

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Drug Related Problems (DRPs)*

Dalam pemberian obat dapat terjadi kemungkinan terkait masalah obatnya (*Drug Related Problems*). *Drug Related Problems (DRPs)* merupakan suatu kondisi peristiwa yang tidak diinginkan, diduga melibatkan atau secara nyata melibatkan terapi obat, dan terbukti mengganggu pencapaian hasil terapi yang diinginkan. Tujuan mengidentifikasi DRPs adalah membantu pasien mencapai hasil terapi yang terbaik (Adusumilli and Adepu, 2014). Kejadian DRPs yang berpotensi terjadi maupun telah terjadi membuat farmasi seharusnya melakukan pencegahan dan dapat memecahkan serta mengendalikan masalah tersebut.

Terdapat beberapa klasifikasi DRPs sebagai berikut (Cipolle dalam Adusumilli and Adepu, 2014):

2.1.1 Butuh tambahan obat (*need for additional therapy*)

Penderita diabetes melitus dapat mengalami komplikasi yang tidak diharapkan, karenanya perlu dicermati ada indikasi penyakit yang tidak diobati. Adanya indikasi penyakit yang tidak terawat dapat disebabkan oleh:

- a. Penderita mengalami gangguan medis baru yang memerlukan terapi obat.
- b. Penderita memiliki penyakit kronis yang lain dan memerlukan keberlanjutan terapi obat.
- c. Penderita mengalami gangguan medis yang memerlukan kombinasi terapi agar menjaga efek potensial obat.

- d. Penderita memiliki potensi resiko gangguan penyakit baru yang dapat dicegah dengan penggunaan terapi obat profilaktik, atau premedikasi (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.2 Obat tanpa indikasi (*unnecessary therapy*)

Pemberian obat tanpa indikasi dapat merugikan penderita secara materi dan dapat merugikan penderita yang memiliki potensi efek yang tidak diinginkan. Pemberian obat tanpa indikasi dapat disebabkan oleh:

- a. Penderita menggunakan obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit.
- b. Penyakit terkait dengan penyalahgunaan obat, alkohol, atau merokok.
- c. Kondisi medis yang lebih baik ditangani dengan terapi non farmakologi.
- d. Penderita memperoleh polifarmasi padahal kondisinya cukup dengan terapi tunggal.
- e. Penderita memperoleh terapi obat untuk mengatasi efek yang tidak dikehendaki yang disebabkan obat lain yang dapat diganti obat yang lebih sedikit efek sampingnya (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.3 Salah obat (*wrong drug*)

Salah obat adalah kondisi dimana obat untuk mengobati kondisi penderita tidak efektif. Lalu pasien yang alergi terhadap obat yang digunakan sebagai terapi, atau obat dengan kontraindikasi terhadap keadaan pasien. Contohnya, jika obat tersebut adalah obat yang efektif terhadap keadaan pasien tetapi ada obat efektif lainnya yang memiliki harga lebih murah, dalam hal ini dapat dikatakan salah obat. Kemudian, apabila penderita menerima obat kombinasi tetapi ada obat dengan efektivitas sama tetapi dalam sediaan tunggal, maka dapat dikatakan salah obat (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Penggunaan obat yang tidak tepat dapat membuat terapi tidak tercapai sehingga berdampak merugikan. Pemilihan obat tidak tepat disebabkan oleh:

- a. Kontraindikasi obat, misalnya penggunaan obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea harus hati-hati atau dihindari penderita lanjut usia, kondisi kehamilan, gangguan fungsi hati dan ginjal yang parah.
- b. Obat efektif tetapi bukan yang paling aman.
- c. Resistensi terhadap obat yang diberikan.
- d. Penderita menolak terapi obat, misalnya pemberian bentuk sediaan tablet tidak bisa digunakan untuk kondisi pasien yang pingsan (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.4 Dosis dibawah dosis terapi (*dosage is too low*)

Apabila dosis terlalu sedikit (suboptimal) merupakan DRP, dapat menyebabkan tujuan terapi tidak tercapai. Dosis dikatakan kurang optimal jika konsentrasi obat diserum tidak mengurangi gejala ataupun tanda-tanda yang dapat dikatakan DRP. Dosis setiap obat dipertimbangkan berdasarkan penyakit, dan informasi riwayat pengobatan penderita (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Pemberian terapi obat dengan dosis dibawah dosis terapi dapat menyebabkan ketidakefektifan terapi obat. Hal ini disebabkan oleh:

- a. Dosis yang digunakan rendah untuk dapat memberikan efek yang diinginkan.
- b. Konsentrasi obat dalam plasma berada dibawah rentang terapi.
- c. Profilaksis tidak tepat bagi penderita.
- d. Obat, dosis, rute, formulasi tidak tepat.
- e. Fleksibilitas dosis dan interval tidak tepat.
- f. Terapi obat untuk uji klinis (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.5 Dosis melebihi dosis terapi (*dose is too high*)

Keadaan dosis ditingkatkan secara cepat dan peningkatan menyebabkan komplikasi lain yang memungkinkan akumulasi dalam jangka waktu lama menyebabkan efek toksisitas pada penderita juga dapat menyebabkan hipoglikemia. Hal ini dapat disebabkan oleh:

- a. Dosis obat terlalu tinggi.
- b. Konsentrasi obat dalam plasma diatas rentang terapi.
- c. Dosis obat dinaikkan terlalu cepat.
- d. Penderita mengakumulasi obat karena keadaan penyakit kronis.
- e. Obat, dosis, rute, formulasi tidak tepat.
- f. Fleksibilitas dosis dan interval tidak tepat (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.6 Ketidakpatuhan (*adherence problem*)

Ketidakpatuhan penderita dapat terjadi ketika tidak mampu menebus obat sesuai resep karena kondisi ekonomi kurang dan penggunaan obat yang tidak sesuai aturan pakainya. Ketidakpatuhan pasien dapat dicegah dengan pemberian informasi obat oleh seorang farmasis agar tujuan terapi dapat dicapai. Kepatuhan penderita sehingga gagal menerima obat disebabkan oleh:

- a. Penderita tidak mematuhi aturan pemakaian yang dianjurkan.
- b. Penderita tidak menerima aturan obat karena kesalahan medikasi (*medication error*) berupa salah resep, dispensing, cara pemberian atau monitoring yang dilakukan.
- c. Penderita tidak memahami cara meminum obat sehingga tidak meminum obat.
- d. Penderita tidak mampu menebus obat karena kondisi ekonomi kurang.

e. Penderita tidak memahami kegunaan meminum obat yang bertentangan dengan keyakinannya (Departemen Kesehatan RI, 2005).

Kondisi khusus yang memerlukan perhatian terhadap masalah yang dapat ditimbulkan apabila penderita dalam kondisi hamil atau menyusui, gangguan ginjal, gangguan hati, gangguan jantung (stage 3-4), lanjut usia, anak-anak, dan penderita sedang berpuasa (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.7 Interaksi obat (*drug interactions*)

Interaksi obat dapat terjadi apabila penderita mengkonsumsi obat atau makanan secara bersamaan. Meningkatnya kejadian interaksi obat bisa dikarenakan karena semakin banyaknya obat yang digunakan atau semakin seringnya penggunaan obat (*polipharmacy* atau *multiple drug therapy*). Farmasis yang mempunyai pengetahuan farmakologi dapat berperan untuk mencegah interaksi obat akibat kombinasi obat dengan efek yang tidak diinginkan (Gapar, 2003).

Obat yang dapat menimbulkan resiko hipoglikemia pada saat pemberian obat hipoglikemik golongan sulfonilurea yakni insulin, alkohol, fenformin, sulfonamida, fenilbutazon, oksifenbutazon. salisilat dosis besar, kloramfenikol, dikumarol, guanetidin, steroida anabolik, fenfluramin, dan klofibrat serta senyawa MAO. Hormon adrenal, hormon pertumbuhan, tiroksin, estrogen, progestin, dan glukagon bekerja berlawanan dengan efek hipoglikemik insulin. Beberapa obat seperti guanetidin, kloramfenikol, tetrasiklin, salisilat, dan fenilbutazon juga memiliki interaksi dengan insulin, sehingga tidak diberikan bersamaan dengan insulin, perlu diperhatikan dan diatur dosis ketika diberikan pada periode yang sama (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.1.7.1 Mekanisme interaksi obat

Mekanisme interaksi obat secara umum dibagi menjadi interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika. Interaksi farmakokinetik apabila mempengaruhi kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, maupun ekresi obat sehingga kadar plasma obat terjadi peningkatan atau penurunan. Hal ini dapat menyebabkan toksisitas atau penurunan efektifitas obat (Setiawati, Suyatna, dan Gan, 2007). Adapun contoh obat yang dapat mengalami interaksi farmakokinetik dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Mekanisme Interaksi Obat Secara Farmakokinetik (Tatro, 2009).

Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi
Metformin-Akarbose	akarbose menunda absorpsi usus metformin
Metformin-Nifedipin	nifedipin meningkatkan penyerapan metformin di gastro intestinal sehingga dapat meningkatkan kadar metformin
Metformin-Cefadroxil	sekresi metformin berkurang oleh adanya cefadroxil menyebabkan peningkatan efek metformin
Metformin-Ranitidin	kadar plasma metformin dapat meningkat dan dapat meningkatkan efek farmakologisnya karena ranitidin mengurangi pembersihan ginjal metformin dengan menghambat sekresi metformin di tubular ginjal
Sulfonilurea-Rifampisin	adanya rifampisin menyebabkan peningkatan metabolisme hepatic

	sulfonilurea
Sulfonilurea-Ranitidin	peningkatan efek sulfonilurea karena ranitidin dapat menghambat metabolisme hepatic sulfonilurea dengan menghambat enzim sitokrom P450 hati
Sulfonilurea-Antasida	antasida dapat meningkatkan kelarutan sulfonilurea menyebabkan peningkatan pH lambung dan karenanya dapat meningkatkan absorpsi sulfonilurea

Interaksi farmakodinamik terjadi pada obat di sistem reseptor, sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek aditif, sinergistik, atau antagonistik tanpa perubahan kadar obat dalam plasma (Setiawati, Suyatna, dan Gan, 2007). Adapun contoh interaksi farmakodinamik dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Mekanisme Interaksi Obat Secara Farmakodinamik (Tatro, 2009).

Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi
Sulfonilurea-Aspirin	penghambatan sintesis prostaglandin berpotensi menghambat respon insulin akut terhadap glukosa. Salisilat mengurangi kadar glukosa plasma dan meningkatkan sekresi insulin
Sulfonilurea-HCT	Diuretik tiazid dapat menurunkan sensitivitas jaringan insulin, menurunkan sekresi insulin, atau meningkatkan kehilangan kalium, menyebabkan hiperglikemia
Sulfonilurea-ACE inhibitor	resiko hipoglikemia meningkat karena

	peningkatan sensitivitas insulin oleh ACE inhibitor
Sulfonilurea-Amlodipin	Amlodipin dapat menghambat sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon, terjadi perubahan ambilan glukosa dari hati dan sel-sel lain, kadar glukosa dalam darah meningkat mengikuti pengeluaran katekolamin sesudah terjadinya vasodilatasi
Sulfonilurea-Nifedipin	Nifedipin dapat menghambat sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon, terjadi perubahan ambilan glukosa dari hati dan sel-sel lain, kadar glukosa dalam darah meningkat mengikuti pengeluaran katekolamin sesudah terjadinya vasodilatasi
Glimepirid-Ciprofloxacin	interaksi sinergi farmakodinamik Ciprofloxacin dapat meningkatkan efek Glimepirid
Glibenklamid- Ciprofloxacin	interaksi sinergi farmakodinamik Ciprofloxacin dapat meningkatkan efek Glibenklamid
Glimepirid-Levofloxacin	interaksi sinergi farmakodinamik Levofloxacin dapat meningkatkan efek Glimepirid

Interaksi yang belum jelas mekanismenya masuk mekanisme farmakodinamik ataupun farmakodinamik. Contoh obat yang mekanisme bersifat belum diketahui atau *unknown* seperti tabel 2.3 dan 2.4.

Tabel 2.3 Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral yang Belum Diketahui (*Unknown*) (Tatro, 2009).

Obat yang Berinteraksi	Efek yang Terjadi
Metformin- Aspirin	Efek metformin meningkat dengan mekanisme yang belum diketahui
Metformin- ACE inhibitor	Utilisasi glukosa dan sensitivitas insulin meningkat dengan mekanisme yang tidak diketahui
Metformin- Furosemid	Jika digunakan bersama, kadar plasma metformin meningkat hingga 22% tanpa mengubah klirens metformin disertai penurunan kadar puncak dan $t_{1/2}$ eliminasi furosemid hingga 31% dan 32%
Sulfonilurea- Fenitoin	Jika di gunakan bersama, Fenitoin dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, yang memerlukan dosis yang lebih tinggi dari sulfonilurea untuk mengontrol hiperglikemia
Sulfonilurea- Furosemid	Furosemide dapat menurunkan toleransi glukosa, mengakibatkan hiperglikemia pada pasien yang sebelumnya mendapat terapi sulfonilurea
Sulfonilurea- Bisoprolol	Efek hipoglikemik sulfonilurea dapat berkurang

Tabel 2.4 Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral yang Belum Diketahui (*Unknown*) (Tatro, 2009).

Obat yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi
------------------------	---------------------

Glimepirid- Simvastatin	Konsentrasi plasma glimepirid meningkat
Pioglitazon- Aspirin	pioglitazon dan rosiglitazon dapat menyebabkan retensi cairan, yang dapat memperburuk atau menyebabkan gagal jantung, terutama pada mereka dengan terbatas jantung reserve. Karena AINS juga dapat menyebabkan retensi cairan, produsen mengeluarkan peringatan bahwa penggunaan bersamaan mungkin dapat meningkatkan risiko edema.
Gliklazid- Allopurinol	Hipoglikemia dan koma dapat dialami oleh pasien yang mengkonsumsi gliklazid dan alupurinol. Terjadi kompetisis pada mekanisme eliminasi di tubulus ginjal
Akarbose- Warfarin	Efek antikoagulan dari warfarin meningkat

2.1.7.2 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Menurut Tatro (2009) menilai interaksi obat melalui peringkat signifikasi, onset, dan tingkat keparahan efek interaksi dan dokumentasinya. Peringkat signifikasi interaksi bervariasi dari derajat 1 sampai 5. Dapat dilihat peringkat signifikasi pada tabel 2.5 dibawah ini :

Tabel 2.5 Peringkat signifikasi interaksi (Tatro, 2009)

Peringkat Signifikasi	Signifikasi	Dokumentasi
1	Mayor	<i>Suspected, probable, established</i>
2	Moderate	<i>Suspected, probable, established</i>
3	Minor	<i>Suspected, probable, established</i>

4	Mayor/moderate	<i>Possible</i>
5	Minor	<i>Possible</i>
	Mayor, Moderate, Minor	<i>Unlikely</i>

Onset adalah mulai efek kerja suatu obat yang terbagi dalam rapid dan delayed. Onset rapid adalah efek yang terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah penggunaan obat, sehingga diperlukan penanganan secepatnya. Onset delayed adalah efek yang tidak terjadi sampai beberapa hari atau minggu setelah pemakaian obat (Tatro, 2001).

Berdasarkan tingkat keparahan efek interaksi suatu obat terbagi dalam 3 kelompok yaitu major, moderate, dan minor. Tingkat keparahan major merupakan efek secara potensial mengancam jiwa atau menyebabkan kerusakan menetap. Moderate adalah efek yang dapat menyebabkan perubahan status klinik dan perlu penambahan pengobatan. Minor merupakan efek yang biasanya ringan dan tidak memerlukan tambahan pengobatan (Tatro, 2001).

Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi, yaitu *suspected* (interaksi obat dengan data kejadian cukup, diperlukan penelitian lebih lanjut), *probable* (interaksi obat yang sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis), *established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian kontrol), *possible* (interaksi obat belum pasti terjadi), *unlikely* (interaksi obat diragukan) (Tatro, 2009).

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) merupakan gangguan metabolik ditandai meningkatnya kadar gula darah atau hiperglikemia karena pengaruh sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Pada DM tipe 2, sel β langerhans kelenjar pankreas mampu memproduksi insulin tetapi tidak dapat mengontrol glukosa darah (Association American Diabetes, 2017).

2.2.2 Klasifikasi

DM diklasifikasikan menjadi 4 kelas, yaitu :

2.2.2.1 Diabetes mellitus tipe 1

DM tipe 1 disebabkan karena adanya destruksi sel beta pankreas karena autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit sekresi insulin atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama DM tipe ini yakni ketoasidosis (Association American Diabetes, 2017).

2.2.2.2 Diabetes mellitus tipe 2

Penderita DM tipe ini mengalami hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin dikarenakan menurunnya kemampuan insulin untuk pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Karena terjadi resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) berpotensi menyebabkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut berdampak pada berkurangnya sekresi insulin karena adanya glukosa dan bahan sekresi insulin lain sehingga sel β pankreas mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa (Association American Diabetes, 2017).

2.2.2.3 Diabetes mellitus gestasional

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, terjadi intoleransi glukosa pada pertama kali masa kehamilan, biasanya trimester kedua dan ketiga (ADA 2012). Diabetes dalam masa kehamilan, dapat pulih setelah beberapa saat melahirkan, tetapi dapat berdampak buruk terhadap bayi yang dikandung sehingga terjadi malformasi kongenital yakni peningkatan berat badan bayi saat lahir dan peningkatan risiko mortalitas perinatal. Kemudian, wanita yang pernah menderita GDM akan lebih besar risikonya untuk mengalami diabetes di masa yang akan datang (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes, 2015).

2.2.2.4 Diabetes melitus tipe lain

DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksorin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain (Association American Diabetes, 2017).

2.2.3 Etiologi

2.2.3.1 Diabetes mellitus tipe 1

Pada pulau langerhans kelenjar pankreas terdapat beberapa tipe sel, yaitu sel α yang memproduksi glukagon, sel β yang memproduksi insulin, dan sel γ yang memproduksi hormon somatostatin. Serangan autoimun secara langsung pada kelenjar pankreas terutama pulau langerhans mengakibatkan defisiensi sekresi insulin yang menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai DM tipe 1. Fungsi dari sel α juga menjadi tidak normal (sekresi glukagon berlebihan). Normalnya jika terjadi hiperglikemia maka sekresi glukagon akan menurun, namun pada DM tipe 1 tidak terjadi demikian sehingga manifestasi klinik penderita DM tipe 1 ini adalah ketoasidosis diabetik jika tidak segera diberikan insulin (Rodbard, Blonde, dan Braithwaite, 2007).

2.2.3.2 Diabetes mellitus tipe 2

Etiologi DM tipe 2 merupakan multifaktor yang belum jelas. Faktor genetik dan lingkungan dapat mempengaruhi munculnya DM tipe 2 yang kemungkinan disebabkan karena obesitas, diet tinggi lemak dan sedikit serat, dan kurangnya aktifitas tubuh (Rodbard, Blonde, dan Braithwaite, 2007).

2.2.3.3 Diabetes gestasional

Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terdiagnosis selama masa kehamilan. DM tipe ini bersifat sementara dan kembali normal setelah melahirkan. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) biasanya terjadi pada atau setelah trimester

kedua. DM berdampak buruk pada janin yang dikandung yakni dapat berpotensi malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi saat lahir, dan peningkatan resiko mortalitas perinatal (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.2.3.4 Diabetes mellitus tipe lain

Penyebab DM tipe lain antara lain faktor genetik (ketidakmampuan genetik mengonversi proinsulin menjadi insulin akibat kelainan fungsi sel β -pankreas atau kelainan insulin), penyakit eksokrin pada pankreas, dan paparan kimia seperti pada pengobatan HIV/AIDS atau transplantasi organ. DM tipe spesifik dikarakterisasi dengan gangguan sekresi insulin kurang atau tanpa resistensi insulin (Triplitt CL, Reasner CA., 2008).

2.2.4 Patofisiologi

Patofisiologi DM menurut Smeltzer dan Bare (2017), yakni sebagai berikut:

2.2.4.1 Diabetes mellitus tipe 1

Ketidakmampuan terbentuknya insulin karena sel-sel pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun. Glukosa dari makanan tidak dapat disimpan dalam hati meskipun berada dalam darah dan menimbulkan hiperglikemia postprandial (sesudah makan). Normalnya, glukosa difasilitasi oleh hormon insulin menuju sel target, yaitu sel otot, dan jaringan tubuh lainnya. Gangguan pada sel β pankreas dapat menyebabkan defisiensi insulin atau kekurangan insulin sehingga terjadi kondisi peningkatan gula dalam darah. Meningkatnya glukosa darah membebani tubulus ginjal dalam mengabsorpsi glukosa, sehingga tidak semua glukosa diserap, sebagian dikeluarkan bersama urin atau disebut glukosuria. Pasien mengalami peningkatan frekuensi berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsi). Pasien bisa mengalami peningkatan selera makan (polifagia) akibat menurunnya simpanan kalori. Gejala lainnya mencakup kelelahan dan kelemahan. Keadaan normal insulin mengendalikan glikogenolisis (pemecahan glukosa yang disimpan) dan glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru dari asam-asam amino dan

substansi lainnya), tetapi pada penderita defisiensi insulin, proses ini akan terjadi tanpa hambatan dan dapat menimbulkan hiperglikemia. Kemudian terjadi pemecahan lemak berdampak dengan meningkatnya produksi keton yang berupa produk sampingan dari pemecahan lemak (Smeltzer dan Bare, 2017).

2.2.4.2 Diabetes mellitus tipe 2

Pada DM tipe 2 terdapat masalah utama yang berkaitan dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya insulin terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Terikatnya insulin dengan reseptor menyebabkan rangkaian reaksi metabolisme glukosa didalam sel. Resistensi insulin DM tipe 2 disertai penurunan reaksi intrasel. Insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan. Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah, harus terjadi peningkatan jumlah insulin yang disekresikan. Penderita dengan toleransi glukosa terganggu terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dengan kadar glukosa dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat. Tetapi, sel-sel β tidak mampu menyeimbangkan peningkatan kebutuhan insulin, maka kadar glukosa dapat meningkat dan mengakibatkan DM tipe 2. Meskipun terjadi gangguan sekresi insulin, yang merupakan ciri khas DM tipe 2, tetapi terdapat insulin dengan jumlah yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi keton (Smeltzer dan Bare, 2017).

2.2.5 Epidemiologi

Data organisasi kesehatan dunia (WHO) memperlihatkan bahwa jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia menempati posisi empat teratas setelah India, China, dan Amerika Serikat, yaitu 17 juta orang (8,6%). Laporan Departemen Kesehatan RI tahun 2001 memperkuat data tersebut, bahwa penderita diabetes melitus yang dirawat inap dan rawat jalan di rumah sakit menduduki posisi ke-1 dari total pasien penyakit dalam. Bahkan, 7,5% merupakan penduduk Jawa serta Bali. IDF memperkirakan usia ≥ 20 tahun yang menderita diabetes mellitus adalah 5,6 juta

(tahun 2001) dan akan meningkat menjadi 8,2 juta (tahun 2020) dari total keseluruhan penduduk Indonesia (Nurjanah dan Julianti, 2007)

Menurut data dari Diabetes Atlas, tahun 2000 terdapat sekitar 151 juta penderita yang jumlahnya meningkat menjadi 246 juta pada tahun 2007, kemudian bertambah menjadi 387 juta pada tahun 2014. Sama halnya di Indonesia, terjadi peningkatan tahun 2011 sampai 2014 seperti yang dilaporkan oleh organisasi Federasi Diabetes Internasional (*International Diabetes Federation* atau IDF), Indonesia dari tahun 2011, 2012, 2013 dan 2014 menempati urutan ke-9, ke-7, ke-7, dan ke-5 dari 10 negara terbanyak penderita diabetes mellitus di dunia., yaitu sebesar 7,6 juta pada tahun 2012, meningkat menjadi 8,56 juta pada tahun 2013 dan pada tahun 2014 sebesar 9,1 juta jiwa. Pada tahun 2035, IDF memperkirakan penderita diabetes melitus di Indonesia menjadi 14,152 juta jiwa. Menurut survei kesehatan dasar oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2007 diabetes melitus pada orang dewasa usia ≥ 15 tahun sekitar 5,7% dan meningkat menjadi 6,9% tahun 2013 (Dwipayana dan Wirawan, 2018).

2.2.6 Tanda gejala dan diagnosis

Tanda-tanda gejala awal DM antara lain :

2.2.6.1 Gejala akut diabetes melitus

Gejala akut DM berupa poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), berat badan turun dengan cepat (turun 5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), mudah lelah, dan bila tidak lekas diobati akan timbul rasa mual, bahkan pada penderita dapat mengalami jatuh koma yang disebut koma diabetik (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011).

2.2.6.2 Gejala kronik diabetes mellitus

Gejala kronik yang sering terjadi yakni kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal dikulit, kram, lelah, mudah mengantuk,

mata kabur, gatal pada sekitar kemaluan terutama pada wanita, serta kemampuan seksual menurun (Soegondo, 2015). Selain mengalami tanda-tanda DM di atas, menurut *Association American Diabetes* (2017), kriteria lain pasien yang didiagnosa DM diantaranya adalah:

a. $\text{HbA1C} \geq 6,5\%$

Tes dilakukan di laboratorium menggunakan metode yang telah diakui oleh *National Glycohemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan telah distandarisasi oleh *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (Association American Diabetes, 2017).

b. Glukosa darah puasa (GDP) $\geq 126 \text{ mg/dL}$ (7.0 mmol/L)

Puasa diartikan tidak adanya asupan glukosa selama kurang lebih 8 jam sebelum dilakukan pemeriksaan (Association American Diabetes, 2017).

c. Nilai glukosa darah setelah 2 jam $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (11.1 mmol/L) pada tes toleransi glukosa oral (TTGO)

TTGO dilakukan dengan cara memasukkan asupan glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrat 2 jam sebelum tes dilakukan (Association American Diabetes, 2017).

d. Glukosa darah acak (GDA) $\geq 200 \text{ mg/dL}$

Pemeriksaan GDA dilakukan sewaktu-waktu tanpa mempertimbangkan jangka waktu terakhir kali masuknya asupan glukosa (Association American Diabetes, 2017).

2.2.7 Komplikasi

Kondisi kadar gula darah tetap tinggi menyebabkan berbagai komplikasi. Komplikasi pada DM dibagi menjadi dua yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis (Smeltzer dan Bare, 2017) :

2.2.7.1 Komplikasi akut

Adalah komplikasi DM yang berhubungan dengan kesetaraan kadar glukosa darah dalam jangka pendek, ketiga komplikasi tersebut antara lain :

a. Diabetik ketoasidosis

Adalah defisiensi insulin berat dan akut penyakit DM. Diabetik ketoasidosis disebabkan oleh tidak adanya insulin atau tidak cukupnya jumlah insulin (Smeltzer dan Bare, 2017).

b. Koma hiperosmolar nonketotik (KHHN)

Adalah keadaan yang didominasi oleh hiperosmolaritas dan hiperglikemia disertai perubahan tingkat kesadaran (Smeltzer dan Bare, 2017).

c. Hipoglikemia

Terjadi jika kadar gula dalam darah turun dibawah 50 – 60 mg/dL, karena pemberian insulin atau obat oral yang berlebihan dan konsumsi makanan yang terlalu sedikit (Smeltzer dan Bare, 2017).

2.2.7.2 Komplikasi kronik

Efek samping DM biasanya terjadi pada semua pembuluh darah tubuh (Angiopati Diabetik). Terbagi menjadi 2 yaitu :

a. Komplikasi mikrovaskuler

Terdapat tiga komplikasi mikrovaskuler antara lain :

1) Nefropati

Akibat perubahan mikrovaskuler adalah perubahan pada struktural dan fungsi ginjal. Kadar glukosa darah terjadi peningkatan

menyebabkan sirkulasi darah ke ginjal menurun sehingga akhirnya bisa terjadi nefropati (Widyati, 2015).

2) Retinopati

Kontrol glukosa optimal dapat mengurangi resiko diabetik retinopati. Pasien dewasa dengan DM tipe 2 hendaknya melakukan pemeriksaan mata segera setelah didiagnosa DM (Widyati, 2015).

3) Neuropati

DM dapat mempengaruhi saraf-saraf perifer, sistem saraf otonom medulla spinalis atau sistem saraf pusat. Akumulasi sorbitol serta perubahan metabolik lain dalam sintesa fungsi myelin yang dikaitkan dengan hiperglikemia dapat menimbulkan perubahan kondisi saraf (Widyati, 2015).

b. Komplikasi makrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler merupakan penyumbatan pada pembuluh darah besar. Tiga jenis komplikasi makrovaskular yang biasanya berkembang pada pasien DM adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi makrovaskuler lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia, dan obesitas (Naby1, 2009).

2.2.8 Faktor risiko

Setiap orang mempunyai satu atau lebih faktor risiko diabetes harus waspada dengan potensi mengidap diabetes. Beberapa faktor risiko untuk diabetes mellitus terutama untuk DM Tipe 2 yaitu :

2.2.8.1 Genetik

Faktor genetik adalah faktor yang mempengaruhi sel β dan mengubah kemampuannya untuk mengenali sekretoris insulin. Kondisi ini meningkatkan kerentanan individu terhadap faktor-faktor lingkungan yang dapat mengubah integritas serta fungsi sel β pankreas (Prince dan Wilson, 2006).

2.2.8.2 Usia

Diabetes mellitus tipe 2 umumnya terjadi setelah usia 30 tahun dan semakin sering setelah usia 40 tahun, kemudian terus meningkat pada usia lanjut (Rochman, 2006). Sekitar 6% individu berusia 45-64 tahun dan 11% individu berusia lebih dari 65 tahun menderita DM tipe 2 (Ignatavicius, D. D., dan Workman, M. L., 2006). Usia sangat erat kaitannya dengan terjadinya kenaikan kadar glukosa darah, sehingga semakin meningkat usia maka prevalensi DM dan gangguan toleransi glukosa semakin tinggi (Prince dan Wilson, 2006).

2.2.8.3 Jenis kelamin

DM lebih sering dijumpai pada wanita dibandingkan laki-laki karena terdapat perbedaan dalam melakukan semua aktivitas dan gaya hidup sehari-hari mempengaruhi kejadian suatu penyakit, dan salah satu faktor risiko DM. Jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata berkisar antara 15-20% dari berat badan total, dan wanita 20-25%. Jadi, peningkatan kadar lemak wanita lebih tinggi dibandingkan laki-laki, sehingga faktor risiko terjadinya DM pada wanita lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki (Soegondo, 2015).

2.2.8.4 Berat badan

Obesitas adalah berat badan yang berlebih minimal 20% dari harapan berat badan normal atau indeks massa tubuh lebih dari 25 kg/m². Soegondo (2015) menyatakan bahwa obesitas menyebabkan respon sel β pankreas

terhadap peningkatan glukosa darah berkurang, selain itu reseptor insulin pada sel di seluruh tubuh termasuk di otot berkurang jumlahnya dan kurang sensitif.

2.2.8.5 Aktivitas fisik

Kurangnya aktifitas fisik adalah faktor yang dapat berperan dalam menyebabkan resistensi insulin pada DM tipe 2 (Soegondo, 2015). Hayes dan Kriska (2008) menyatakan mekanisme aktifitas fisik dapat mencegah atau menghambat perkembangan DM tipe 2, yaitu resistensi insulin, peningkatan toleransi glukosa, penurunan lemak adipose, pengurangan lemak sentral, serta perubahan jaringan otot. Aktivitas fisik yang semakin jarang maka gula yang dikonsumsi juga akan semakin lama terpakai, mengakibatkan meningkatnya kadar gula dalam darah juga akan semakin tinggi.

2.2.8.6 Pola makan

Penurunan kalori berupa karbohidrat dan gula yang diproses secara berlebihan merupakan faktor eksternal yang dapat merubah integritas dan fungsi sel β individu yang rentan (Prince dan Wilson, 2006). Individu obesitas harus melakukan diet untuk mengurangi kebutuhan kalori sampai berat badannya turun mencapai batas ideal. Penurunan kalori yang moderat (500-1000 Kkal/hari) akan menghasilkan penurunan berat badan yang perlahan tapi progresif (0,5-1 kg/minggu). Penurunan berat badan 2,57 kg/bulan akan memperbaiki kadar glukosa darah (Association American Diabetes, 2017).

2.2.8.7 Stress

Respon stress mengakibatkan sekresi sistem saraf simpatis yang diikuti oleh sekresi simpatis-medular, jika stress tetap maka sistem hipotalamus-pituitari akan diaktifkan dan akan terjadi sekresi *corticotropin releasing factor* yang menstimulasi *pituitary anterior* untuk memproduksi *adenocorticotropic factor* (ACTH). *Adenocorticotropic* menstimulasi

produksi kortisol, kortisol adalah hormon yang dapat menaikkan kadar gula darah (Guyton dan Hall, 2006).

2.2.9 Terapi antidiabetes

2.2.9.1 Tujuan penatalaksanaan terapi antidiabetes

Bertujuan untuk mengurangi risiko penyakit mikrovaskular dan makrovaskular, memperbaiki gejala, mengurangi motilitas, dan meningkatkan kualitas hidup. Penatalaksanaan DM dengan harapan akhir yakni turunnya morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yakni menjaga kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah hingga meminimalkan potensi komplikasi (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes, 2015).

The *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan beberapa parameter yang dapat menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes.

Tabel 2.6 Target Penatalaksanaan DM

Parameter	Kadar Ideal Yang Diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80-120mg/dL
Kadar Glukosa Plasma Puasa	90-130mg/dL
Kadar Glukosa Darah Saat Tidur (<i>Bedtime Blood Glucose</i>)	100-140 mg/dL
Kadar Glukosa Plasma Saat Tidur (<i>Bedtime Plasma Glucose</i>)	110-150 mg/dL
Kadar Insulin	<7%
Kadar HbA1c	<7 mg/dL
Kadar Kolesterol HDL	>45 mg/dL (pria)
Kadar Kolesterol HDL	>55 mg/dL (wanita)
Kadar Trigliserida	<200 mg/dL

Tekanan Darah	<130/80mmHg
Sumber : <i>Standards of medical care in diabetes</i> (Association American Diabetes, 2017)	

Umumnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yakni pendekatan tanpa obat dan pendekatan dengan obat. Langkah pertama penatalaksanaan DM yaitu penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olahraga. Jika tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral atau kombinasi keduanya (Departemen Kesehatan RI, 2005).

2.2.9.2 Terapi non farmakologi

a. Olahraga

Olahraga secara teratur bisa menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Olahraga bisa menurunkan berat badan, mempertahankan berat badan, dan meningkatkan rasa percaya diri. Penderita DM dianjurkan berolahraga selain untuk menurunkan kadar gula darah, juga dapat menimbulkan perasaan sehat, juga dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga mengurangi kebutuhan insulin. Rajin berolahraga bisa meningkatkan kapasitas kerja jantung dan mengurangi komplikasi DM jangka panjang (Bambang, Yati, Muhammad, Marzuki, Moelyo, dan Soesanti, 2009).

b. Diet

Diet baik untuk penderita DM adalah dengan memakan makanan dengan komposisi yang seimbang karbohidrat, protein, dan lemak.

Tabel 2.7 Angka Kecukupan Gizi Baik

Nutrisi	Persentase kecukupan gizi
Karbohidrat	60-70%
Protein	10-15%

Lemak	20-25%
Sumber : (Departemen Kesehatan RI, 2005)	

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditunjukkan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respon sel-sel β terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6% (HbA1c adalah salah satu parameter status DM), dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup (Departemen Kesehatan RI, 2005).

c. Berhenti merokok

Kandungan nikotin rokok dapat berdampak buruk terhadap penyerapan glukosa oleh sel mengakibatkan kadar glukosa darah meningkat (Tjay dan Kirana Rahardja, 2010).

2.2.9.3 Terapi farmakologi

a. Terapi insulin

Terapi insulin pada DM Tipe 2 apabila DM dengan berat badan menurun cepat, hiperglikemia berat disertai ketoasidosis dan koma hyperosmolar, DM dengan kehamilan atau DM gestasional yang tidak terkontrol dengan diet (perencanaan makan), kontraindikasi atau alergi dengan ADO (Anti Diabetes Oral), DM yang tidak berhasil dikelola dengan ADO dosis maksimal (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011). Insulin merupakan hormon dihasilkan sel β dari pulau Langerhans kelenjar pankreas, Insulin terbentuk dari proinsulin yang distimulasi, karena meningkatnya kadar glukosa darah menghasilkan insulin dan peptida penghubung (C peptida) dalam aliran darah beberapa proinsulin dapat masuk ke dalam peredaran darah (Soegondo, 2015).

b. Tipe insulin

Terdapat empat tipe insulin diklasifikasikan berdasarkan puncak dan jangka waktu efeknya, yakni :

1) Insulin kerja singkat (*short acting*)

Insulin regular berupa insulin jernih atau larutan insulin, sementara lainnya adalah suspensi. Insulin reguler cocok digunakan secara intravena. Insulin kerja singkat yang beredar di Indonesia adalah Actrapid, Humulin (Soegondo, 2015).

2) Insulin kerja cepat (*rapid acting*)

Analog sintesis dari insulin human. Mulai aktif dalam 100-200 menit dan lebih mendekati keadaan faal kurang dari 2,5 jam. Khusus dianjurkan untuk pasien DM tipe I (Tjay dan Kirana Rahardja, 2010).

3) Insulin kerja sedang (*medium acting*)

Adalah NPH (*Netral Protamine Hagedorn*) termasuk Monotard, Insulatard dan Humulin. Kandungan protamine serta zink yang kadang mempunyai pengaruh sebagai penyebab reaksi imunologik, seperti urit karia pada lokasi suntikan (Soegondo, 2015).

4) Insulin kerja panjang (*long acting*)

Kadar zink yang tinggi untuk memperpanjang waktu kerjanya. Contohnya yakni ultra lentre dan PZI (*Protamine Zine Insulin*). Insulin basal seperti Gilargine dan Determine bisa mencukupi keperluan basal insulin selama 24 jam tanpa muncul efek puncak. Insulin ini lalu menjadi lebih sering dipakai dalam terapi kombinasi dengan insulin lain maupun obat diabetes oral (Soegondo, 2015).

Tabel 2.8 Penggolongan sediaan insulin berdasarkan mula dan masa kerja

Jenis Sediaan Insulin	Mula Kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa Kerja (jam)
Masa kerja Singkat	0,5	1-4	6-8

(Shortacting/Insulin regular)			
Masa kerja Sedang	1-2	6-12	18-24
Masa kerja Sedang, 0,5 Mula kerja cepat		4-15	18-24
Masa kerja panjang	4-6	14-20	24-36
Sumber : (Departemen Kesehatan RI, 2005)			

c. Terapi antidiabetes oral (ADO)

Obat antidiabetes oral untuk membantu penanganan pasien DM Tipe 2. Pemilihan obat antidiabetes oral yang tepat dapat memberikan keberhasilan tujuan terapi. Hal tersebut tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan keadaan pasien, farmakoterapi hipoglikemik yang diterapkan harus memperhitungkan tingkat keparahan diabetes juga keadaan kesehatan pasien serta penyakit lain dan komplikasi yang ada (Departemen Kesehatan RI, 2005). Penggolongan antidiabetes oral berdasarkan cara kerjanya dibagi menjadi 5 golongan, yaitu:

- 1) Pemicu sekresi insulin
 - a) Sulfonilurea

Sulfonilurea termasuk obat antidiabetes oral generasi I termasuk didalamnya tolbutamid, tolazamide, asetoheximid dan klorpropamid. Generasi II dengan potensi hipoglikemik lebih besar yakni gliburid (glibenklamid), glipizid, gliklazid, dan glimepiride. Sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia karena menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas, tetapi efek terapi diabetes lebih kompleks. Sulfonilurea juga dapat meningkatkan kadar insulin dengan langkah mengurangi bersihan hormon di hati. Sulfonilurea dalam plasma sebagian besar (90-99%) berikatan dengan protein, terutama albumin. Sulfonilurea dimetabolisme hati dan metabolitnya di ekskresikan di dalam urin (Katzung, B.G., Masters, S.B. dan Trevor, A. J., 2014).

b) Glinid

Glinid adalah obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid dan nateglinid. Obat ini diabsorpsi cepat setelah penggunaan oral dan diekresi cepat di hati. Glinid dapat digunakan untuk hiperglikemia post prandial (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2011).

2) Peningkat sensitivitas terhadap insulin

a) Tiazolidindion

Tiazolidindion berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ) merupakan reseptor hati di sel otot, lemak, dan hati. Dapat menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa karenanya dapat meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion kontraindikasi pada pasien gagal jantung karena memperberat edema atau retensi cairan dan gangguan faal ginjal (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

b) Metformin

Memiliki manfaat mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), serta memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin adalah pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM Tipe 2 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

3) Penghambat enzim α -glukosidase

Contoh penghambat α -glukosidase ini adalah akarbose. Akarbose mempunyai efek memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, karenanya memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

4) DPP-IV Inhibitor (Dipeptidyl Peptidase IV)

Penghambat DPP-IV memiliki efek kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) berada pada konsentrasi tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 dapat meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*) (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

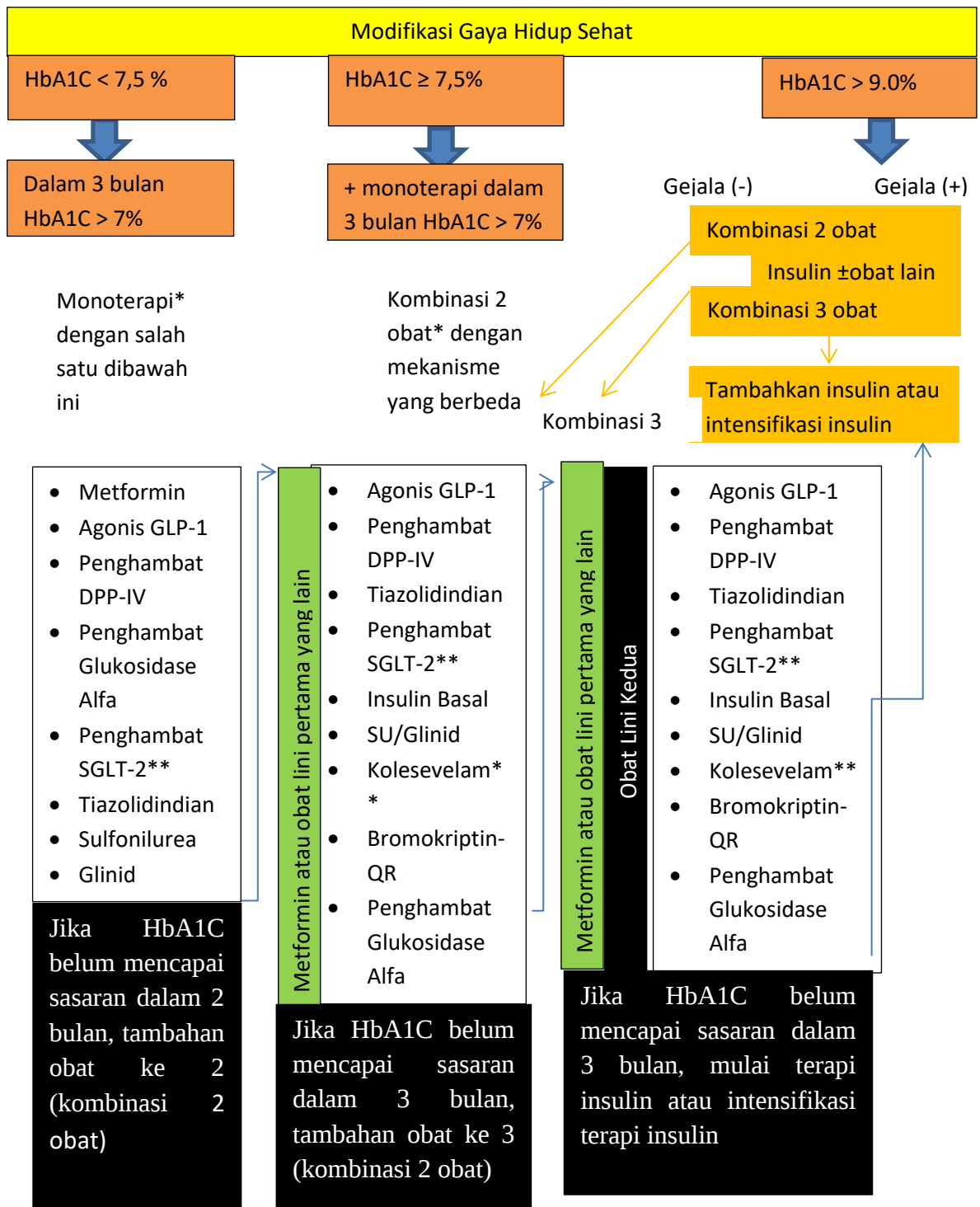
5) Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter 2)

SGLT-2 adalah ADO jenis baru yang bisa menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus distal ginjal yang kerjanya menghambat transporter glukosa SGLT-2. Contoh golongan SGLT-2 adalah Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, dan Ipragliflozin (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

6) Terapi Kombinasi Obat

Anti Diabetik Oral (ADO) maupun insulin dimulai dengan dosis rendah kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai respon kadar glukosa darah. Terapi ADO kombinasi berdasarkan dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme berbeda. Bila dalam 3 bulan sasaran kadar glukosa darah belum tercapai, bisa digunakan kombinasi 3 ADO dari kelompok yang berbeda maupun kombinasi ADO dan insulin. Kombinasi ADO dan insulin menggunakan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Pendekatan terapi dapat memberikan kondisi glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil (Soegondo, 2015).

Kombinasi umum golongan sulfonilurea dan biguanida kerjanya sulfonilurea mengawali dengan merangsang sekresi pancreas serta mempunyai sensitivitas reseptor insulin, karenanya kombinasi keduanya memiliki efek saling menunjang. Kombinasi kedua obat ini memberikan hasil positif pada penderita diabetes yang sebelumnya tidak terjadi hasil apapun ketika digunakan tunggal (Soegondo, 2015).



Gambar 2.1 Algoritma pengelolaan terapi DM Tipe 2 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

Keterangan:

- Obat yang terdaftar pemilihan dan penggunaan disarankan mempertimbangkan faktor keuntungan, kerugian dan ketersediaan
- ** Penghambat SGLT-2, Koleselom belum tersedia di Indonesiadan bromokriptin-QR umumnya digunakan pada terapi tumor hipofisis

Tabel 2.9 Profil Obat Antidiabetik 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%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB Naik Hipoglikemia	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas insulin	Dyspepsia, Diare, Asidosis laktat	1,0-2,0%
Penghambat α -Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen Tinja Lembek	0,5-0,8%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukosa	Sebah Muntah	0,5-0,8%
Penghambat	Menghambat	Dehidrasi	0,8-1,0%

SGLT-2	penyerapan kembali Infeksi Saluran glukosa ditubuli Kemih distal ginjal
--------	---

Sumber : (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

Tabel 2.10 Obat Antidiabetik Oral

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek/hari	Waktu	
	Glibenclamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24	1-2		
		Glidanil	5					
		Harmida	2,5-5					
		Renabetic	5					
		Daonil	5					
		Gluconic	5					
		Padonil	5					
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1		
	Glikazide	Diamicron MR	30-60	30-120	24	1		
		Diamicron	80	40-320	10-20	1-2		
		Glucored						
		Linodiab						
		Pedab						
		Glikamel						
		Glukolos						
		Meltika						
		Glicab						
		Sulfonilu	Gliquidone	Glurenor	30	15-120		6-8

rea	m					
	Glimepiride	Actaryl	1-2-3-4	1-8	24	1
		Amaryl	1-2-3-4			
		Diaglime	1-2-3-4			
		Gluvas	1-2-3-4			
		Matrix	1-2-3-4			
		Pimaryl	2-3			
		Simryl	2-3			
		Versibed	1-2-3			
		Amadiab	1-2-3-4			
		Anpiride	1-2-3-4			
		Glimetic	2			
		Mapryl	1-2			
		Paride	1-2			
		Relide	2-4			
		Velakom2	2-3			
		/velakom3				
Glinide	Repaglinide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4	2-4
	Nateglinide	Starlix	60-120	180-360	4	3
Thiazolid	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1
						Tidak

inedione		Gliabetes	30				bergan
		Prabetic	15-30				tung
		Deculin	15-30				jadwal
		Pionix	15-30				makan
Pengham bat α - Glukosid ase	Acarbose	Acrios	50-100	100-		3	Bersa
		Glukose		300			ma
		Eclid					suapan
		Glucobay					pertam a
Biguanid e	Metformin	Adecco	500	500-	6-8	1-3	Bersa
		Efomet	500- 850	3000			ma/ses
		Formell	500- 850				udah
		Gludepati	500				makan
		c					
		Gradiab	500- 850				
		Metphar	500				
		Zendiab	500				
		Diafac	500				
		Forbetes	500- 850				
		Glucopha	500- 850- 1000				
		ge					
		Glucotika	500- 850				
		Glufor	500-				

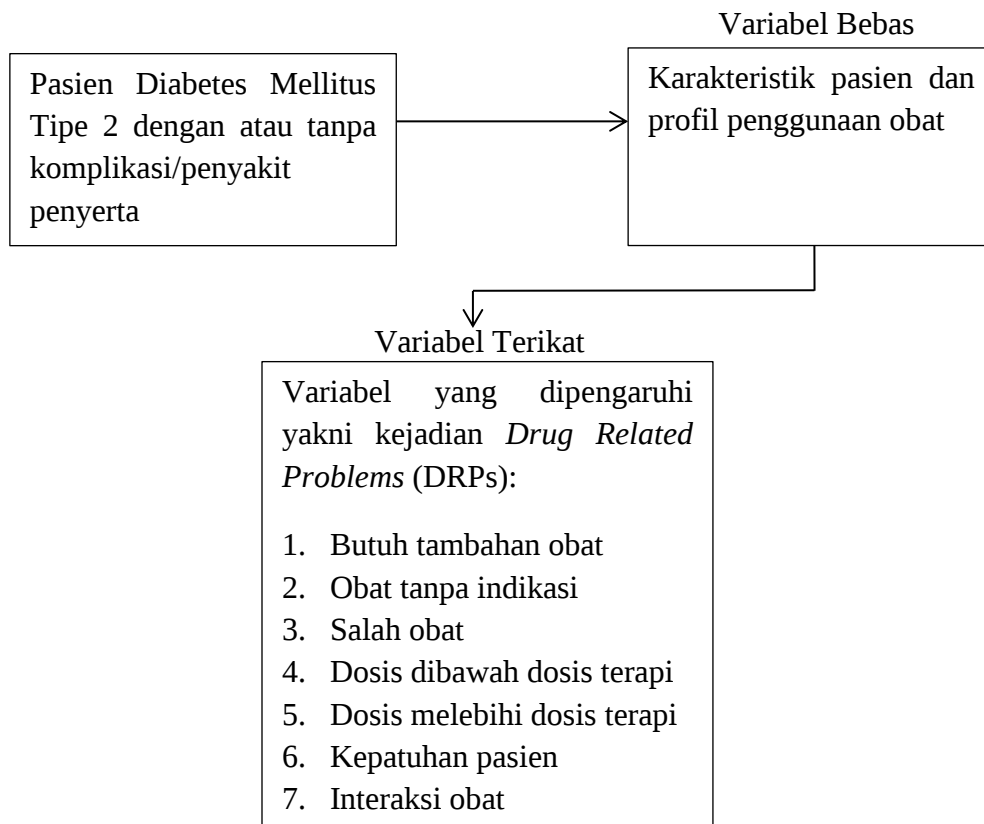
			850				
		Glunor	500-				
			850				
		Heskopaq	500-				
			850				
		Nevox	500				
		Glumin	500				
Metformin		Glucophage XR	500-750	500-2000	24	1-2	
		Glumin XR					
		Glunor XR	500				
		Nevox XR					
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	Galfus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100	24	1	
	Saxagliptin	Onglyza	5	5			
	Linagliptin	Trajenta					
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	Forxiga	5-10	5-10	24	1	Tidak bergantung jadwal makan
Obat Kombinasi	Glibenclamid+ Metformin	Glucovance	1,25/250	Mengatur dosis maksimum		1-2	Bersama/ sesudah makan

Glimepiride	+	Amaryl M	1/250	masin	1-2
Metformin			2/500	g-	
Pioglitazone	+	Pionix-M	15/500	masin	1-2
Metformin			15/850	g	
		Actosmet	15/850	kompone	1-2
Sitagliptin	+	Janurmet	50/500		2
Metformin			50/850		
			50/100		
			0		
Vildagliptin	+	Galvusmet	50/500		2
Metformin			50/850		
			50/100		
			0		
Saxagliptin	+	Kombiglyze XR	5/500		1
Metformin					
Linagliptin	+	Trajenta	2,5/50		2
Metformin		Duo	0		
			2,5/85		
			0		
			2,5/10		
			00		

Sumber : (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015)

2.3 Kerangka Konsep

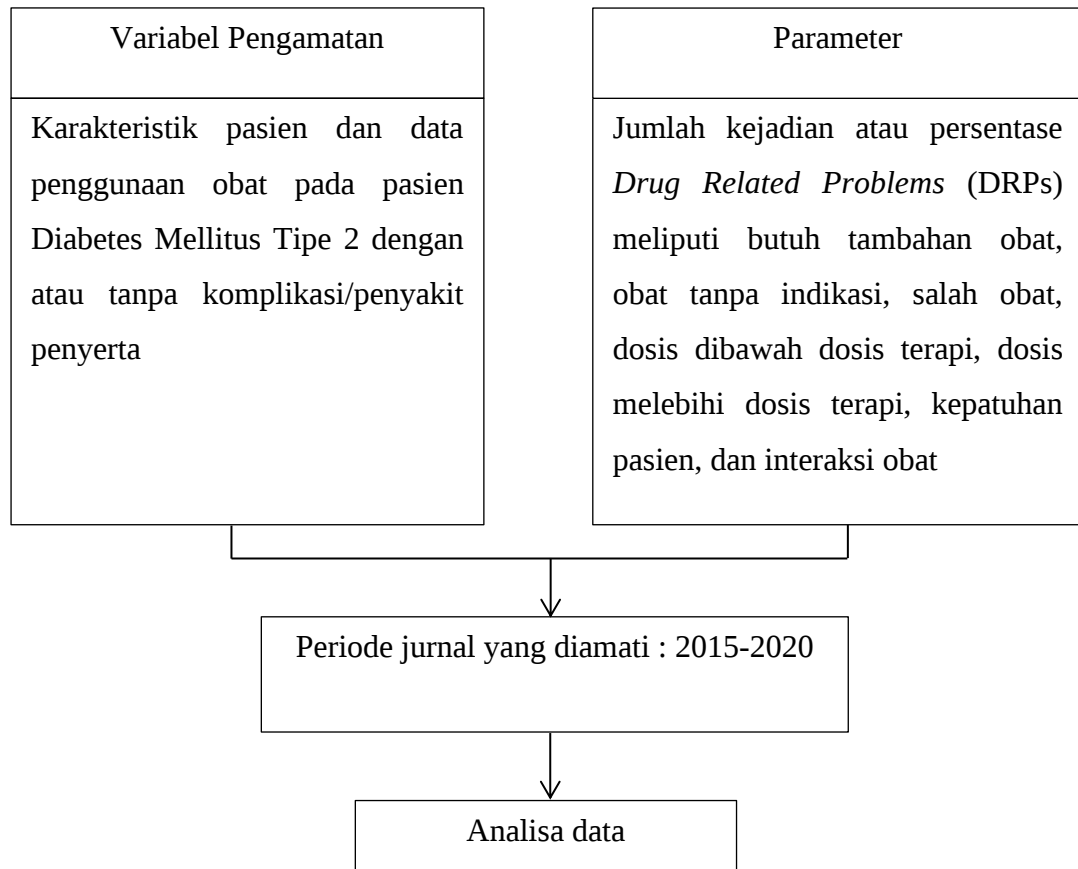
Kerangka konsep yakni model konseptual bertautan dengan bagaimana peneliti menyusun teori atau menghubungkan secara logis beberapa faktor yang dianggap penting untuk masalah (Notoatmodjo, 2010). Adapun kerangka konsep dalam penelitian ini yakni sebagai berikut:



Gambar 2.2 Skema hubungan variabel penelitian terhadap *Drug Related Problems* (DRPs)

2.4 Kerangka Pikir

Penelitian ini mengkaji tentang identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 secara studi literature menggunakan jurnal internasional dan nasional periode tahun 2015-2020. Dalam penelitian ini karakteristik pasien dan obat-obat yang tercatat digunakan sebagai terapi pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 merupakan variabel pengamatan dan *Drug Related Problems* (DRPs) yang terjadi meliputi butuh tambahan obat, obat tanpa indikasi, salah obat, dosis dibawah dosis terapi, dosis melebihi dosis terapi, kepatuhan pasien, dan interaksi obat sebagai parameter. Hubungan keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti ditunjukkan Gambar 2.3



Gambar 2.3 Skema hubungan variabel pengamatan dan parameter