

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Munculnya gejala utama yang khas, yakni urin yang berasa manis dalam Diabetes Melitus merupakan kondisi kronis yang dikarakteristikan hiperglikemia dengan jumlah besar (poliuria). Istilah “diabetes” berasal dari Bahasa Yunani “siphon”, dimana ketika tubuh menjadi suatu saluran untuk mengalirkan atau mengalihkan cairan yang berlebihan, dan “mellitus” dari Bahasa Latin yang berarti manis atau madu (Bilous, 2014).

Diabetes Melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, dihubungkan dengan abnormalitas pada karbohidrat, lemak dan metabolisme protein karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Keadaan hiperglikemia kronis dari diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Dipiro *et al.*, 2015).

American Diabetes Association (ADA) (2016) menyatakan bahwa diabetes melitus adalah penyakit kronik yang kompleks yang memerlukan pengobatan terus-menerus dengan menurunkan berbagai faktor resiko untuk mengontrol gula darah penderita.

Menurut Arisman (2010), DM adalah penyakit metabolik yang ditetapkan oleh interaksi berbagai faktor genetik, imunologik, lingkungan dan gaya hidup. Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia, suatu kondisi yang terjalin erat dengan kerusakan pembuluh darah besar

(makrovaskuler) maupun kecil (mikrovaskuler) yang berakhir sebagai suatu kegagalan, kerusakan atau gangguan fungsi organ.

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes melitus ditemukan di setiap populasi di dunia dan di semua wilayah. Selama beberapa dekade terakhir, prevalensi diabetes meningkat lebih cepat di negara berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan negara dengan penghasilan tinggi. Pada tahun 2014, 8.5% orang dewasa (≥ 18 tahun) menderita diabetes. Glukosa darah tinggi menyebabkan hampir 4 juta kematian setiap tahun (WHO, 2019). Saat ini, jumlah penderita DM di Amerika Serikat mencapai 23.6 juta jiwa (7.8% dari seluruh populasi). Perubahan demografi penting terkait peningkatan prevalensi kasus diabetes di seluruh dunia adalah tingginya proporsi lansia (> 65 tahun) (Bilous, 2014).

International Diabetes Federation (IDF) tahun 2019 memperkirakan bahwa pada tahun 2045 mendatang jumlah penyandang DM akan mencapai 700 juta orang di dunia. Diabetes melitus tipe 2 adalah yang paling umum terjadi dengan prevalensi global yang terus meningkat, yaitu sekitar 90% dari semua tipe diabetes. Di Wilayah Asia Tenggara, 57% orang dewasa usia 20-79 tahun dengan diabetes tidak terdiagnosis. Indonesia menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita DM terbanyak yaitu sebesar 10.7 juta orang.

2.1.3 Etiologi

Kombiasi antara faktor genetik, faktor lingkungan, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan penyebab diabetes melitus tipe 2. Faktor lingkungan yang berpengaruh seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, stres, dan bertambahnya umur (Kaku, 2010). Faktor risiko juga berpengaruh terhadap terjadinya diabetes melitus tipe 2.

Beberapa faktor risiko diabetes melitus tipe 2 antara lain berusia ≥ 40 tahun, memiliki riwayat prediabetes (A1c 6.0%-6.4%), memiliki riwayat penyakit vaskuler, timbulnya kerusakan organ karena adanya

komplikasi, penggunaan obat seperti glukokortikoid, dan dipicu oleh penyakit seperti HIV serta populasi yang berisiko tinggi terkena diabetes melitus seperti penduduk Aborigin, Afrika, dan Asia (Ekoe *et al.*, 2013).

2.1.4 Klasifikasi

Berdasarkan etiologinya, *American Diabetes Association* (ADA) membagi diabetes melitus dalam 4 jenis, yaitu:

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Melitus Tipe 1 disebut juga sebagai *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). Diabetes melitus tipe ini disebabkan karena adanya kerusakan sel β -pankreas sehingga terjadi kekurangan sekresi insulin secara mutlak. Penyebab kerusakan sel β -pankreas antara lain karena autoimun dan idiopatik.

2. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe ini disebut sebagai *Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), ditandai adanya resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita diabetes melitus tipe 2.

3. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes tipe ini memiliki penyebab yang bervariasi dan relatif tidak umum, terutama bentuk diabetes atau diabetes yang ditentukan secara genetik terkait dengan penyakit lain atau penggunaan obat. Beberapa penyebab terjadinya diabetes melitus tipe lain dapat dilihat pada Tabel 2.1.

4. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita diabetes melitus tipe 2 yang

menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (Ndraha, 2014).

Tabel 2. 1 Klasifikasi etiologis Diabetes Melitus

Klasifikasi Etiologis DM	
Tipe 1	Dekstruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. • Autoimun • Idiopatik.
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Tipe Lain	• Defek genetik fungsi sel beta • Defek genetik kerja insulin • Penyakit eksokrin pankreas • Endokrinopati • Karena obat atau zat kimia • Infeksi • Sebab imunologi yang jarang • Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM.
Diabetes Melitus Gestasional (PERKENI, 2015)	

2.1.5 Patofisiologi

Diabetes melitus merupakan penyakit dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena insulin tidak dapat bekerja secara optimal, jumlah insulin yang tidak memenuhi kebutuhan atau keduanya. Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena 3 hal yaitu pertama karena kerusakan pada sel-sel β -pankreas karena pengaruh dari luar seperti zat kimia, virus dan bakteri. Penyebab yang kedua adalah penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan yang ketiga karena kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Fatimah, 2015). Resistensi insulin dan defisiensi insulin merupakan penyebab utama DM tipe 2. Terjadinya lipolisis dan peningkatan glukosa hepatic merupakan karakteristik dari resistensi insulin (Dipiro *et al.*, 2015).

Insulin yang disekresi oleh sel β -pankreas berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dalam tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menstimulasi sel β -pankreas untuk mengsekresi insulin (Hanum, 2013). Sel β -pankreas yang tidak berfungsi secara optimal sehingga

berakibat pada kurangnya sekresi insulin menjadi penyebab kadar glukosa darah tinggi. Penyebab dari kerusakan sel β -pankreas sangat banyak seperti contoh penyakit autoimun dan idiopati (NIDDK, 2014).

Gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin disebut dengan resistensi insulin. Keadaan ini dapat disebabkan oleh gangguan reseptor, pre reseptor dan post reseptor sehingga dibutuhkan insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Sensitivitas insulin untuk menurunkan glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak serta menekan produksi glukosa oleh hati menurun. Penurunan sensitivitas tersebut juga menyebabkan resistensi insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Prabawati, 2012).

Kadar glukosa darah yang tinggi selanjutnya berakibat pada proses filtrasi yang melebihi transpor maksimum. Keadaan ini mengakibatkan glukosa dalam darah masuk ke dalam urin (glukosuria) sehingga terjadi diuresis osmotik yang ditandai dengan pengeluaran urin yang berlebihan (poliuria). Banyaknya cairan yang keluar menimbulkan sensasi rasa haus (polidipsia). Glukosa yang hilang melalui urin dan resistensi insulin menyebabkan kurangnya glukosa yang akan diubah menjadi energi sehingga menimbulkan rasa lapar yang meningkat (polifagia) sebagai kompensasi terhadap kebutuhan energi. Penderita akan merasa mudah lelah dan mengantuk jika tidak ada kompensasi terhadap kebutuhan energi tersebut (Hanum, 2013).

2.1.6 Gejala

Diabetes melitus memiliki berbagai gejala pada penderita, gejala tersebut sangat bervariasi antara penderita satu dengan penderita yang lain bahkan ada penderita diabetes yang tidak menunjukkan gejala yang khas sampai saat tertentu. Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi akut dan kronik:

1. Gejala akut merupakan gejala awal yang dialami pasien DM, seperti terjadi peningkatan jumlah urin (poliuria), peningkatan rasa lapar/banyak makan (poliphagia), peningkatan rasa haus (polidipsi), dan terjadi kenaikan berat badan. Bila gejala tidak segera ditangani maka akan timbul gejala lain seperti mudah lelah, mulai berkurangnya nafsu makan dan terjadi penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya (5-10 kg dalam 2-4 minggu) (Fatimah, 2015).
2. Gejala kronik merupakan gejala yang sering dirasakan oleh pasien DM, seperti sering merasa kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal di kulit saat berjalan, kram, mudah lelah, mudah mengantuk, penglihatan kabur, kemampuan seksual pada pria menurun (disfungsi ereksi), pruritus vulva pada wanita serta pada ibu hamil sering mengalami keguguran, kematian janin dalam kandungan atau dengan berat badan lahir lebih dari 4 kg (Fatimah, 2015).

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan kadar glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan kadar glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan darah kapiler dengan glucometer (PERKENI, 2015). *World Health Organization* (WHO) dan *American Diabetes Association* (ADA) menetapkan bahwa diabetes diindikasikan bila nilai glukosa plasma puasa (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) lebih atau sama dengan 7 mmol/L (Tabel 2.2).

Tabel 2. 2 Penggolongan diabetes dan intoleransi glukosa darah 2 jam dari WHO dan glukosa darah puasa dari ADA

	Sampel Darah (mg/dL)		
	Plasma	Kapiler	Total
Glukosa darah puasa (mmol/L)			
Normal	<6.1	<5.6	<5.6
Gangguan glikemia puasa	6.1–6.9	5.6–6.0	5.6–6.0
Diabetes	≥7.0	≥6.1	≥6.1
Glukosa darah 2 jam			
Normal	<7.8	<7.8	<6.7
Gangguan toleransi glukosa	7.8–11.0	7.8–11.0	6.9–9.9
Diabetes	≥11.1	≥11.1	≥10.0

Sumber: Sofianingrum, 2019

Kadar glukosa darah adalah kadar gula yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Kadar gula darah tersebut merupakan sumber energi utama bagi sel tubuh di otot dan jaringan. Tanda seseorang mengalami DM apabila kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (Rachmawati, 2015).

Kriteria pasien terdiagnosis DM (Dipiro *et al.*, 2015), meliputi:

1. HbA1c $\geq 6.5\%$. Pengujian dilakukan di laboratorium dengan metode NGSP dan dengan standar DCCT assay (Umpierrez *et al.*, 2014).
2. Gula Darah Puasa (*fasting plasma glucose*) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). *Fasting* didefinisikan sebagai tidak adanya pemasukan kalori sedikitnya 8 jam (Umpierrez *et al.*, 2014).
3. Gula Darah Sewaktu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/dL). Pemeriksaan gula darah sewaktu (plasma acak) adalah pemeriksaan gula darah yang dilakukan setiap waktu, tanpa ada syarat puasa dan makan. Pemeriksaan ini dapat dilakukan secara mandiri, dilakukan sebanyak 4 kali sehari pada saat sebelum makan dan sebelum tidur. Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu tidak menggambarkan pengendalian DM jangka panjang (pengendalian gula darah selama kurang lebih 3 bulan). Normalnya hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu berkisar antara 80-144 mg/dL. Pemeriksaan gula darah sewaktu dilakukan untuk mengatasi permasalahan yang mungkin timbul akibat perubahan kadar gula secara mendadak (Rachmawati, 2015).
4. Gula Darah 2 jam (2-h *plasma glucose*) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/dL). Selama OGTT, menggunakan glukosa yang mengandung 75 gram glukosa anhidrat yang terlarut dalam air (Umpierrez *et al.*, 2014).

FPG dan 2-h PG dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes. Kesesuaian antara FPG dan 2-h PG tidak selalu sesuai, sama halnya

antara HbA1c dan tes glukosa. Sejumlah penelitian telah mengungkapkan bahwa, dibandingkan dengan FPG dan HbA1c, nilai 2-h PG mendiagnosis lebih banyak penderita diabetes (Cefalu *et al.*, 2017).

2.1.8 Hasil Terapi yang Diinginkan

Tujuan terapi pada DM yaitu mengurangi simtom hiperglisemia, mengurangi onset dan perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, mengurangi mortalitas, dan meningkatkan kualitas hidup (Dipiro *et al.*, 2015). Level glukosa plasma darah lengkap serta hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) yang diinginkan pada Tabel 2.3.

Tabel 2. 3 Level glukosa plasma darah lengkap serta hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) yang diinginkan

Indeks Biokimia	ADA	ACE dan AACE
Hemoglobin A1c	<7% ^a (<0.07)	≤6.5% (≤0.065)
Glukosa darah preprandial	70–130 mg/dL (3.9–7.2 mmol/L)	<110 mg/dL (6.1 mmol/L)
Glukosa darah postprandial	<180 mg/dL ^b (<10 mmol/L)	<140 mg/dL (<7.8 mmol/L)

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ACE, American College of Endocrinology; ADA, American Diabetes Association, DCCT, Diabetes Control and Complications Trial.

^aDirujuk pada kisaran nondiabetes 4-6% menggunakan uji berbasis DCCT. Tujuan glikemik yang lebih ketat (yaitu, A1C normal, <6%) diharapkan dapat mengurangi komplikasi dengan meningkatnya risiko hipoglikemia (terutama pada mereka yang menderita diabetes tipe 1).

^bPengukuran glukosa postprandial harus dilakukan 1-2 jam setelah dimulainya makan, umumnya waktu tingkat puncak pada pasien dengan diabetes.

(Dipiro *et al.*, 2015)

2.1.9 Penatalaksanaan

Adapun tujuan akhir penatalaksanaan diabetes adalah untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik untuk mencapai 2 target utama, yaitu menjaga kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes (DEPKES RI, 2005).

2.1.9.1 Terapi Non Farmakologi

1. Terapi Nutrisi dan Pengaturan Diet

Terapi nutrisi medis dianjurkan untuk semua pasien. Untuk tipe 1 DM, fokusnya adalah pada fisiologis yang mengatur pemberian insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Merencanakan makan dengan jumlah karbohidrat yang moderat dan rendah lemak jenuh, dengan fokus pada makanan seimbang. Pasien

dengan DM tipe 2 sering membutuhkan keseimbangan kalori untuk meningkatkan berat badan (Dipiro *et al.*, 2015). Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, lemak dan protein sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut (DEPKES RI, 2005):

- a. Karbohidrat : 60-70%
- b. Protein : 10-15%
- c. Lemak : 20-25%

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal (DEPKES RI, 2005).

2. Olahraga

Berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Prinsipnya, tidak perlu olahraga berat, olahraga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan. Disarankan olahraga yang bersifat CRIPE (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training*). Beberapa contoh olahraga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (DEPKES RI, 2005). Selain itu latihan aerobik dapat mengurangi faktor risiko kardiovaskular, membantu untuk penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kesehatan (Dipiro *et al.*, 2015).

2.1.9.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada pasien diabetes melitus diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya

hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat antidiabetik oral dan bentuk suntikan (Decroli, 2019). Dalam penelitian ini yang akan dianalisis efektivitasnya adalah obat antidiabetik oral kombinasi.

2.2 Antidiabetik Oral

Obat-obat antidiabetik oral utamanya ditujukan untuk membantu penanganan pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Farmakoterapi antidiabetik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien. Pemilihan dan penentuan rejimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes melitus tipe 2 (tingkat glikemik) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (DEPKES RI, 2005).

2.2.1 Obat Antidiabetik Tunggal

Terapi tunggal yaitu dengan memberikan hanya satu jenis obat saja. Intervensi farmakologi ditambahkan jika sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makanan dan latihan jasmani. Dalam pengobatan ada 2 macam obat yang diberikan yaitu pemberian secara oral atau disebut juga obat Antidiabetik Oral (ADO) dan pemberian secara injeksi yaitu insulin (Decroli, 2019).

2.2.2 Obat Antidiabetik Kombinasi

Terapi kombinasi yaitu dengan memberikan kombinasi dua atau tiga kelompok ADO jika dengan ADO tunggal sasaran kadar glukosa darah belum tercapai. Dapat juga menggunakan kombinasi ADO dengan insulin apabila ada kegagalan pemakaian ADO baik tunggal ataupun kombinasi (Decroli, 2019). Terapi dengan ADO kombinasi (secara terpisah ataupun *fixed-combination* dalam bentuk tablet tunggal), harus dipilih dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja berbeda. Bila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai, dapat pula diberikan kombinasi tiga ADO dari kelompok berbeda atau

kombinasi ADO dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis di mana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dengan kombinasi tiga ADO dapat menjadi pilihan (PERKENI, 2011). Pada keadaan tertentu diperlukan terapi kombinasi dari beberapa ADO. Kombinasi yang umum adalah antara golongan sulfonilurea dengan biguanida. Sulfonilurea akan mengawali dengan merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk senyawa biguanida bekerja efektif. Kedua golongan obat hipoglikemik oral ini memiliki efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, sehingga kombinasi keduanya mempunyai efek saling menunjang. Pengalaman menunjukkan bahwa kombinasi kedua golongan ini dapat efektif pada banyak penderita diabetes yang sebelumnya tidak bermanfaat bila digunakan secara monoterapi (sendiri-sendiri) (DEPKES RI, 2005).

2.2.3 Obat-Obat Antidiabetik Oral

Obat antidiabetik oral adalah senyawa kimia yang dapat menurunkan kadar gula darah dan diberikan secara oral (Siswandono, 2008). Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan (PERKENI, 2015):

a. Pemacu Sekresi Insulin (*insulin secretagogue*)

1. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel β -pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Harus berhati-hati untuk penggunaan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal). Contoh obat dalam golongan ini yaitu Glibenklamid dan Glimepiride.

2. Glinide

Cara kerja obat golongan glinid sama dengan sulfonilurea, yaitu dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan

disekresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia postprandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

1. Metformin

Efek utama metformin yaitu mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1.73 m²). Obat ini tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti: GFR <30 mL/menit/1.73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misal penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung [NYHA FC III-IV]). Efek samping yang mungkin yaitu gangguan saluran pencernaan seperti gejala dispepsia.

2. Tiazolidindione (TZD)

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

c. Penghambat Absorpsi Glukosa di Saluran Pencernaan

Penghambat α -Glukosidase

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah

sesudah makan. Tidak digunakan pada keadaan: $GFR \leq 30$ ml/min/1.73 m², gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi yaitu *blooting* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Untuk mengurangi efek samping pada awal pemberian diberikan dengan dosis kecil. Obat dengan golongan ini adalah Acarbose.

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

Obat yang termasuk dalam golongan penghambat DPP-IV bekerja dengan menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat dalam golongan ini yaitu Sitagliptin dan Linagliptin.

e. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

Obat golongan ini merupakan obat antidiabetik oral jenis baru yang cara kerjanya menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk dalam golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin.

Tabel 2. 4 Profil obat antihiperглиkemia oral yang tersedia di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	1.0–2.0%
Glinide	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	0.5–1.5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1.0–2.0%
Penghambat α -Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0.5–0.8%
Tiazolidindione	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0.5–1.4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0.5–0.8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0.8–1.0%

(PERKENI, 2015)

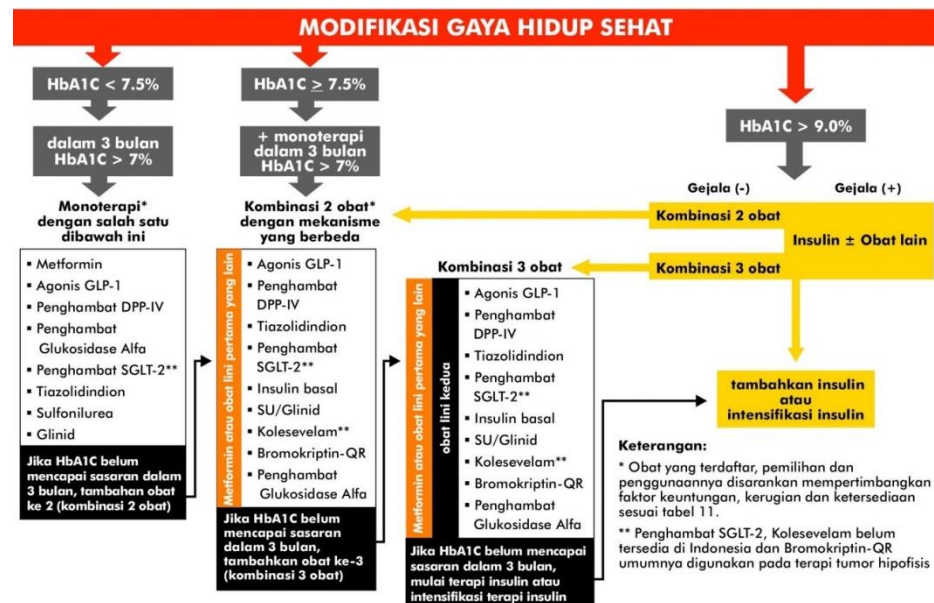
Tabel 2. 5 Obat antidiabetik oral

Tabel 2.3 Obat anti-diabetes oral							
Golongan	Generik	Nama Dagang	Mg/Tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek/Hari	Waktu
Sulfonilurea	Glibenklamid	Condiabet	5	2.5-20	12-24	1-2	Sebelum makan
		Glidanil	5				
		Harmida	2.5-5				
		Renabetic	5				
		Daonil	5				
		Gluconic	5				
		Padonil	5				
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1	
		Diamicron MR	30-60	30-120	24	1	
	Gliclazide	Diamicron	80	40-320	10-20	1-2	
		Glucored					
		Linodiab					
		Pedab					
		Glikamel					
		Glukolos					
		Meltika					
		Glicab					
	Gliquidone	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3	
		Actaryl	1-2-3-4	1-8	24	1	
	Amaryl						
	Diaglime						
	Gluvas						
	Metrix						
	Glimepiride	Pimaryl	2-3				
		Simryl	1-2-3				
		Versibet	1-2-3-4				
		Amadiab	2				
Anpiride		1-2					
Glimetic							
Mapryl							

		Paride					
		Relide	2-4				
		Velacom 2/ Velacom 3	2-3				
Glinide	Rapaglinide	Dexanorm	0.5-1-2	1-16	4	2-4	
	Nateglinide	Starlix	60-120	180-360	4	3	
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Actos	15-30				
		Gliabetes	30				
		Prabetic		15-45	24	1	Tidak bergantung jadwal makan
		Deculin	15-30				
		Pionix					
Penghambat α - Glukosidase	Acarbose	Acrios					
		Glucose					
		Eclid	50-100	100-300		3	Bersama suapan pertama
		Glucobay					
Biguanide	Metformin	Adecco	500				
		Efomet					
		Formell	500-850				
		Gludepatic	500				
		Gradiab	500-850				
		Metphar					
		Zendiab	500				
		Diafac					
		Forbetes	500-850	500-3000	6-8	1-3	Bersama/ sesudah makan
		Glucophage	500-850-1000				
		Glucotika					
		Glufor					
		Glnor	500-850				
		Heskopaq					
		Nevox					
		Glumin	500				
	Metformin XR	Glucophage XR					
		Glumin XR	500-750	500-2000	24	1-2	

		Glunor XR	500							
		Nevox XR								
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan			
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100						
	Saxagliptin	Onglyza	5	5	24	1				
	Linagliptin	Trajenta								
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	Forxiga	5-10	5-10	24	1	Tidak bergantung jadwal makan			
Obat Kombinasi Tetap	Glibenclamide + Metformin	Glucovance	1.25/250 2.5/500 5/500	Mengatur dosis maksimum masing-masing komponen	12-24	1-2	Bersama/ sesudah makan			
	Glimepiride + Metformin	Amaryl M	1/250 2/500							
	Pioglitazone + Metformin	Pionix-M	15/500 15/850		18-24					
	Sitagliptin + Metformin	Janumet	50/500 50/850 50/1000					2		
	Vildagliptin + Metformin	Galvusmet	50/500 50/850 50/1000		12-24					
	Saxagliptin + Metformin	Kombiglyze XR	5/500					1		
	Linagliptin + Metformin	Trajenta Duo	2.5/500 2.5/850 2.5/1000					2		

(PERKENI, 2015)



(PERKENI, 2015)

Gambar 2. 1 Alogaritma pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia

2.3 Rumah Sakit

Berdasarkan Undang-Undang Tahun 2009 dan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016, rumah sakit merupakan institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat.

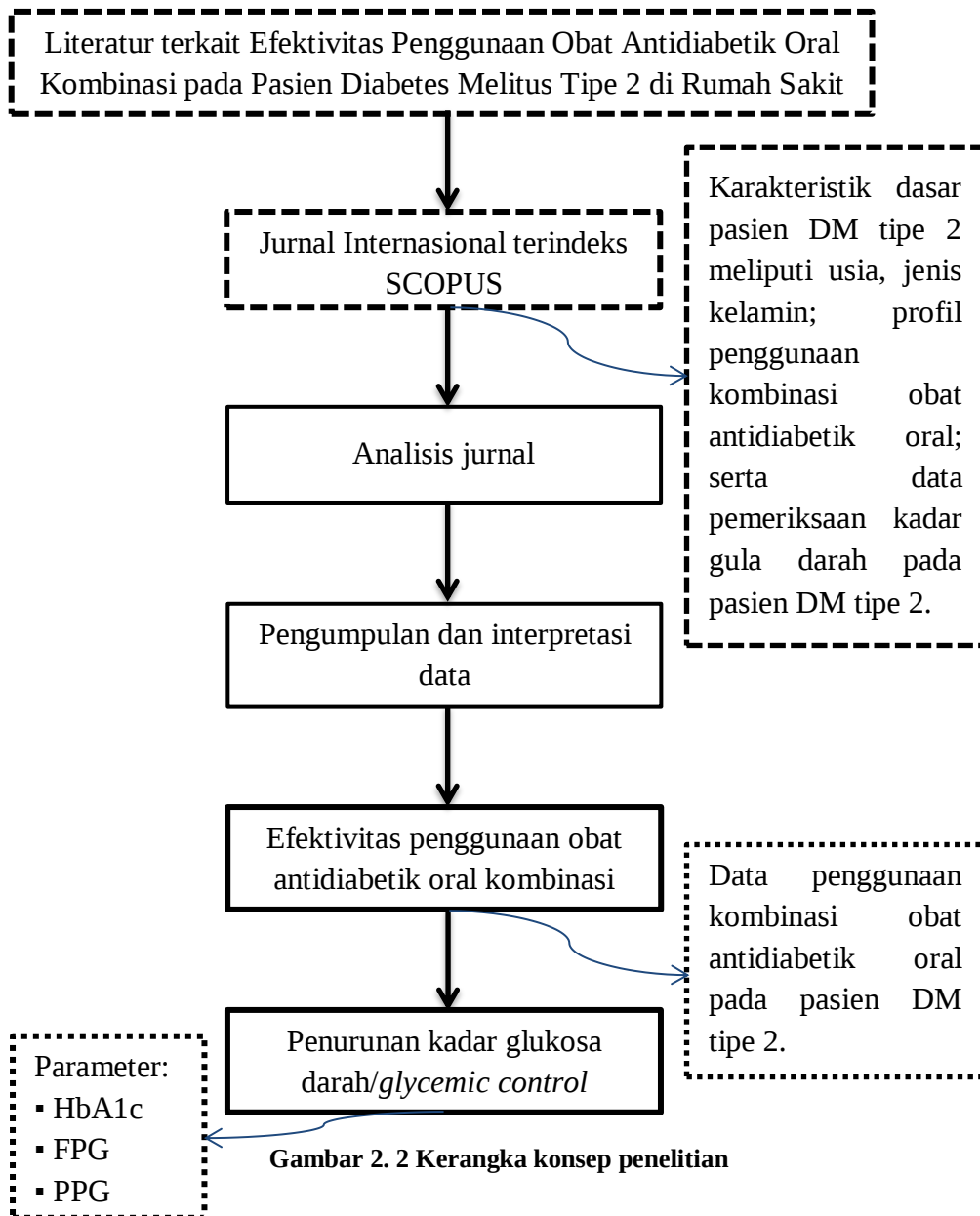
Menurut Undang-Undang Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit, pada pasal 4 disebutkan bahwa rumah sakit mempunyai tugas memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Adapun fungsi dari rumah sakit disebutkan pada pasal 5 adalah sebagai berikut:

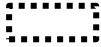
- Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit.
- Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis.
- Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan.

- d. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

2.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan model konseptual bertautan dengan bagaimana peneliti menyusun teori atau menghubungkan secara logis beberapa faktor yang dianggap penting untuk masalah (Notoadmodjo, 2010).



Keterangan:  = Variabel bebas
 = Variabel terikat
 = Variabel pengamatan