

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi

Diabetes melitus merupakan kondisi serius jangka panjang atau kronis yang terjadi karena adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah, disebabkan tubuh tidak dapat menghasilkan hormon insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (*International Diabetes Federation, 2019*).

Diabetes melitus didefinisikan sebagai peningkatan glukosa dalam darah disebabkan sekresi insulin yang tidak cukup atau gangguan sekresi insulin dari pankreas (Katzung, 2015).

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia (peningkatan kadar gula dalam darah) yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

2.1.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus menurut *American Diabetes Association* (2018), di kategorikan sebagai berikut :

2.1.2.1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Akibatnya, tubuh memproduksi sangat sedikit atau sama sekali tidak memproduksi insulin (*International Diabetes Federation, 2019*).

2.1.2.2. Diabetes melitus tipe 2

Pada diabetes tipe 2 terjadi hiperglikemia atau peningkatan kadar glukosa dalam darah disebabkan resistensi insulin. Selama keadaan resistensi insulin, hormon tidak efektif bekerja untuk mendorong peningkatan produksi insulin. Produksi insulin yang tidak memenuhi akibat dari kerusakan sel beta pancreas (*International Diabetes Federation, 2019*).

2.1.2.3. Diabetes melitus gastrointestinal

Diabetes melitus dalam masa kehamilan didiagnosis untuk pertama kalinya dan dapat terjadi kapan saja selama kehamilan (kemungkinan besar setelah 24 minggu). Diabetes melitus pada saat kehamilan berlaku untuk wanita hamil yang sebelumnya menderita diabetes atau memiliki diabetes yang pertama kali didiagnosis selama kehamilan (*International Diabetes Federation, 2019*).

2.1.2.4. Diabetes tipe lain

Contoh dari diabetes tipe lain ini adalah diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal), penyakit pada pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan diabetes yang diinduksi oleh obat atau bahan kimia (seperti diabetes dengan penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV / AIDS, atau setelah transplantasi organ) (*American Diabetes Association, 2018*).

2.1.3. Etiologi dan Patofisiologis Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.3.1. Resistensi insulin

Dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus diabetes melitus tipe 2 secara genetik adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin

merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan obesitas. Insulin tidak bisa bekerja secara maksimal di sel hati, otot dan lemak sehingga pankreas harus memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada diabetes melitus tipe 2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit diabetes melitus tipe 2 semakin progresif (Decroli Eva, 2019).

2.1.3.2. Disfungsi sel beta pankreas

Pada perjalanan penyakit DM tipe 2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pancreas (Decroli Eva, 2019).

Sebelum dipastikan diagnosis DM tipe 2, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis dipastikan DM tipe 2, sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta pankreas yang normal tinggal 50%. Pada tahap lanjut dari perjalanan DM tipe 2, sel beta pankreas diganti dengan jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami penurunan, sehingga secara klinis DM tipe 2 sudah menyerupai DM tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut (Decroli Eva, 2019).

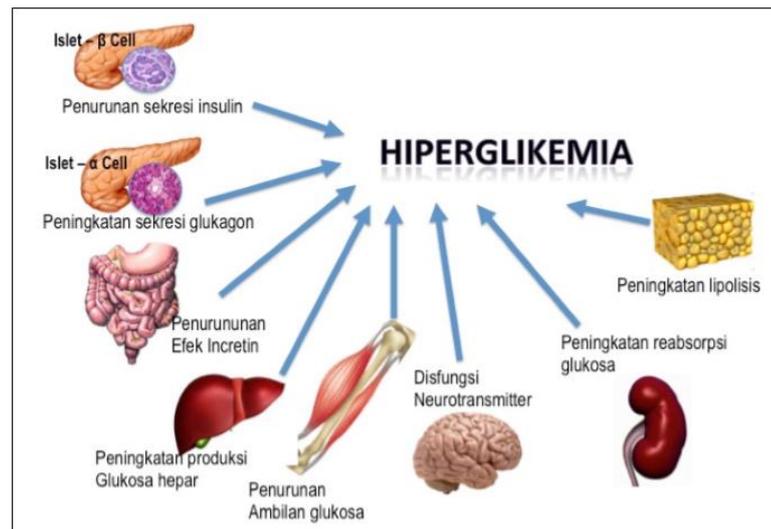
2.1.3.3. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan juga memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit DM tipe 2. Faktor lingkungan tersebut adalah adanya obesitas, banyak makan, dan kurangnya aktivitas fisik (Decroli Eva, 2019).

Peningkatan berat badan adalah faktor resiko terjadinya diabetes melitus tipe 2. Walaupun demikian sebagian besar populasi yang mengalami obesitas tidak menderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian terbaru telah menelaah adanya hubungan antara DM tipe 2 dengan obesitas yang melibatkan sitokin proinflamasi yaitu tumor necrosis faktor alfa (TNF α) dan interleukin-6 (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, proses selular seperti disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma (Decroli Eva, 2019).

2.1.4. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe II

Menurut DeFronzo (2009), menjelaskan bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita diabetes melitus tipe 2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai *the ominous octet* gambar 2.1



Gambar 2.1 *The ominous octet*, delapan organ yang berperan dalam patogenesis DM tipe 2

Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (*ominous octet*) berikut : (DeFronzo, 2009)

2.1.4.1. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

2.1.4.2. Liver

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat keadaan basal oleh liver (HGP = *hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis.

2.1.4.3. Otot

Pada penderita DM 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.

2.1.4.4. 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 glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipototoxicity. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

2.1.4.5. Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (*glucagon-like polypeptide-1*) dan GIP (*glucose-dependent insulinotrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide*). Pada penderita DM 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 DPP-4 inhibitor.

Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat

yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah akarbosa.

2.1.4.6. Sel *alpha* pankreas

Sel *alpha* pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel *alpha* berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan amylin.

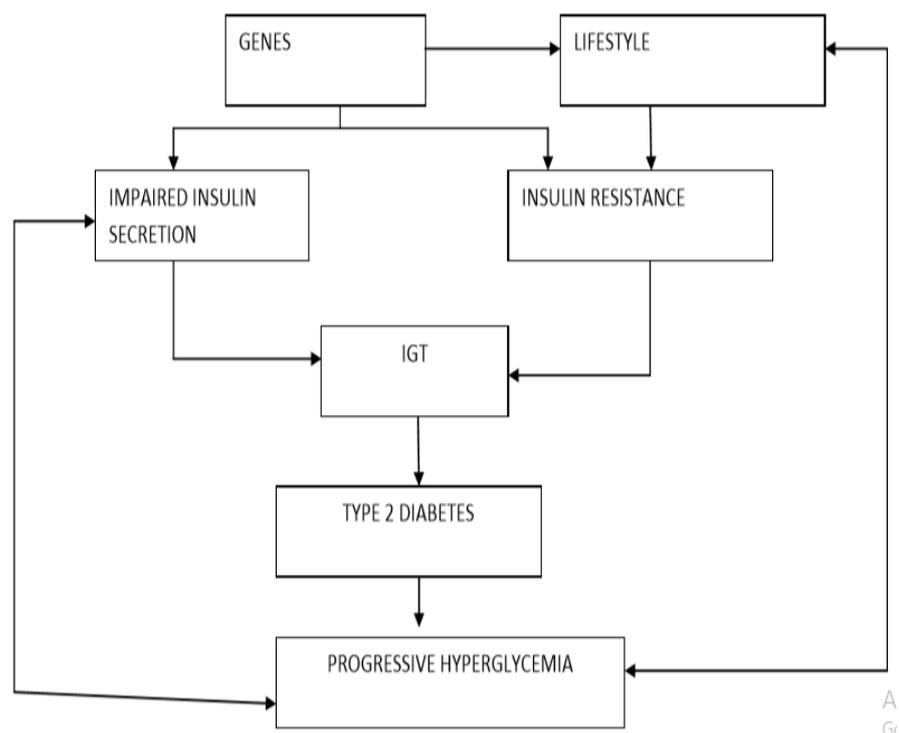
2.1.4.7. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co- Transporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM 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 urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

2.1.4.8. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-DM, 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.

Patologis utama pada diabetes tipe 2 yaitu gangguan sekresi insulin melalui disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin. Faktor genetik berhubungan besar dengan diabetes melitus tipe 2 dari pada diabetes melitus tipe 1. Diabetes melitus tipe 2 dominan disebabkan oleh faktor genetik yang berhubungan dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin serta faktor lingkungan seperti obesitas, kurang olahraga, dan stres serta penuaan. Patogenesis diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.2 (Ozougwu, 2013).



Gambar 2.2 Patogenesis diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin

2.1.5. Diagnosis

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2015) diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer.

Berdasarkan usulan kriteria oleh IDF dan WHO mengenai kriteria diagnosis penyakit DM pada tabel 2.1 yang sangat diperlukan untuk memutuskan tatalaksana terapi pengobatan yang efektif dan mempermudah pemantauan (*International Diabetes Federation, 2017*).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- a. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Tabel 2.1 Standar kriteria diagnosis oleh IDF dan WHO

Pemeriksaan	Hiperglikemia Menengah (Prediabetes)	Diabetes
Glukosa Puasa	Glukosa puasa 100-125 mg / dL (6.1-7.0 mmol / L)	≥ 126 mg / dL (7.0 mmol / L)
Glukosa 2 jam setelah makan	140-199 mg / dL (7.8-11.0 mmol / L)	≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L)

dengan beban 75 gram glukosa	
Glukosa plasma acak atau sewaktu	≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / L)
HbA1c	$\geq 6,5\%$ (48 mmol / mol)

Sumber : *International Diabetes Federation* (2017).

Catatan : Puasa didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori minimal dalam waktu 8 jam. Tes HbA1c, uji kontrol diabetes dan uji komplikasi harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode yang bersertifikat NGSP (*National Glycohaemoglobin Standardization Program*). Tes glukosa postprandial 2 jam sebelumnya harus dilakukan konsumsi beban glukosa yang mengandung setara dengan glukosa anhidrat 75 gram yang dilarutkan dalam air (*International Diabetes Federation*, 2017).

Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standard NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi- kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi (Soelistijo, *et al.*, 2015).

2.1.6. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus sering menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular terutama didasari oleh karena adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih disebabkan oleh hiperglikemia kronik (Decroli Eva, 2019).

2.1.6.1. Ulkus kaki diabetik

Ulkus kaki diabetik (UKD) merupakan salah satu komplikasi kronik dari diabetes melitus tipe 2 yang sering ditemui. UKD

adalah penyakit pada kaki penderita diabetes dengan karakteristik adanya neuropati sensorik, motorik, otonom dan atau gangguan pembuluh darah tungkai. UKD merupakan salah satu penyebab utama penderita diabetes dirawat di rumah sakit (Decroli Eva, 2019).

2.1.6.2. Komplikasi diabetes melitus pada ginjal

Pada dekade terakhir, penyakit ginjal diabetes (PGD) menjadi penyebab utama penyakit ginjal tahap akhir. Penyakit ginjal diabetes dialami oleh hampir sepertiga pasien yang menderita diabetes. Pasien diabetes yang menjalani hemodialisis memiliki angka survival yang buruk dengan mortalitas 5 tahun sebanyak 70% (Decroli Eva, 2019).

PGD terjadi sebagai akibat interaksi antara faktor hemodinamik dan metabolik. Faktor hemodinamik berkontribusi dalam perkembangan PGD melalui peningkatan tekanan sistemik dan intraglomerular, yang akan mengaktifasi jalur hormon vasoaktif seperti *Renin Angiotensin System* (RAS) dan endotelin. Faktor hemodinamik akan meningkatkan *intracellular second messengers* seperti Protein Kinase C (PKC), Mitogen Activated Protein (MAP kinase), NF- κ β dan bermacam GF seperti sitokin prosklerotik, TGF- β , *Permeability Enhancing Growth Factor* (PEGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Decroli Eva, 2019).

Kondisi hiperglikemia dan produksi mediator humoral, sitokin dan bermacam *growth factor* menyebabkan perubahan struktur ginjal, seperti peningkatan deposisi matrik mesangial dan perubahan fungsi seperti peningkatan permeabilitas membrana basalis glomerulus. Selanjutnya,

perkembangan dan progresifitas PGD dipengaruhi oleh berbagai macam perubahan metabolik yang diinduksi oleh hiperglikemia dan gangguan hemodinamik (Decroli Eva, 2019).

2.1.6.3. Komplikasi diabetes melitus pada mata

Komplikasi diabetes pada mata adalah komplikasi yang sangat ditakuti, penyakit yang terjadi pada komplikasi ini yaitu retinopati diabetik, edema makula diabetik, katarak dan glaukoma, tetapi juga penglihatan ganda dan ketidakmampuan fokus pada penglihatan. Di sebagian besar negara, retinopati diabetik diakui sebagai salah satu penyebab utama kebutaan pada populasi usia kerja dengan konsekuensi pribadi dan sosial ekonomi yang dahsyat, meskipun berpotensi dapat dicegah dan diobati. Diagnosis dini dan perawatan retinopati diabetik yang tepat waktu dapat mencegah gangguan penglihatan dan kebutaan. Menjaga glukosa dalam darah pada batas normal dan manajemen tekanan darah yang dilengkapi dengan skrining untuk retinopati diabetik dapat mengurangi dampak penyakit mata diabetik (*International Diabetes Federation*, 2019).

2.1.6.4. Komplikasi diabetes melitus pada jantung

Terdapat hubungan erat antara hiperglikemia, resistensi insulin, dan penyakit vaskuler. Pada diabetes melitus tipe 2, adanya resistensi insulin dan hiperglikemia kronik dapat mencetuskan inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan availabilitas nitrit oksida endotel vaskuler. Kerusakan endotel akan menyebabkan terbentuknya lesi aterosklerosis koroner yang kemudian berujung pada penyakit kardiovaskuler (Decroli Eva, 2019).

Komplikasi makrovaskular yang sering pada penderita diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit pembuluh arteri karotis. diabetes melitus tipe 2 merupakan faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab kematian terbanyak pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Decroli Eva, 2019).

Hampir 50% total kematian pada diabetes melitus tipe 2 adalah karena penyakit kardiovaskuler. Diabetes dan penyakit kardiovaskuler merupakan kombinasi penyakit yang sering dan merupakan keadaan serius. Dengan demikian, diagnosis dan penatalaksanaan harus dilakukan dengan tepat (Decroli Eva, 2019).

2.1.7. Penatalaksanaan Terapi Diabetes Melitus

Dalam mengobati pasien diabetes melitus tipe 2 tujuan yang harus dicapai adalah meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan penatalaksanaan meliputi tujuan penatalaksanaan jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan penatalaksanaan jangka pendek adalah menghilangkan keluhan dan tanda diabetes melitus, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah. Tujuan penatalaksanaan jangka panjang adalah untuk mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler, serta neuropati diabetikum. Tujuan akhir pengelolaan diabetes melitus tipe 2 adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas diabetes melitus (Decroli Eva, 2019).

Dalam mencapai tujuan tersebut, perlu penatalaksanaan diabetes secara lebih dini dan lebih cepat sehingga kadar glukosa darah puasa, glukosa darah setelah makan, variabilitas glukosa darah, HbA1c, tekanan darah, berat badan dan profil lipid dapat dikendalikan. Hal ini

dapat tercapai melalui pengelolaan pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan pola hidup, disamping terapi farmakologis (Decroli Eva, 2019).

2.1.7.1. Terapi non-farmakologis

Dari awal, pada pengelolaan pasien DMT2 harus direncanakan terapi non farmakologis dan pertimbangan terapi farmakologis. Hal yang paling penting pada terapi non farmakologis adalah monitor sendiri kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes pada pasien. Berikut langkah-langkah penatalaksanaan terapi non-farmakologis pada diabetes melitus tipe 2 :

a. Diet diabetes

Ada beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan penyandang diabetes. Cara yang paling umum digunakan adalah dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kalori/kgBB ideal (BBI), ditambah atau dikurangi dengan beberapa faktor koreksi. Faktor koreksi ini meliputi jenis kelamin, umur, aktivitas, dan berat badan (Decroli Eva, 2019).

b. Komposisi makanan

Persentase asupan karbohidrat yang dianjurkan untuk pasien DMT2 adalah sebesar 45-65% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak yang dianjurkan adalah sekitar 20-25% dari kebutuhan kalori total. Asupan lemak ini tidak diperkenankan melebihi 30% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak jenuh yang dianjurkan adalah kurang 7% dari kebutuhan kalori total. Persentase asupan lemak tidak jenuh ganda yang dianjurkan adalah kurang 10% dari kebutuhan kalori total (Decroli Eva, 2019).

Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah bahan makanan yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain : daging berlemak dan susu penuh (*whole milk*). Anjuran konsumsi kolesterol adalah kurang 300 mg/hari. Persentase asupan protein yang dianjurkan adalah sebesar 10 - 20% dari kebutuhan kalori total. Sumber protein yang baik adalah *seafood* (ikan, udang, cumi), daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu, dan tempe. Pada pasien dengan PGD perlu penurunan asupan protein menjadi 0,8 g/kgBB perhari atau sekitar 10% dari dari kebutuhan kalori total (Decroli Eva, 2019).

Pemanis dikelompokkan menjadi pemanis bergizi dan pemanis tak bergizi. Pemanis bergizi meliputi gula alkohol dan fruktosa. Gula alkohol antara lain isomalt, lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol, dan xylitol. Dalam penggunaannya, pemanis bergizi perlu diperhitungkan kandungan kalornya. Fruktosa tidak dianjurkan digunakan pada penyandang diabetes karena dapat mempengaruhi kadar lemak darah. Pemanis tak bergizi seperti aspartam, sakarin, acesulfame potassium, sukralose, dan neotame (Decroli Eva, 2019).

c. Diet mediterania

Diet mediterania adalah diet dengan pola makan nabati yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1960. Secara umum, diet nabati ini adalah diet dengan komposisi utama buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, sereal, dan gandum; minyak zaitun sebagai sumber utama lemak; produk susu, ikan dan unggas; dan daging merah

dan anggur yang sedikit terutama saat makan (Decroli Eva, 2019).

Diet mediterania dapat memperbaiki kontrol glikemik dan menurunkan faktor risiko kardiovaskular, termasuk tekanan darah sistolik, kolesterol total, kolesterol HDL, dan trigliserida pada DMT2. Diet mediterania menurunkan HbA, kadar glukosa darah puasa, dan 1c menunda kebutuhan untuk terapi obat antihiperqlikemik (Decroli Eva, 2019).

d. Latihan jasmani

Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DMT2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50- 70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

2.1.7.2. Terapi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

a. Obat antihiperqlikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti- hiperqlikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

Pemacu sekresi insulin

a) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal) (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

b) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, 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 diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

1) Peningkat sensitivitas terhadap insulin

a) Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM2. Dosis Metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi

ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti: GFR < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebro- vaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung [NYHA FC III-IV]). Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dispepsia (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

b) Tiazolidindion (TZD)

Tiazolidindion 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. Tiazolidindion 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 yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

- 2) Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan
Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek

menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan yaitu $GFR \leq 30$ ml/min/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

3) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat golongan penghambat DPP-IV 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 golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

4) Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter 2*)

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

approvable letter dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015 (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

b. Obat antihiperglikemia suntik

1) Insulin

Insulin diperlukan pada keadaan :

- a) HbA1c > 9% dengan kondisi dekomposisi metabolik
- b) Penurunan berat badan yang cepat
- c) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- d) Krisis Hiperglikemia
- e) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
- f) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- g) Kehamilan dengan DM/Diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan
- h) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- i) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
- j) Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 5 jenis, yakni :

1. Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)
2. Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*)
3. Insulin kerja menengah (*Intermediate- acting insulin*)
4. Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
5. Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long- acting insulin*) (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Tabel 2.2 Jenis dan waktu kerja insulin (Soelistijo, *et al.*, 2015)

Jenis Insulin	Onset	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog kerja cepat (<i>Rapid-Acting</i>)				
Insulin Lispro (Humalog®)				
Insulin Aspart (Novorapid®)	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen /cartridge Pen, vial Pen
Insulin Glulisin (Apidra®)				
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (<i>Short-Acting</i>)				
Humulin® R	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, pen / cartridge
Actrapid®				
Insulin manusia kerja menengah = NPH (<i>Intermediate-Acting</i>)				
Humulin N®				
Insulatard®	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial, pen / cartridge
Insuman Basal®				
Insulin analog kerja panjang (<i>Long-Acting</i>)				
Insulin Glargine (Lantus®) Insulin				
Detemir (Levemir®)	1-3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Pen
Lantus 300				
Insulin analog kerja ultra panjang (<i>Ultra Long-Acting</i>)				
Degludec (Tresiba®)*	30-60 menit	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Samp ai 48 jam
Insulin manusia campuran (<i>Human Premixed</i>)				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% reguler)	30-60 menit	3-12 jam		
70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% reguler)				
Insulin analog campuran (<i>Human Premixed</i>)				
75/25 Humalogmix® (75% protamin lispro, 25% lispro)	12-30 menit	1-4 jam		
70/30 Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart) 50/50 Premix				

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2015).

NPH:neutral protamine Hagedorn; NPL:neutral protamine lispro. Nama obat disesuaikan dengan yang tersedia di Indonesia.

*Belum tersedia di Indonesia

2) **Agonis GLP-1/*creatin mimetic***

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel-beta sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah: Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, dan Lixisenatide (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Salah satu obat golongan agonis GLP-1 (Liraglutide) telah beredar di Indonesia sejak April 2015, tiap pen berisi 18 mg dalam 3 ml. Dosis awal 0.6 mg perhari yang dapat dinaikkan ke 1.2 mg setelah satu minggu untuk mendapatkan efek glikemik yang diharapkan. Dosis bisa dinaikkan sampai dengan 1.8 mg. Dosis harian lebih dari 1.8 mg tidak direkomendasikan. Masa kerja Liraglutide selama 24 jam dan diberikan sekali sehari secara subkutan (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

c. Terapi kombinasi

Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat anti-hiperglikemia oral (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. 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 (pada umumnya 2 unit)

apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, sedangkan pemberian obat antihiperqlikemia oral dihentikan dengan hati-hati (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

2.2. Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat

Dalam melakukan pengobatan harus menjamin pasien tepat mendapatkan terapi pengobatan yang efektif dan efisien, guna meningkatkan derajat kesehatan pasien dan mutu pelayanan kesehatan. WHO memprediksi bahwa lebih dari separuh dari seluruh obat di dunia diresepkan, diberikan dan dijual dengan cara yang tidak tepat dan separuh dari pasien menggunakan obat secara tidak tepat.

Menurut KEMENKES RI (2011), penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi syarat sebagai berikut :

a. Tepat diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

b. Tepat indikasi penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Antibiotik, misalnya diindikasikan untuk infeksi bakteri. Dengan demikian, pemberian obat ini hanya dianjurkan untuk pasien yang memberi gejala adanya infeksi bakteri.

c. Tepat pemilihan obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

d. Tepat dosis

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

e. Tepat cara pemberian

Obat Antasida seharusnya dikunyah dulu baru ditelan. Demikian pula antibiotik tidak boleh dicampur dengan susu, karena akan membentuk ikatan, sehingga menjadi tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektivitasnya.

f. Tepat interval waktu pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per hari (misalnya 4 kali sehari), semakin rendah tingkat ketaatan minum obat. Obat yang harus diminum 3 x sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

g. Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing. Untuk Tuberkulosis dan Kusta, lama pemberian paling singkat adalah 6 bulan. Lama pemberian kloramfenikol pada demam tifoid adalah 10-14 hari. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan.

h. Waspada terhadap efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi, karena itu muka merah setelah pemberian atropin bukan alergi, tetapi efek samping sehubungan vasodilatasi pembuluh darah di wajah.

i. Tepat penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofi lin dan aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindarkan, karena resiko terjadinya nefrotoksisitas pada kelompok ini meningkat secara bermakna.

j. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau

Untuk efektif dan aman serta terjangkau, digunakan obat-obat dalam daftar obat esensial. Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar di bidang pengobatan dan klinis. Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli melalui jalur resmi. Semua produsen obat di Indonesia harus dan telah menerapkan CPOB.

k. Tepat informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi.

l. Tepat tindak lanjut (*follow-up*)

Pada saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

m. Tepat penyerahan obat (*dispensing*)

Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispenser sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotek atau tempat penyerahan obat di Puskesmas, apoteker/asisten apoteker menyiapkan obat yang dituliskan peresep pada lembar resep untuk kemudian diberikan kepada pasien. Proses penyiapan dan penyerahan harus dilakukan secara tepat, agar pasien mendapatkan obat sebagaimana harusnya. Dalam menyerahkan obat juga petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien.

n. Kepatuhan pasien

Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan, ketidaktaatan minum obat umumnya terjadi pada keadaan yaitu sediaan obat terlalu beragam, frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering, jenis dan jumlah obat yang diberikan terlalu banyak, pemberian obat dalam jangka Panjang tanpa informasi, pasien tidak mendapatkan informasi penggunaan obat yang cukup, timbulnya efek samping tanpa diberikan penjelasan terlebih dahulu.

2.3. Rumah Sakit

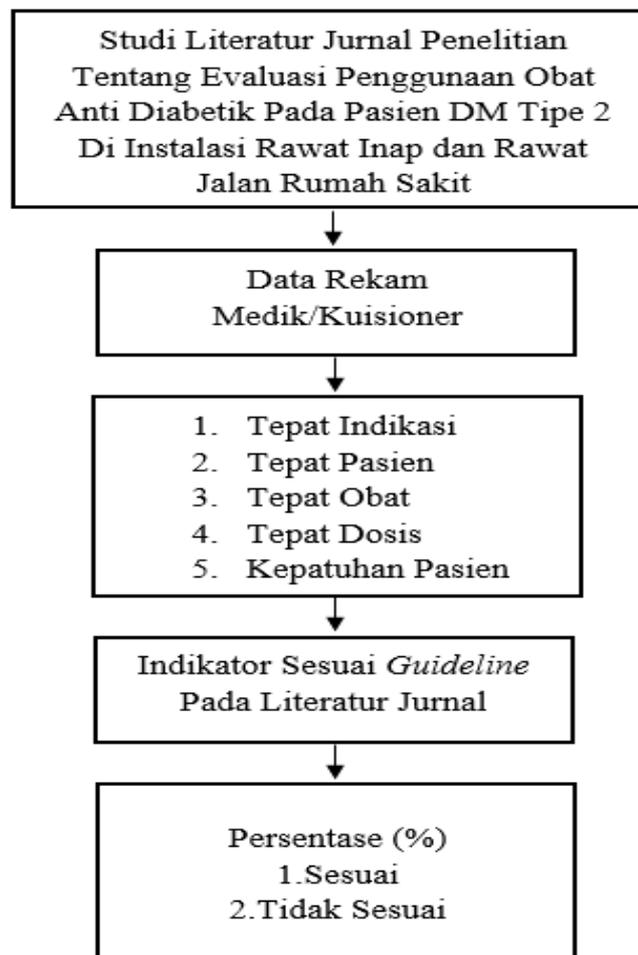
Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 30 Tahun 2019, menjelaskan Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (KEMENKES RI, 2019).

Menurut WHO (*World Health Organization*) rumah sakit adalah bagian integral dari suatu organisasi sosial dan kesehatan dengan fungsi menyediakan pelayanan paripurna (komprehensif), penyembuhan penyakit (kuratif) dan pencegahan penyakit (preventif) kepada masyarakat. Rumah sakit juga merupakan pusat pelatihan bagi tenaga kesehatan dan pusat penelitian medik (Antara, *et al.*, 2018).

2.4. Rekam Medik

Menurut KEMENKES RI (2008), menjelaskan bahwa rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang pasien, pemeriksaan, pengobatan tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien.

2.5. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2.3 Kerangka pikir penelitian