mg zink sulfat mengandung 50 mg Zink. Zink glukonat mengandung 14,3% unsur zink; 10 mg zink glukonat mengandung 1,43 mg zink.

2. Hubungan Asupan Zink terhadap Diabetes Melitus

Zink memiliki peran antioksidan. Zink bertindak sebagai kofaktor untuk enzim dismutase superoksida, mengatur metabolisme glutathione dan ekspresi metallothionein, bersaing dengan besi dan tembaga di membran sel dan juga menghambat enzim nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase (NADPH-oxidase). Hal lain yang penting adalah dismutase superoksida, mengatur detoksifikasi oksigen reaktif dan

mengkatalisis dismutasi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen (Festa, 2008).

DM tipe 2 dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif. Meskipun zink tidak dapat mempengaruhi reaksi redoks secara langsung, ia memiliki beberapa fungsi antioksidan. Zink dapat menginduksi sintesis metallothionein dan glutathione. Aksi zink pada metabolisme glutathione mempengaruhi ekspresi enzim glutamat-sistein ligase yang terlibat dalam sintesis glutathione, yang langsung bertindak pada netralisasi radikal bebas dan secara tidak langsung sebagai kofaktor glutathione peroxidase (Oteiza, 2012).

Penelitian pada mencit DM menunjukkan bahwa suplementasi zink dapat meningkatkan aktivitas dismutase superoksida sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas enzim glutathione peroxidase serta penurunan konsentrasi malondialdehide dan nitrit oksida. Aktivitas sintase oksida nitrat di pankreas dan serum mencit ini juga menunjukkan tindakan protektif terhadap stres oksidatif yang ada pada DM tipe 2 (Zhou, 2007). Stres oksidatif yang ditemukan pada DM tipe 2 diperbaiki oleh aksi zink yang dapat mengurangi hiperglikemia kronis. Zink juga memfosforilasi reseptor insulin dengan meningkatkan transportasi glukosa ke dalam sel (Capdor, 2013). Sehingga pasien dengan konsentrasi serum mineral yang lebih tinggi dapat meningkatkan sensitivitas insulin mereka (Vashum dkk., 2014). Namun, mekanisme zink dalam menurunkan kadar glukosa darah pada hiperglikemia masih belum bisa ditentukan secara pasti (Syafudin Zhuhdi, 2017).

3. Bahan Makanan Tinggi Zink

Sumber zink terdapat pada berbagai jenis bahan pangan. Tiram mengandung zink dalam jumlah terbesar per takaran sajinnya. Namun dalam kehidupan sehari-hari, daging dan unggas memenuhi mayoritas kebutuhan zink karena lebih sering dikonsumsi. Sumber zink lain yang dapat dikonsumsi antara lain biji-bijian, kacang-kacangan, makanan laut, gandum, dan produk susu (Andriani, M. dan Bambang W., 2014).

Menurut Tabel Komposisi Bahan Makanan Tahun 2017, bahan makanan yang mengandung sumber zink dalam 100 gram dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Daftar Bahan Makanan Mengandung Sumber Zink dalam 100 gram

Bahan Makanan	mg/ 100 g	Bahan Makanan	mg/ 100 g
Serealia dan Umbi			
Gandum	4,5	Jagung	0,9
Nasi	0,6	Kentang	0,3
Hewani			
Daging Sapi	6,4	Ikan Sarden	2
Daging Ayam	0,6	Ikan Mujahir	0,2
Telur Ayam	1	Ikan Gabus	0,4
Udang	1,3	Ikan Sepat	0,6
Susu	0,3	Keju	3,1
Nabati			
Tahu	0,8	Kacang Merah	42
Tempe	2,5	Kacang Mete	4,1
Sayuran			
Daun Katuk	1,3	Daun Singkong	2
Jamur Tiram	0,8	Labu Kuning	1,5

Sumber: Kemenkes RI, 2018

4. Angka Kecukupan Zink

Angka kecukupan gizi zink perhari untuk orang Indonesia berdasarkan AKG Tahun 2019, dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Angka Kecukupan Gizi Zink

Kelompok Umur	Kebutuhan per hari (mg)
Bayi / Anak	
0 – 5 Bulan	1,1
6 – 11 Bulan	3
1 – 3 Tahun	3
4 – 6 Tahun	5
7 – 9 Tahun	5
Laki-laki	
10 – 12 Tahun	8
13 – 15 Tahun	11
16 – 18 Tahun	11
19 – 29 Tahun	11
30 – 49 Tahun	11
50 – 64 Tahun	11
65 – 80 Tahun	11
80+ Tahun	11

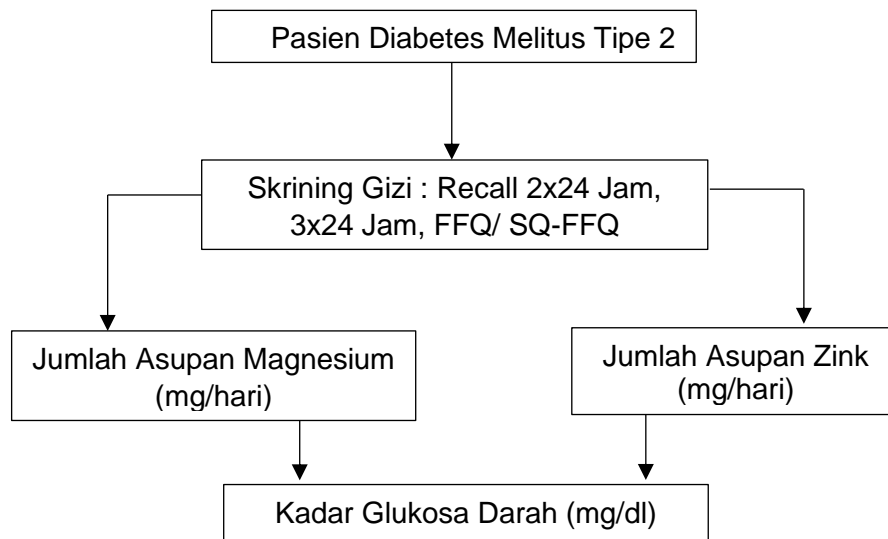
Tabel dilanjutkan...

Lanjutan Tabel...

Kelompok Umur	Kebutuhan per hari (mg)
Perempuan	
10 – 12 Tahun	8
13 – 15 Tahun	9
16 – 18 Tahun	9
19 – 29 Tahun	8
30 – 49 Tahun	8
50 – 64 Tahun	8
65 – 80 Tahun	8
80+ Tahun	8
Hamil (+an)	
Trimester 1	+2
Trimester 2	+4
Trimester 3	+4
Menyusui (+an)	
6 Bulan Pertama	+140
6 Bulan Kedua	+140

Sumber : Kemenkes RI, 2019

D. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka konsep diatas, diketahui jika terdapat 2 faktor yang mempengaruhi kadar glukosa yaitu jumlah asupan magnesium dan jumlah asupan zink. Sumber makanan tinggi magnesium termasuk biji-bijian, kacang-kacangan dan sayuran hijau (Saeed, Haj dan Qasim, 2018). Sumber zink terdapat pada berbagai jenis bahan pangan. Tiram mengandung zink dalam jumlah terbesar per takaran sajinnya. Namun dalam kehidupan sehari-hari,

daging dan unggas memenuhi mayoritas kebutuhan zink karena lebih sering dikonsumsi. Sumber zink lain yang dapat dikonsumsi antara lain biji-bijian, kacang-kacangan, makanan laut, gandum, dan produk susu (Andriani, M. dan Bambang W., 2014). Skrining gizi dengan menggunakan formulir *Recall 24 Jam*, *Food Frequency Questionnaire* (FFQ) atau *Semi Quantitative – Food Frequency Questionnaire* (SQ-FFQ) merupakan instrumen yang digunakan untuk mengetahui jumlah asupan magnesium maupun asupan zink dalam waktu tertentu. Dalam menentukan adanya hubungan atau tidak antara variabel bebas dan terikat yaitu dengan menyamakan seluruh responden penelitian yaitu Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

E. Definisi Operasional Variabel

Tabel 5. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur dan Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Asupan Magnesium	Jumlah atau total asupan Magnesium yang diperoleh dari makanan dan minuman yang dikonsumsi	Wawancara dengan formulir <i>Food Recall 24 jam</i> dan SQ-FFQ/FFQ	Perempuan usia 19-64 Tahun Baik = 330-340 mg Buruk = <330 mg	Ordinal
Asupan Zink	Jumlah atau total asupan Zink yang diperoleh dari makanan dan minuman yang dikonsumsi	Wawancara dengan formulir <i>Food Recall 24 jam</i> dan SQ-FFQ/FFQ	Perempuan usia 19-64 Tahun Baik = 8 mg Buruk = <8 mg	Ordinal
Kadar Glukosa Darah	Glukosa darah adalah produk akhir dan merupakan sumber energi utama organisme hidup dan kegunaannya dikontrol oleh insulin, serta tidak melebihi batas normal	<i>Glukometer Easy Touch</i> , pengukuran dengan tusukan melalui vena, dan pengambilan data melalui rekam medis pasien	Menurut Kemenkes RI tahun 2020 Kategori Normal = <126 mg/dL Kategori Lebih = ≥126 mg/dL	Ordinal