

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

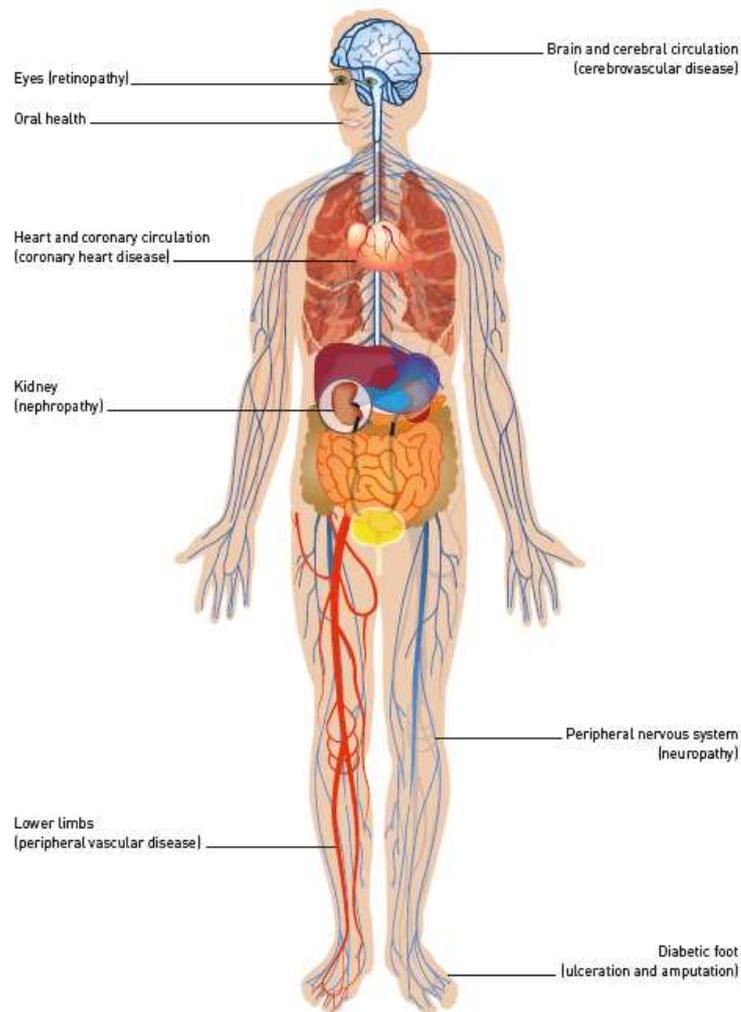
2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus atau diabetes adalah kondisi serius jangka panjang (kronis) yang terjadi ketika adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah seseorang karena tubuh tidak dapat menghasilkan hormon insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan. Insulin adalah hormon penting yang diproduksi di pankreas yang membuat glukosa dari aliran darah memasuki sel-sel tubuh dimana glukosa akan diubah menjadi energi. Insulin juga berperan untuk memetabolisme protein dan lemak. Kurangnya insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespon menyebabkan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang merupakan indikator klinis diabetes (International Diabetes Federation, 2019).

Diabetes adalah penyakit metabolik kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes melitus tipe 2 umumnya terjadi pada orang dewasa, terjadi ketika tubuh menjadi resisten terhadap insulin atau tidak menghasilkan cukup insulin (*WHO Global Report*, 2016).

Defisit insulin jika dibiarkan dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan pada banyak organ tubuh yang menyebabkan komplikasi kesehatan seperti penyakit kardiovaskular, kerusakan saraf (neuropati), kerusakan ginjal (nefropati), dan penyakit mata (menyebabkan retinopati, kehilangan penglihatan bahkan kebutaan). Namun, jika manajemen diabetes yang tepat tercapai, maka komplikasi serius ini dapat dicegah (International Diabetes Federation, 2019).



Gambar 2.1 Komplikasi utama Diabetes melitus (International Diabetes Federation, 2013)

2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah kelainan metabolisme yang ditandai oleh tingginya glukosa darah serta metabolisme lemak dan protein yang berubah serta resistensi terhadap aksi insulin, sekresi insulin yang tidak mencukupi, atau keduanya. Manifestasi klinis dari diabetes melitus adalah terjadinya hiperglikemia (Dipiro et al., 2017).

Organisasi profesi yang berhubungan dengan diabetes melitus seperti *American Diabetes Association* (ADA) telah membagi jenis Diabetes melitus berdasarkan penyebabnya. PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) dan IDAI (Ikatan Dokter Anak Indonesia)

menggunakan klasifikasi yang sama seperti klasifikasi ADA (PERKENI, 2015).

Klasifikasi diabetes melitus secara umum antara lain:

2.1.2.1 Diabetes Melitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Melitus*

Diabetes Melitus tipe 1 merupakan kondisi yang ditandai dengan tingginya kadar gula atau glukosa dalam darah. Diabetes melitus tipe 1 terjadi ketika tubuh kekurangan atau bahkan sama sekali tidak dapat memproduksi insulin. Sehingga, penderita diabetes melitus tipe 1 memerlukan tambahan insulin dari luar. Kadar glukosa dalam darah yang normal dikontrol oleh hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas (Djahido et al., 2020).

2.1.2.2 Diabetes Melitus tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus*.

Diabetes Melitus tipe 2 umumnya terjadi pada usia diatas 30 tahun. Penyakit ini disebabkan karena terjadinya penurunan produksi insulin atau peningkatan resistensi insulin. Insulin secara fisiologis terikat pada reseptor di permukaan sel. Sehingga akan terjadi suatu rangkaian reaksi metabolisme glukosa dalam sel. Resistensi insulin pada Diabetes melitus tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel, sehingga insulin menjadi tidak efektif dalam menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan (Ernawati, 2013)

2.1.2.3 Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional didefinisikan sebagai segala kelainan kadar glukosa yang dikenal pertama kalinya selama masa kehamilan. Diabetes melitus gestasional didiagnosis pada sekitar 7% dari semua kehamilan di Amerika. Selama kehamilan hormone plasenta dan plasenta menyebabkan

resistensi insulin yang paling terasa pada trimester ketiga. Penilaian resiko untuk diabetes tipe ini disarankan pada kunjungan prenatal pertama. Wanita dengan resiko tinggi harus segera diperiksa yaitu wanita dengan riwayat diabetes dari keluarga, obesitas atau kenaikan berat badan berlebih pada saat kehamilan, faktor usia ibu pada saat hamil, riwayat melahirkan bayi besar (>4000 gram) dan riwayat penyakit lain (hipertensi, abortus). Pemeriksaan dapat ditunda pada wanita yang beresiko rendah sampai minggu ke-24 hingga ke-28 selama kehamilan (Katzung & Trevor, 2014).

2.1.2.4 Diabetes melitus tipe lain

Diabetes tipe lain adalah kelainan dalam sel beta yang dikenal *Maturity Onset Diabetes of Youth* (MODY) di tandai dengan gangguan sekresi insulin dalam merespon stimulus glukosa dengan resistensi insulin. Pasien biasanya menunjukkan hiperglikemia ringan pada usia dini, tetapi diagnosis mungkin tertunda. Kelainan genetik telah dikenali dalam enam bentuk mutasi dan fenotif yang berbeda (MODY 2 dan MODY 3 paling umum). Diabetes Melitus tipe lain juga mencakup kelainan pada kerja insulin, penyakit endokrin, obat-obatan yang bersifat toksik kepada sel beta dan infeksi (Dipiro et al., 2017)

2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

2.2.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik ditandai dengan adanya kenaikan kadar gula darah yang disebabkan oleh penurunan sekresi hormon insulin oleh sel beta yang berada di pankreas dan juga akibat gangguan fungsi insulin. Kenaikan kadar gula darah (hiperglikemia) dapat menimbulkan komplikasi pada organ dan jaringan tubuh. Diabetes melitus tipe 2 umumnya diderita oleh pasien berusia 45 tahun keatas yang disebabkan oleh faktor penuaan

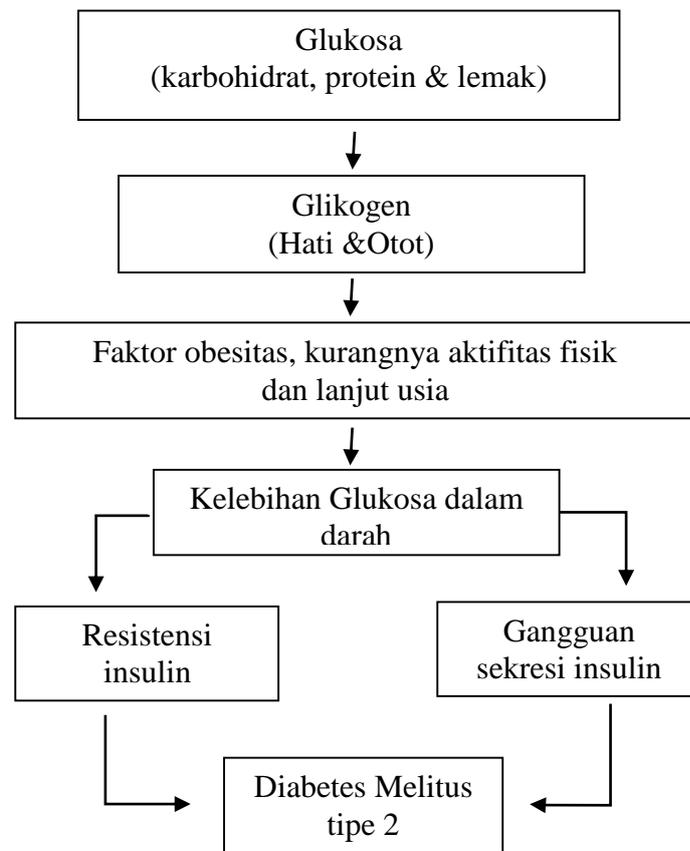
dan kemunduran fungsi jaringan tubuh. Resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin terjadi karena menurunnya respon sel dan tubuh terhadap insulin yang menyebabkan meningkatnya kadar glukosa darah (American Diabetes Association, 2018).

Secara klinis diabetes melitus tipe 2 terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk mengimbangi peningkatan resistensi insulin. Diabetes melitus tipe 2 menjadi masalah kesehatan di dunia karena prevalensi terus meningkat dan merupakan penyakit endemik yang berkembang, sehingga mengakibatkan penderitaan individu dan kerugian ekonomi (Decroli, 2019).

2.2.2 Patofisiologi

Pankreas merupakan sebuah kelenjar yang terletak di belakang lambung yang di dalamnya terdapat kumpulan sel yang disebut pulau Langerhans yang berisi sel beta yang memproduksi hormon insulin yang berperan untuk mengontrol kadar glukosa dalam tubuh. Glukosa terbentuk dari karbohidrat, protein dan lemak yang kemudian diserap melalui dinding usus dan disalurkan ke dalam darah dengan bantuan insulin. Kelebihan glukosa akan disimpan dalam jaringan hati dan otot sebagai glikogen. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit gangguan metabolic yang disebabkan dua hal yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin yang disebut dengan resistensi insulin dan penurunan kemampuan insulin sel beta pankreas untuk mensekresi insulin. Diabetes melitus tipe 2 diawali dari sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak dapat merespon insulin secara normal, hal ini disebut dengan resistensi insulin. Penyebab dari resistensi insulin adalah faktor obesitas (berat badan berlebih), gaya yang kurang sehat dan faktor usia juga berpengaruh. Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebih, akan tetapi tidak terjadi kerusakan pada sel beta pankreas secara autoimun. Sel beta di pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama terjadinya sekresi insulin segera setelah stimulasi

atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah dan fase kedua terjadi 20 menit kemudian. Pada awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel beta di pankreas menunjukkan adanya gangguan pada saat sekresi insulin fase pertama yaitu gagalnya insulin dalam mengkompensasi resistensi insulin apabila tidak di tangani akan mengakibatkan kerusakan sel beta di pankreas yang terjadi secara progresif yang disebut dengan defisiensi insulin (Decroli, 2019).

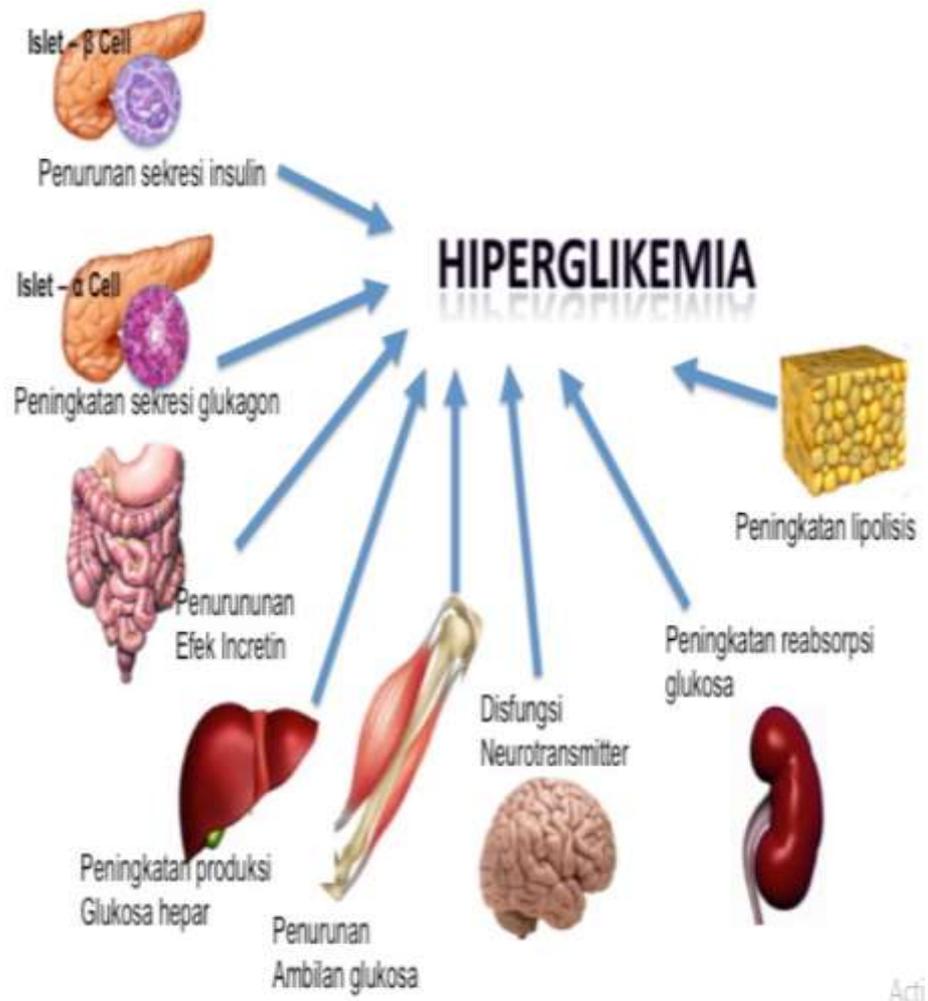


Gambar 2.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (Decroli, 2019)

2.2.3 Patogenesis

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas merupakan kerusakan sentral dari Diabetes Melitus tipe 2. Kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak

(meningkatnya lipolysis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorbs glukosa), dan otak (resistensi insulin), organ tersebut berperan dalam menimbulkan gangguan toleransi glukosa pada Diabetes Melitus tipe 2 (PERKENI, 2015).



Gambar 2.3 The ominous octet, delapan organ yang berperan dalam pathogenesis hiperglikemia pada Diabetes Melitus tipe 2 (PERKENI, 2015).

Secara garis besar pathogenesis Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh delapan hal (*omnius octet*) berikut (PERKENI, 2015):

2.3.3.1 Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis Diabetes melitus tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat menurun. Obat antidiabetik yang

bekerja melalui jalur ini adalah sulfonylurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2.3.3.2 Liver

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP = *Hepatic Glucose Production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis.

2.3.3.3 Otot

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

2.3.3.4 Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA = *Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses gluconeogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

2.3.3.5 Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibandingkan jika diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*Glucagon-Like Polipeptide-1*) dan GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* atau disebut *Gastric Inhibitory Polypeptide*). Pada penderita Diabetes melitus tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP.

Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah kelompok DPPH-4 inhibitor.

2.3.3.6 Sel alpha pankreas

Sel – α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HPG dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang bekerja dengan menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan amylin.

2.3.3.7 Ginjal

Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co Transporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Pada penderita Diabetes melitus terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor contoh obatnya yaitu Dapaglifozin.

2.3.3.8 Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obesitas baik yang diabetes maupun non diabetes, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang

bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.

2.2.4 Manifestasi klinik

Keluhan utama yang terjadi pada pasien diabetes melitus tipe 2 meliputi, poliuria, polidipsia, dan polifagia. Pada penderita diabetes usia lanjut keluhan yang dialami yaitu keluhan akibat komplikasi degeneratif kronik pada pembuluh darah dan syaraf, karena terjadi perubahan patofisiologis akibat proses penuaan. Umumnya lansia penderita diabetes mengalami gangguan penglihatan katarak, retinopati dan glaucoma (Dewi, 2017).

Poliuria (banyak kencing) merupakan gejala umum pada pasien diabetes melitus. Banyaknya kencing ini disebabkan oleh kadar glukosa di dalam darah yang berlebih sehingga merangsang tubuh untuk mengeluarkannya melalui ginjal bersama urin. Gejala ini umumnya terjadi pada malam hari, yaitu ketika kadar glukosa dalam darah relatif tinggi (Pramono, 2019).

Polidipsia (banyak minum), sebenarnya merupakan reaksi tubuh dari sering kencing tersebut. Untuk menghindari tubuh terjadinya kekurangan cairan (dehidrasi), maka secara alamiah akan timbul rasa haus yang menimbulkan untuk terus minum (Pramono, 2019).

Polifagia (banyak makan) merupakan gejala yang tidak menonjol. Terjadinya banyak makan dikarenakan berkurangnya cadangan glukosa dalam tubuh, meskipun kadar glukosa dalam darah tinggi. Sehingga tubuh berusaha memperoleh cadangan makanan tambahan (Pramono, 2019).

2.2.5 Faktor resiko

Seseorang yang menderita diabetes melitus akan memiliki penderitaan yang lebih berat jika terdapat faktor resiko yang menyertainya. Faktor resiko munculnya diabetes melitus antara lain faktor keturunan,

dimana seseorang memiliki resiko untuk menderita diabetes melitus enam kali lebih besar jika salah satu atau kedua orang tuanya memiliki riwayat penyakit diabetes melitus. Penderita diabetes melitus dapat terserang dua masalah yaitu, hiperglikemia dan hipoglikemia (Saifunurmazah, 2013).

2.3 Pengelolaan Diabetes Melitus tipe 2

2.3.1 Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa dalam darah. Pemeriksaan glukosa darah yang di anjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan menggunakan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dilakukan dengan melakukan pemeriksaan darah kapiler dengan glucometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan berdasarkan adanya glukosuria (PERKENI, 2015).

Diagnosis diabetes membutuhkan penggunaan kriteria glikemik yang membedakan pasien dengan hemostasis glukosa normal dari pasien dengan diabetes. Kriteria dimaksudkan untuk mencerminkan peningkatan glukosa dimana komplikasi mikrovaskular telah terbukti meningkat (Dipiro et al., 2017).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (Dipiro et al., 2017)

No.	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus
1.	HbA1c $\geq 6,5\%$ ($\geq 0,0065$; ≥ 48 mmol/mol Hb). Tes harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) yang telah distandarisasi
2.	Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L). puasa didefinisikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama setidaknya 8 jam
3.	Glukosa plasma ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
4.	Pada pasien dengan gejala hiperglikemia klasik, kadar glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya diabetes melitus

1) Tes darah kapiler

Tes darah kapiler merupakan cara *screening* yang lebih cepat dan murah. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara menusuk ujung jari untuk diambil darahnya dan tidak boleh lebih dari setetes darah kapiler. Tes ini disebut *finger-prick blood sugar screening* atau gula darah *stick*. Pada alat *stick* yang dipakai ini sudah terdapat bahan kimia yang bila ditetesi darah akan bereaksi dalam 1-2 menit. Setelah itu akan muncul hasil pengukuran gula darah pasien. Pemeriksaan ini dapat dipakai untuk memeriksa gula darah darah puasa, 2 jam sesudah makan, maupun sewaktu atau acak (Rachmawati, 2015).

2) Pemeriksaan gula darah vena

Pemeriksaan gula darah vena biasanya dilakukan oleh petugas laboratorium. Pemeriksaan dilakukan dengan mengambil darah dari pembuluh darah vena pada lengan bagian dalam. Tujuan dari pemeriksaan ini adalah untuk menilai kadar gula darah setelah puasa (minimal 8 jam) dan glukosa darah 2 jam sesudah makan (2 jam pp-post prandial) (Rachmawati, 2015).

3) Tes toleransi glukosa

Tes toleransi glukosa merupakan pemeriksaan yang dinilai lebih teliti daripada lainnya. Pada pemeriksaan ini, setelah pasien melakukan 10 jam puasa, pagi harinya pasien dianjurkan datang ke laboratorium untuk memeriksakan gula darah. Kemudian pasien meminum glukosa 75 gram dan 2 jam kemudian diperiksa lagi gula darahnya (Rachmawati, 2015).

4) Tes glukosa urin

Glukosa yang menimbun dalam darah akan keluar melalui urin sehingga dapat terdeteksi pada tes urin. Adanya glukosa urin

adalah indikasi bahwa seseorang terkena penyakit diabetes melitus (Rachmawati, 2015).

Macam Kontrol Gula darah

1) Kadar gula darah sewaktu

Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu merupakan pemeriksaan gula darah yang dilakukan setiap waktu, tanpa adanya syarat puasa dan makan. Pada pemeriksaan ini dilakukan sebanyak 4 kali sehari pada saat sebelum makana dan sebelum tidur sehingga dapat dilakukan secara mandiri (Rachmawati, 2015).

2) Kadar gula darah puasa

Pemeriksaan kadar guladarh puasa adalah pemeriksaan yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8 sampai 10 jam. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya diabetes atau reaksi hipoglikemik (Rachmawati, 2015).

3) Kadar gula darah 2 jam setelah makan (*postprandial*)

Pemeriksaan kadar postprandial adalah pemeriksaan kadar gula darah yang dilakukan saat 2 jam setelah makan. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya diabetes atau reaksi hipoglikemik. Normalnya, kadar gula dalam darah tidak akan melebihi 180 mg per 100 cc darah. Kadar gula darah 190 mg/dl disebut sebagai nilai ambang ginjal (Rachmawati, 2015).

4) HbA1c

HbA1c adalah zat yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dan hemoglobin (bagian dari sel darah merah yang bertugas mengangkut oksigen ke seluruh bagian tubuh). Makin tinggi kadar gula darah, maka semakin banyak molekul hemoglobin yang berkaitan dengan gula (Rachmawati, 2015).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria diabetes melitus digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi TGT (Toleransi Glukosa Terganggu) dan GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu). Toleransi glukosa terganggu: hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL. Glukosa darah puasa terganggu: hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam <140 mg/dL (PERKENI, 2015).

Tabel 2.2 kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/d)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Prediabetes	5,7-6,4	100-125 mg/dL	140-199 mg/dL
Normal	< 5,7	< 100	< 140 mg/dL

Pada keadaan yang tidak memungkinkan dan tidak tersedia di fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan penyaring dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler diperbolehkan untuk patokan diagnosis diabetes melitus. Dalam hal ini harus diperhatikan perbedaan hasil pemeriksaan glukosa darah plasma vena dan glukosa darah kapiler seperti pada tabel 2.3 di bawah ini.

Tabel 2.3 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis diabetes melitus (mg/dL)

		Bukan DM	Belum Pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥ 100

2.3.2 Tatalaksana

Dalam tatalaksana terapi Diabetes melitus tipe 2 tujuan yang harus dicapai adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan penatalaksanaan meliputi tujuan jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan penatalaksanaan jangka pendek yaitu untuk menghilangkan keluhan dan tanda diabetes, mempertahankan rasa nyaman dan mencapai target pengendalian glukosa darah. Tujuan penatalaksanaan jangka panjang yaitu mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi makrovaskular dan mikrovaskuler, serta neuropati diabetikum. Tujuan akhir dari penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 adalah untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas diabetes. Untuk mencapai tujuan tersebut, perlu penatalaksanaan diabetes secara dini sehingga kadar glukosa darah puasa, glukosa darah sewaktu, variabilitas glukosa darah, HbA1c, tekanan darah, berat badan dan profil lipid dapat dikendalikan (Decroli, 2019).

Pada orang dengan dengan diabetes melitus tipe 2, diet dan olah raga biasanya direkomendasikan dalam upaya untuk mendorong penurunan berat badan dan untuk membalikkan resistensi insulin. Jika gagal, obat dapat diberikan untuk meningkatkan sensitivitas insulin atau untuk merangsang peningkatan produksi insulin oleh pankreas (Guyton & Hall, 2011).

2.3.3 Terapi Non Farmakologi

Pada pengelolaan pasien Diabetes melitus tipe 2 harus direncanakan terapi non farmakologis dan pertimbangan terapi farmakologi. Hal yang paling penting pada terapi non farmakologis adalah monitor sendiri kadar glukosa darah dan edukasi berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes pada pasien (Decroli, 2019)

2.3.3.1 Terapi Nutrisi Medis

Terapi nutrisi medis merupakan dasar pengobatan untuk semua pasien diabetes melitus. Sangat penting bagi pasien

untuk memahami hubungan antara asupan karbohidrat, obat-obatan, dan kontrol glukosa. Rencana makanan yang sehat mengandung cukup karbohidrat dan lemak jenuh rendah (kurang dari 7% total kalori) dengan semua vitamin dan mineral esensial. Pasien dengan berat badan berlebih atau obesitas dengan diabetes melitus tipe 2 memerlukan pembatasan kalori untuk mendorong penurunan berat badan (Dipiro et al., 2017).

Terapi nutrisi medis dilaksanakan dalam beberapa tahap. Pengenalan sumber dan jenis karbohidrat, pencegahan dan penatalaksanaan hiperglikemia harus dilakukan. Terapi nutrisi medis ini bersifat individu. Secara umum, terapi nutrisi medis meliputi upaya-upaya untuk mendorong pola hidup sehat, membantu kontrol gula darah, dan membantu pengaturan berat badan (Decroli, 2019).

2.3.3.2 Aktivitas fisik

Sebagian besar pasien diabetes mendapat manfaat dari aktivitas fisik yang dilakukan. Latihan aerobik meningkatkan sensitivitas insulin, sedikit meningkatkan kontrol glikemik pada sebagian besar individu, serta mengurangi resiko gangguan kardiovaskular, berkontribusi terhadap penurunan atau pemeliharaan berat badan. Pasien harus memilih kegiatan yang mereka sukai dan dilakukan secara rutin. Dimulai dengan berolahraga ringan pada pasien yang sebelumnya tidak melakukan aktivitas fisik. Jika pasien memiliki hipertensi yang tidak terkontrol, neuropati otonom, dan retinopati proliferatif direkomendasikan untuk pembatasan aktivitas berat. Aktivitas fisik setidaknya mencakup 150 menit /minggu latihan dengan intensitas sedang yang tersebar setidaknya tiga kali dalam seminggu. Selain itu, pelatihan resistensi atau kekuatan dianjurkan

setidaknya dua kali seminggu selama pasien tidak memiliki retinopati diabetik proliferasi (PDR) (Dipiro et al., 2017).

2.3.3.3 Edukasi Pasien

Edukasi terhadap pasien diabetes melitus tidak dapat dilakukan secara singkat hanya dengan melalui instruksi dan beberapa pamflet. Edukasi diabetes tidak hanya dilakukan pada saat diagnosis awal tetapi juga pada interval yang sedang berlangsung setiap waktu sangatlah penting. Pasien harus terlibat dalam pengambilan keputusan dan memiliki pengetahuan yang luas terkait dengan penyakit dan komplikasi yang dapat terjadi. Menekankan bahwa komplikasi dapat dicegah atau diminimalkan dengan kontrol glikemik yang baik dan mengelola faktor resiko CVD. Teknik wawancara dan motivasi terbukti secara efektif. Secara singkat, hal tersebut dengan mengajukan pertanyaan terbuka yang mendorong pasien untuk mengidentifikasi dan menyampaikan hambatan yang menghambat pencapaian tujuan kesehatan dan kemudian bekerja untuk mengatasinya dengan bimbingan edukasi (Dipiro et al., 2017).

2.3.4 Terapi farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Intervensi farmakologi dengan obat oral dan atau suntikan insulin. Pemilihan obat untuk pasien diabetes melitus tipe 2 memerlukan pertimbangan yang sesuai dengan kondisi pasien. Pertimbangan tersebut meliputi, lamanya menderita diabetes, adanya komorbid dan jenis komorbidnya, riwayat pengobatan sebelumnya dan kadar HbA1c (Decroli, 2019).

Pasien dengan HbA1c 7,5% (0,075; 58 mmol/mol Hb) atau kurang umumnya diobati dengan agen antihiperqlikemia yang tidak mungkin

menyebabkan hipoglikemia. Mereka yang memiliki kadar HbA1c lebih dari 7,5% tetapi kurang dari 8,5% pada awalnya dapat diobati dengan agen tunggal atau terapi kombinasi. Pasien dengan HbA1c awal yang lebih tinggi akan memerlukan dua agen atau insulin (Dipiro et al., 2017).

2.3.4.1 Obat antihyperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihyperglikemia oral dibagi menjadi lima golongan:

1. Pemacu sekresi insulin (insulin Secretagogue)

Sulfonilurea

Obat golongan sulfonilurea terbagi menjadi tiga generasi, sulfonilurea generasi pertama meliputi (asetoheksimid, klorpropamid, tolbutamid, tolazamid), generasi kedua (glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon, glikopiramid), dan generasi ketiga (glimpiride). Sulfonilurea generasi memiliki efek hipoglikemik yang sangat kuat. Sebaiknya digunakan hipoglikemik generasi II dan generasi III yang mempunyai waktu paruh yang pendek dan metabolisme lebih cepat. Karena semua sulfonilurea dimetabolisme di hepar dan dieksresikan melalui ginjal, golongan ini tidak boleh diberikan pada pasien Diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan fungsi hepar dan ginjal yang berat. Glikuidon mempunyai efek hipoglikemia yang sedang. Glikuidon dieksresi di empedu dan usus maka dapat diberikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan fungsi hati dan ginjal ringan. Pasien diabetes melitus tipe 2 usia lanjut, pada pemberian sulfonilurea harus diwaspadai akan timbulnya hipoglikemia. Kecenderungan hipoglikemia pada lansia disebabkan karena metabolisme sulfonilurea lebih lambat (Decroli, 2019).

Glinid

Glinid merupakan obat yang memiliki cara kerja seperti sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin pada fase pertama. Golongan ini terbagi menjadi dua macam jenis obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoate) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi dengan cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi terjadinya hiperglikemia post prandial (PERKENI, 2015).

2. Peningkat Sensitivitas Terhadap Insulin

Biguanid

Dikenal tiga jenis golongan biguanid, yaitu fenformin, buformin, dan metformin. Fenformin telah ditarik dari karena dapat menyebabkan terjadinya asidosis laktat. Metformin merupakan obat hiperglikemik yang digunakan saat ini. Metformin tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan kadar glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot dan adiposa (Decroli, 2019)

Metformin tidak boleh diberikan pada keadaan pasien seperti $GFR < 30 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$, adanya gangguan hati berat, serta pasien dengan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, PPOK, dan gagal jantung). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran cerna seperti gejala dyspepsia (PERKENI, 2015).

Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma)

suatu reseptor inti yang terdapat antara lain disel otot, lemak dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa dari jaringan perifer. Tiazolidinedion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Obat yang termasuk golongan ini adalah Pioglitazon (PERKENI, 2015).

3. Penghambat Absorpsi Glukosa di Saluran Cerna

Penghambat alfa glukosidase

Obat golongan ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat alfa glukosidase tidak diberikan pada keadaan $GFR \leq 30$ ml/menit/1,73 m², gangguan faal hati berat, *Irritable Bowel Syndrome*. Contoh obat dari golongan ini adalah Acarbose (PERKENI, 2015).

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

Obat golongan ini bekerja dengan menghambat kerja dari enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide -1*) tetap dalam konsentrasi tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Obat yang termasuk golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin (PERKENI, 2015).

5. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter2*)

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang bekerja dengan menghambat penyerapan glukosa kembali pada tubuli distal di ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini adalah Empaglifozin, dan Depaglifozin (Decroli, 2019).

2.3.4.2 Obat Antihiperqlikemia Suntik

Termasuk antihiperqlikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

1. Insulin

Insulin dapat diberikan pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk. Insulin juga dapat diberikan pada kasus-kasus diabetes melitus tipe 2 yang baru dikenal dengan terjadinya penurunan berat badan yang hebat dalam keadaan ketoasidosis (Decroli, 2019).

Berdasarkan lama kerjanya, insulin dibagi menjadi lima jenis, yaitu insulin kerja cepat (*rapid-acting insulin*), insulin kerja pendek (*short-acting insulin*), insulin kerja menengah (*intermediate-acting insulin*), insulin kerja panjang (*long-acting insulin*), dan insulin kerja ultra panjang (*ultra long-acting insulin*) (PERKENI, 2015).

2. Agonis GLP-1/ *Incretin Mimetic*

Agonis GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) dapat bekerja pada sel beta sehingga dapat terjadi peningkatan pelepasan insulin sehingga dapat mempunyai efek dalam menurunkan berat badan pada pasien diabetes melitus dengan obesitas. Obat yang termasuk dalam golongan

Agonis GLP-1, yaitu Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, dan Lixisenatide (PERKENI, 2015).

3. Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme yang berbeda. Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 6-10 unit, kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Dosis insulin dinaikkan secara perlahan apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target (PERKENI, 2015).

2.5 Rumah Sakit

2.5.1 Definisi Rumah Sakit

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no 56 tahun 2014 Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan dimana dilakukannya penyelenggaraan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat.

Rumah sakit merupakan salah satu sarana dari pelayanan kesehatan dalam menyelenggarakan upaya pelayanan kesehatan yang mengutamakan upaya penyembuhan dan pemulihan yang dilaksanakan secara terpadu dengan upaya peningkatan dan pencegahan serta melaksanakan upaya rujukan. Tugas rumah sakit adalah menyediakan keperluan pemeliharaan dan pemulihan kesehatan (DepKes, 2005)

2.5.2 Formularium Rumah Sakit

Formularium rumah sakit adalah daftar obat yang telah disepakati di rumah sakit tertentu oleh staf medis, disusun oleh Tim Farmasi dan Terapi yang ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit sebagai acuan penulisan resep dan penggunaan obat di rumah sakit (Sari, 2018).

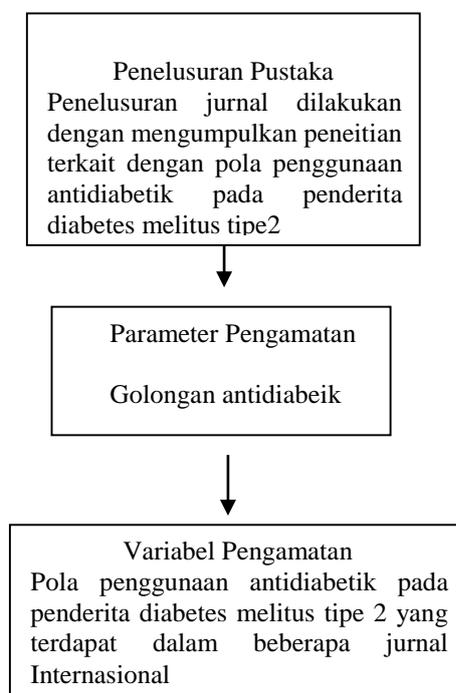
Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no 58 tahun 2014 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit menyebutkan bahwa Formularium Rumah Sakit disusun harus mengacu kepada Formularium Nasional. Formularium rumah sakit merupakan daftar obat yang disepakati staf medis, disusun oleh Tim Farmasi dan Terapi yang telah ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit. Formularium Rumah Sakit harus tersedia untuk semua penulis resep, pemberi obat, dan penyedia obat di rumah sakit. Evaluasi harus secara rutin dan dilakukan revisi sesuai kebijakan dan kebutuhan rumah sakit.

2.5.3 Rekam Medis

Rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain kepada pasien pada fasilitas pelayanan kesehatan. Pasien merupakan orang yang melakukan konsultasi terkait dengan kondisi kesehatannya untuk memperoleh pelayanan kesehatannya kepada dokter. Catatan merupakan tulisan yang ditulis oleh seorang dokter tentang tindakan pelayanan yang telah dilakukan kepada pasien

Rekam medis harus dibuat secara tertulis, lengkap dan jelas. Isi rekam medik pada pasien di fasilitas pelayanan kesehatan sekurang-kurangnya harus memuat identitas lengkap pasien, tanggal dan waktu pemeriksaan, hasil anamnesis mencakup sekurang-kurangnya keluhan dan riwayat penyakit pasien, hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medik (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2008).

2.6 Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2.5 Diagram Kerangka Pikir Penelitian