

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah penyakit gangguan metabolisme yang bersifat kronis dengan karakteristik hiperglikemia. Berbagai komplikasi dapat timbul akibat kadar gula darah yang tidak terkontrol, misalnya neuropati, hipertensi, jantung koroner, retinopati, nefropati, dan gangren (PERKENI 2011).

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolism dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau kedua-duanya (ADA 2010).

Diabetes melitus adalah keadaan hiperglikemia kronik yang di sertai berbagai kelainan metabolism akibat gangguan hormonal yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal saraf dan pembuluh darah. Diabetes mellitus klinis adalah suatu sindroma gangguan metabolisme dengan hiperglikemia yang tidak semestinya sebagai akibat suatu defisiensi sekresi insulin atau berkurangnya efektifitas biologis dari insulin atau keduanya (Rendy & Margareth 2012).

2. Etiologi Diabetes Mellitus

Kombinasi antara faktor genetik, faktor lingkungan, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan penyebab terjadinya diabetes mellitus. Efek diabetes mellitus meliputi kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan berbagai organ. Diabetes mellitus dapat muncul dengan gejala karakteristik seperti haus, poliuria, polidipsia, polifagia serta peningkatan kadar glukosa atau disebut dengan hiperglikemia yaitu suatu kadar gula darah yang tingginya sudah membahayakan. Dalam bentuk yang paling parah, ketoasidosis atau keadaan hiperosmolar nonketotik dapat berkembang dan menyebabkan pingsan, koma dan dalam keadaan tidak adanya pengobatan yang efektif dapat menyebabkan kematian. Seringkali gejala yang tidak parah, atau mungkin tidak adanya gejala dan akibat dari hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan patologis dan fungsional dari

organ-organ tubuh dan dapat terjadi untuk waktu yang lama sebelum diagnosis ditegakkan (KAKU 2010).

3. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi secara luas yang digunakan pertama kali dari diabetes mellitus diterbitkan oleh WHO pada tahun 1980 (WHO 1980) dan dalam bentuk yang dimodifikasi pada tahun 1985 (WHO 1985). Tahun 1980 dan 1985 klasifikasi diabetes mellitus dikategori sempurna intoleransi glukosa yang termasuk juga dalam kelas klinis dan dua risiko statistik. Pada tahun 1980, Komite Ahli mengusulkan dua kelas utama diabetes mellitus dan nama mereka, IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) atau Diabetes mellitus Tipe 1 dan NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) atau Diabetes mellitus Tipe 2. Pada tahun 1985 istilah diabetes mellitus Tipe 1 dan Tipe 2 dihilangkan, tetapi istilah IDDM dan NIDDM dipertahankan dan kelas Malnutrisi yang berhubungan dengan Diabetes Mellitus (MRDM-*Malnutrition Related Diabetes Mellitus*) diperkenalkan (WHO 1999). Klasifikasi baru berisi tahapan yang menggambarkan berbagai tingkat hiperglikemia pada subjek individu dengan salah satu proses penyakit yang dapat menyebabkan diabetes mellitus (WHO 1999). Disarankan bahwa istilah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* dan akronim mereka IDDM dan NIDDM tidak lagi digunakan karena membingungkan (WHO 1999) dan istilah Tipe 1 dan Tipe 2 diperkenalkan kembali (WHO 1999).

Tabel 1. Klasifikasi etiologis DM

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolute 1. Autoimun 2. Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	1. Defek genetik fungsi sel beta 2. Defek genetik kerja insulin 3. Penyakit eksokrin pankreas 4. Endokrinopati 5. Karena obat atau zat kimia 6. Infeksi 7. Sebab imunologi yang jarang

Tipe lain	8. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestational	Intoleransi glukosa dengan onset pada waktu kehamilan

Sumber : PERKENI (2011).

4. Patofisiologi Umum

Diabetes mellitus dapat dilihat melalui gejala seperti haus, poliuria, pengelihatan buram dan penurunan berat badan. Dalam bentuk yang paling parah , ketoasidosis atau keadaan hiperosmolar nonketotik dapat berkembang dan menyebabkan pingsan, koma dan dalam pengobatan yang tidak efektif dapat terjadi kematian. Seringkali gejala yang tidak parah atau mungkin tidak ada gejala dan akibat dari hiperglikemia cukup untuk menyebabkan perubahan patologis dan fungsional dapat terjadi untuk waktu yang lama sebelum adanya diagnosis (Kaku 2010). Efek jangka panjang dari diabetes mellitus dapat meliputi pengembangan progresif komplikasi tertentu seperti retinopati dengan kebutuhan potensial, nefropati yang dapat menyebabkan gagal ginjal atau neuropati dengan risiko ulkus kaki, amputasi, sendi charcot dan fitur disfungsi otonom lainnya serta termasuk difungsi seksual. Pasien dengan diabetes memiliki peningkatan risiko yang lebih besar kardiovaskular, pembuluh darah perifer dan penyakit serebrovaskular (Corwin 2011). Ada beberapa proses patogenik yang terlibat dalam pengembangan diabetes mellitus. Hal ini termasuk proses yang penghancuran sel beta pankreas dengan defisiensi insulin konsekuensi dan hal lainnya yang mengakibatkan resistensi terhadap kerja insulin. Kelainan karbohidrat, lemak dan metabolisme protein terjadi karena kekurangan insulin pada jaringan target yang disebabkan oleh sensitivitas dan kekurangan produksi insulin (Corwin 2011).

4.1. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 1. Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kerusakan selektif sel-β pankreas yang memproduksi insulin. Onset penyakit klinis yang merupakan tahap akhir dari kerusakan sel-β dan mengarah ke tipe diabetes mellitus 1. Al Homsi dan Lukic (2008) menjelaskan bahwa beberapa fitur ciri diabetes mellitus tipe 1 sebagai penyakit autoimun : (a) Adanya sel-immuno yang kompeten dan hal lainnya yang tidak disaring dijaringan pankreas; (b) Asosiasi kerentanan terhadap penyakit

dengan kelas II (respon imun) gen kompleks histokompatibilitas utama (MHC, Human Leukocyte Antigen/HLA); (c) Adanya autoantibodi spesifik sel islet; (d) Penggantian sel T yang diperantarai regulasi kekebalan tubuh, terutama dalam kompartemen sel CD4⁺T; (e) Keterlibatan monokin dan sel TH1 yang menghasilkan interleukin dalam proses penyakitnya; (f) Respon untuk imunoterapi dan; (g) Sering terjadinya penyakit auto-imun spesifik pada organ lain dan pada individu atau anggota keluarganya yang terkena.

Patogenesis kerusakan sel-β selektif dalam jaringan pada diabetes mellitus tipe 1 sulit untuk dipahami karena heterogenitas yang ditandai dengan lesi pada pankreas. Pada awal hiperglikemia terbuka, campuran pseudo pulau atrofi dengan sel yang memproduksi glikogen (sel), somatostatin (sel d) dan pankreas polipeptida (sel PP), sel-b dan limfosit infiltrasi dan monosit dapat dilihat (Al Homsi MF & Lukic ML 2008). Infiltrasi limfosit yang hanya ditemukan di sel islet yang mengandung residu sel-β dan kemungkinan bahwa kronisitas dimana tipe 1 DM berkembang menggambarkan keragaman dari lesi tersebut (Al Homsi MF & Lukic ML 2008).

Penghancuran autoimun dari sel-β pankreas, menyebabkan defisiensi sekresi insulin yang menghasilkan gangguan metabolismik yang berhubungan dengan DM tipe 1. Selain hilangnya sekresi insulin, fungsi sel-α pankreas juga tidak normal dan ada sekresi berlebihan glukagon pada pasien DM tipe 1. Biasanya hiperglikemia menyebabkan sekresi glucagon berkurang, namun pasien DM tipe 1, sekresi glukagon tidak ditekan oleh hiperglikemia (Raju SM & Raju B 2010).

Sekresi yang dihasilkan tidak tepat dan dapat meningkatkan kadar glukagon, keadaan ini dapat memperburuk kerusakan metabolismik karena tubuh kekurangan insulin. Contoh yang paling menonjol dari gangguan metabolismik ini adalah bahwa pasien dengan DM tipe 1 secara cepat dapat berkembang menjadi ketoasidosis diabetes dengan tidak adanya pemberian insulin. Meskipun kekurangan insulin adalah kerusakan utama dalam DM tipe 1, tetapi ada juga kerusakan dalam pengadaan insulin (Ozougwu *et al*, 2013). Ada beberapa mekanisme biokimia yang menjelaskan penurunan respon jaringan terhadap insulin. Kekurangan insulin menyebabkan lipolisis yang tidak terkendali dan peningkatan kadar asam lemak

bebas dalam plasma, yang menekan metabolisme glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka (Raju SM & Raju B 2010).

Hal ini mengganggu dalam pemanfaatan glukosa dan kekurangan insulin juga menurunkan ekspresi dari beberapa gen yang diperlukan jaringan target untuk merespon secara normal terhadap insulin seperti glukokinase di hati dan GLUT 4 golongan transporter glukosa dalam jaringan adiposa. Raju SM dan Raju B (2010) menjelaskan bahwa gangguan metabolik utama, yang merupakan hasil dari kekurangan insulin pada pasien DM tipe 1 adalah glukosa, lipid dan metabolisme protein yang dijelaskan dalam rincian sebagai berikut:

a. Efek pada metabolisme glukosa

DM 1 yang tidak terkendali dapat menyebabkan peningkatan produksi glukosa hepatik. Pertama, hati menyimpan glikogen yang telah ada, kemudian melalui jalur glukoneogenesis, hati digunakan untuk menghasilkan glukosa. Kekurangan insulin juga mengganggu penggunaan jaringan hati non glukosa. Secara khusus dalam jaringan adiposa dan otot rangka, insulin merangsang penyerapan glukosa (Ozougwu *et al.* 2013). Hal ini dilakukan oleh insulin yang diperantarai gerakan transporter protein glukosa ke membran plasma dari jaringan tersebut. Selain itu, tingkat glukokinase hati diatur oleh insulin. Oleh karena itu, tingkat penurunan fosforilasi glukosa dalam hepatosit menyebabkan peningkatan pengiriman ke darah. Enzim lain yang terlibat dalam metabolisme anabolik glukosa dipengaruhi oleh insulin (Ozougwu *et al.* 2013). Kombinasi peningkatan produksi glukosa hepatik dan penurunan perifer jaringan metabolisme menyebabkan kadar glukosa plasma meningkat. Ketika kapasitas ginjal untuk menyerap glukosa ditekan, lalu terjadi glikosuria. Glukosa merupakan diuretik osmotik dan peningkatan hilangnya glukosa pada ginjal yang disertai dengan hilangnya air dan elektrolit. Hasil dari hilangnya air (dan volume keseluruhan) menyebabkan aktivasi mekanisme yang disebut dengan kehausan (polidipsia). Keseimbangan kalori negatif, yang merupakan hasil dari glikosuria dan jaringan katabolisme menyebabkan peningkatan nafsu makan dan asupan makanan yang disebut dengan polifagia (Raju SM & Raju B 2010).

b. Efek pada metabolisme lipid

Salah satu peran utama insulin adalah untuk merangsang penyimpanan energi makanan dalam bentuk glikogen yang disimpan dalam hepatosit dan otot rangka. Selain itu, insulin juga merangsang hepatosit untuk mensintesis dan menyimpan trigliserida dalam jaringan adiposa. Dalam DM tipe 1 yang tidak terkendali, ada mobilisasi yang cepat pada trigliserida dan menyebabkan meningkatnya kadar asam lemak bebas pada plasma. Asam lemak bebas yang diambil oleh banyak jaringan (kecuali otak) dan dimetabolisme untuk menyediakan energi. Dengan tidak adanya insulin, kadar malonil CoA (*Coenzyme A*) jatuh, dan transportasi lemak asil-CoA ke mitokondria akan meningkat (Ozougwu *et al.* 2013). Oksidasi mitokondria dari asam lemak menghasilkan asetil CoA yang dapat lebih teroksidasi dalam siklus TCA. Namun, dalam hepatosit sebagian besar asetil CoA tidak teroksidasi oleh siklus TCA tetapi dimetabolisme menjadi badan keton (asetoasetat dan b-hidroksibutirat). Badan keton ini digunakan untuk produksi energi oleh otak, jantung dan otot rangka. Pada DM tipe 1, peningkatan ketersediaan asam lemak bebas dan badan-badan keton akan memperburuk penurunan penggunaan glukosa, guna menindaklanjuti hiperglikemia berikutnya. Produksi badan keton yang melebihi kemampuan tubuh menyebabkan ketoasidosis (Ozougwu *et al.* 2013). Sebuah hasil penguraian spontan asetoasetat adalah aseton yang dikeluarkan oleh paru-paru, yang memberikan bau khas untuk nafas. Biasanya, trigliserida plasma yang ditindaklanjuti oleh lipoprotein lipase (LPL) yang membutuhkan insulin. LPL adalah membran terikat enzim pada permukaan sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah, yang memungkinkan asam lemak yang akan diambil dari sirkulasi trigliserida untuk penyimpanan di adiposit (Raju SM & Raju B 2010). Tidak adanya insulin dapat menyebabkan hipertrigliseridemia.

c. Efek pada protein

Insulin mengatur sintesis banyak gen, baik secara positif maupun negatif, maupun dalam mempengaruhi metabolisme secara keseluruhan. Insulin memiliki efek keseluruhan pada metabolisme protein, meningkatkan laju

sintesis protein dan mengurangi laju degradasi protein. Dengan demikian kekurangan insulin akan menyebabkan peningkatan katabolisme protein. Peningkatan tingkat dari proteolisis menyebabkan konsentrasi tinggi dari asam amino dalam plasma (Raju SM & Raju B 2010). Asam amino glukogenik berfungsi sebagai prekursor untuk hati dan ginjal pada saat glukoneogenesis, yang memberikan kontribusi lebih lanjut untuk hiperglikemia yang terlihat pada DM tipe 1 (Ozougwu *et al.* 2013).

4.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2. Patofisiologi Diabetes Mellitus tipe 2 sangat kompleks. Dua keadaan yang mendasari Diabetes Mellitus tipe 2 adalah kegagalan sekresi insulin dan adanya resistensi insulin. Pada awalnya, terjadi kegagalan aksi insulin dalam upaya menurunkan gula darah, mengakibatkan sel β pankreas akan mensekresikan insulin lebih banyak untuk mengatasi kekurangan insulin. Dalam ini toleransi glukosa masih dalam keadaan normal, dan suatu saat akan terjadi gangguan dan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (IGT) dan belum terjadi diabetes (DeFronzo *et al.* 2009).

Selanjutnya, apabila keadaan resistensi insulin bertambah berat disertai beban glukosa yang terus menerus terjadi, sel beta pankreas dalam jangka waktu yang tidak lama tidak mampu mensekresikan insulin untuk menurunkan kadar gula darah, dan disertai peningkatan glukosa hepatis dan penurunan penggunaan glukosa oleh otot dan lemak yang mempengaruhi kadar gula darah puasa dan postprandial yang sangat karakteristik pada diabetes mellitus tipe 2. Dan akhirnya sekresi insulin dan sel beta pankreas akan menurun dan terjadi hiperglikemia yang bertambah berat (DeFronzo *et al.* 2009).

Jenis diabetes mellitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang kompleks pada etiologi heterogen dengan faktor risiko sosial, perilaku, dan adanya kerentanan genetic (Kiess W *et al* 2003). Jenis diabetes mellitus tipe 2 meliputi bentuk utama diabetes umum yang dihasilkan dari kerusakan dalam sekresi insulin, hampir selalu dengan kontribusi besar dari resistensi insulin (WHO 2016). Dalam kondisi fisiologis yang normal, konsentrasi glukosa plasma dipertahankan pada kisaran yang sempit, meskipun terdapat fluktuasi yang luas dalam pasokan dan permintaan dari glukosa tersebut, melalui regulasi yang erat dan interaksi yang dinamis antara

sensitifitas jaringan terhadap insulin (terutama di hati) dan sekresi insulin (DeFronzo *et al* 2009).

Diabetes mellitus berkembang dalam hubungan dengan beberapa faktor genetik yang menyebabkan penurunan sekresi insulin atau resistensi insulin dan ditambah dengan kebiasaan gaya hidup yang buruk, seperti makan berlebihan (dengan kadar lemak sangat tinggi), kurang olahraga dan akan menimbulkan obesitas. Hal ini diduga bahwa sebagian besar kasus diabetes mellitus melibatkan beberapa faktor genetik (Yasuda K *et al.* 2008).

Penurunan sekresi insulin dan penurunan sensitifitas insulin, keduanya terlibat dalam timbulnya diabetes mellitus tipe 2, tetapi proporsi keterlibatan mereka berbeda sesuai dengan kondisi pasien. Non-insulin dependent diabetes mellitus sebagian besar dari jenis ini. Fungsi sel- β pankreas dipertahankan untuk tingkat tertentu, dan suntikan insulin yang sangat jarang diperlukan untuk bertahan hidup. Namun, komplikasi, seperti infeksi, dapat menyebabkan ketoasidosis yang bersifat sementara (Yutaka Seino *et al.* 2010). Awal timbulnya penyakit ini umumnya dianggap berada pada usia pertengahan atau lebih, tetapi jenis diabetes mellitus baru-baru ini terbukti mengalami peningkatan pada anak-anak dan orang muda (Kitagawa T *et al.* 2005). Sifat diabetes mellitus tipe 2 secara jelas tidak seragam, tetapi bisa saja dibagi lagi sesuai dengan ada atau tidak adanya obesitas dan perbedaan tingkat keterlibatan penurunan sekresi insulin dan penurunan sensitivitas insulin (Yutaka Seino *et al.* 2010).

4.3.Patofisiologi Diabetes Mellitus Gestational. Gangguan metabolisme glukosa yang pertama kali ditemukan atau berkembang selama kehamilan, secara klinis termasuk dalam diabetes mellitus. Etiologi yang mungkin didasarkan pada mekanisme patogen umum dengan tipe 1 dan tipe 2, dengan kehamilan memicu manifestasi dari gangguan metabolisme glukosa. Hal ini diperdebatkan apakah diabetes mellitus gestasional (GDM) harus diperlakukan sebagai klasifikasi etiologi independen. Namun karena kepentingan klinisnya, kebutuhan untuk pertimbangan khusus dan fitur yang berbeda dari diabetes karena tidak adanya kehamilan, maka diabetes mellitus gestational diperlakukan sebagai kategori terpisah (Yutaka Seino *et al.* 2010). Hal ini karena kehamilan itu sendiri memperburuk metabolisme

glukosa, diagnosis dan kontrol glukosa memerlukan pertimbangan khusus yang berbeda dengan tanpa adanya kehamilan, dan bahkan gangguan yang relatif ringan dalam metabolisme glukosa selama kehamilan dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada bayi dan ibu. Selain itu, gangguan metabolisme glukosa selama kehamilan sering kembali normal setelah melahirkan, tetapi risiko terkena diabetes di masa depan meningkat pada wanita yang memiliki gangguan metabolisme glukosa selama kehamilan (Yutaka Seino *et al.* 2010).

5. Epidemiologi Diabetes Mellitus

Pada tahun 2013 menurut WHO diperkirakan sedikitnya 171 orang diseluruh dunia menderita Diabetes Melitus atau sekitar 2,8% dari total populasi, insidennya terus meningkat dengan cepat dan diperkirakan tahun 2030 angka ini menjadi 366 juta jiwa atau sekitar 4,4% dari populasi dunia, DM terdapat diseluruh dunia, 90% adalah jenis Diabetes Melitus tipe 2 terjadi di negara berkembang, peningkatan prevalensi terbesar adalah di Asia dan di Afrika , ini akibat tren urbanisasi dan perubahan gaya hidup seperti pola makan yang tidak sehat, di Indonesia sendiri, berdasarkan hasil Riskesdas (2013) diabetes mellitus lebih meningkat yaitu 2007 (5,7%) dan 6,9% (2013), dari 49931 responden berusia > 15 tahun, 15,4% mengalami toleransi glukosa terganggu (kadar glukosa 140-200 mgdl setelah puasa selama 4 jam diberikan beban glucosa sebanyak 75 gram) dan 13,5% mengalami kelebihan berat badan / *overweight*, DM lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding dengan pria, lebih sering pada golongan tingkat pendidikan dan status sosial yang rendah, daerah dengan angka penderita DM yang tertinggi adalah D.I Yogyakarta 2,6%, DKI Jakarta 2,5% dan Kalimantan Timur yaitu 2,3 % sedangkan kelompok usia terbanyak DM adalah 55-64 tahun yaitu 5,5%, beberapa hal yang dihubungkan dengan faktor resiko DM adalah obesitas, hipertensi, gagal ginjal kronik, kurangnya aktivitas fisik dan rendahnya komsumsi sayur dan buah (Riskesdas 2007).

Prevalensi nasional DM berdasarkan pemeriksaan gula darah pada penduduk usia >15 tahun diperkotaan 5,7%, prevalensi kurang makan buah dan sayur sebesar 93,6%, dan prevalensi kurang aktifitas fisik pada penduduk >10 tahun

sebesar 48,2% disebutkan pula bahwa prevalensi merokok setiap hari pada penduduk >10 tahun sebesar 23,7% (Depkes 2008).

Hasil penelitian epidemiologi yang dilakukan pada tahun 2010 di Jakarta daerah urbanisasi membuktikan adanya peningkatan prevalensi DM dari 1.7% pada tahun 2011 menjadi 5.7% kemudian tahun 2012 di Depok dan di daerah Jakarta Selatan menjadi 12.8%, demikian juga di Ujung Pandang daerah urbanisasi meningkat dari 1.5% pada tahun 2010 menjadi 3,5% pada tahun 2011 (Soegondo 2011).

6. Faktor Risiko

6.1. Faktor Risiko Yang Tidak Dapat Dimodifikasi

6.1.1. Ras/etnik. Merupakan suatu kelompok manusia yang memiliki ciri fisik bawaan yang sama, pada dasarnya ciri fisik manusia dikelompokkan atas tiga golongan yaitu *ciri fenotipe* merupakan ciri-ciri yang tampak, *ciri fenotipe* terdiri atas ciri kualitatif dan kuantitatif, ciri kualitatif antara lain warna kulit, warna rambut, bentuk hidung, bentuk dagu dan bentuk bibir sementara ciri kuantitatif antara lain tinggi badan dan ukuran bentuk kepala, *ciri filogenetif* yaitu hubungan asal usul antara ras-ras dan perkembangan sedangkan *ciri getif* yaitu ciri yang didasarkan pada keturunan darah (Lanning 2009).

Etnis berarti kelompok sosial dalam sistem sosial atau kebudayaan yang mempunyai arti atau kedudukan tertentu karena keturunan, adat, agama, bahasa, dan sebagainya, anggota-anggota suatu kelompok etnik memiliki kesamaan dalam hal sejarah (keturunan), bahasa, sistem nilai, serta adat-istiadat dan tradisi, penelitian yang dilakukan oleh NHANES (*National Health And Nutrition Examinations Surveys*) dari 11.090 sampel, didapati 880 yang menderita diabetes dengan sampel ras kulit hitam dan putih usia 20- 70 tahun, wanita kulit hitam mempunyai 2 kali menderita diabetes dibandingkan dengan wanita kulit putih (Lipton 2003).

6.1.2. Riwayat keluarga. DM tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik yang akan mempercepat fenotipe diabetes, riwayat penyakit untuk timbulnya DM tipe 2 terjadi interaksi antara predisposisi genetik dan lingkungan, pada penelitian yang dilakukan oleh *The Framingham offspring of*

tipe 2 diabetes mendapatkan risiko DM tipe 2 yaitu 3,5 kali lebih tinggi pada keturunan salah satu orang tua diabetes, dan 6 kali lebih tinggi pada keturunan yang keduanya orang tua tersebut menderita diabetes (Meigs 2000).

Pada penelitian epidemiologi prospektif nilai C reaktip protein dapat digunakan untuk memprediksi DM tipe 2. Tan dalam penelitiannya dari pasien yang non obesitas dengan gangguan toleransi glukosa mendapatkan nilai C reaktip positif yang memprediksikan individu tersebut akan menjadi DM (Zhang *et al.* 2015).

6.1.3 Umur. Perubahan metabolisme tubuh yang ditandai dengan penurunan produksi hormon testoteron untuk laki-laki dan estrogen untuk perempuan biasanya memasuki usia 45 tahun keatas, kedua hormon ini tidak hanya berperan dalam pengaturan hormon seks, tetapi juga metabolisme pengaturan proses metabolisme tubuh, salah satu fungsi dua hormon tersebut adalah mendistribusikan lemak keseluruh tubuh akibatnya, lemak menumpuk diperut, batasan lingkar perut normal untuk perempuan < 80 cm dan untuk laki-laki < 90 cm. Membesarnya lingkaran pinggang akan diikuti dengan peningkatan gula darah dan kolesterol yang akan diikuti dengan sindroma metabolik yakni terganggunya metabolisme tubuh dari sinilah mulai timbulnya penyakit degeneratif (Tjokroprawiro 2006).

6.1.4. Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir > 4000 gram atau riwayat pernah menderita diabetes mellitus gestasional (DMG). Diabetes mellitus gestational (DMG) adalah suatu bentuk diabetes yang berkembang pada beberapa wanita selama kehamilan, diabetes gestasional terjadi karena kelenjar pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup untuk mengontrol gula darah (glukosa) wanita hamil tersebut pada tingkat yang aman bagi dirinya maupun janin yang dikandungnya (Jhonson 2001).

Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan darah yang menunjukkan wanita hamil tersebut mempunyai kadar gula yang tinggi dalam darahnya dimana tidak pernah menderita diabetes sebelum kehamilannya, diabetes mellitus gestasional berbeda dengan diabetes lainnya dimana gejala penyakit ini akan menghilang setelah bayi lahir,di Indonesia insiden DMG sekitar 1,9 - 3,6% dan sekitar 40-60% wanita yang pernah mengalami DMG pada pengamatan lanjut pasca

persalinan akan mengidap diabetes mellitus atau gangguan toleransi glukosa (Soewondo 2006).

6.1.5. Riwayat lahir dengan berat badan rendah kurang dari 2500 gram. Bayi yang lahir dengan berat badan rendah tentunya memiliki organ yang internal yang kecil. Organ internal akhirnya membuat si anak tidak mampu memenuhi kebutuhan tubuhnya. Jika berat badan kecil maka pankreasnya juga kecil dan tidak sempurna, sehingga tidak mampu mencukupi kebutuhan insulin tubuh. Ketika anak ini bertumbuh dan dewasa anak yang lahirnya kecil untuk jadi bertambah besar ketika sudah masuk usia anak-anak dan remaja. Ini semakin membuat organ tidak mampu mencukupi kebutuhan tubuhnya, akhirnya akan berisiko penyakit-penyakit berbahaya seperti diabetes (Johnson 2001).

6.2. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi

6.2.1. Berat Badan Lebih (IMT $\geq 23 \text{ kg/m}^2$). Berdasarkan Indeks Masa Tubuh (IMT) berat badan seseorang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu normal, *overweight* (kelebihan berat badan) dan obesitas. *Overweight* dan obesitas merupakan sama-sama menunjukkan adanya penumpukan lemak yang berlebihan didalam tubuh, ditandai dengan peningkatan nilai masa indeks tubuh diatas normal.

Tabel 2. Klasifikasi nilai IMT(Indeks Masa Tubuh) Asia Pasifik

IMT	Kategori
<18,5	BB Kurang
18,5-22,9	BB Normal
>23,0	BB Lebih
23,0-24-9	Dengan resiko
25,0-29,9	Obesitas 1
>30	Obesitas 2

Sumber: PERKENI (2002).

6.2.2. Aktivitas Fisik. Aktivitas fisik merupakan suatu kegiatan fisik yang dilakukan dengan terencana, terstruktur, berulang dan tujuannya memperbaiki atau menjaga kesegaran jasmani, kesegaran jasmani berkaitan dengan kesehatan mengacu pada beberapa aspek fungsi fisiologi dan psikologis yang dipercaya memberikan perlindungan kepada seseorang dalam melawan beberapa tipe penyakit degeneratif seperti penyakit jantung koroner, obesitas dan kelainan muskuloskeletal (Ganley 2000).

6.2.3. Diet tidak sehat (*Unhealhty Diet*) diet dengan tinggi gula dan rendah serat merupakan peningkatan terjadinya diabetes. Adanya serat memperlambat absorsi glukosa sehingga dapat ikut berperan mengatur gula darah dan memperlambat kenaikan gula darah, makanan yang cepat dirombak dan juga cepat diserap dapat meningkatkan kadar gula darah, sedangkan makanan yang lambat dirombak dan lambat diserap masuk ke aliran darah menurunkan gula darah (Soegondo 2009).

Adapun manfaat dari serat salah satunya membuat waktu pengosongan dilambung menjadi lebih lama, setelah konsumsi serat akan menyebabkan chyme yang berasal dari lambung berjalan lebih lambat ke usus, hal ini menyebabkan makanan lebih lama tertahan dilambung sehingga perasaan akan kenyang setelah makan juga panjang, keadaan ini juga memperlambat proses pencernaan karbohidarat dan lemak yang tertahan dilambung belum dapat dicerna sebelum masuk ke usus (Tala 2009).

6.2.4. Dislipidemia (HDL < 35 mg/dl dan atau Trigliserida > 250 mg/dl). Merupakan suatu keadaan dimana kadar lemak dalam darah meningkat diatas batas normal, lemak yang mengalami peningkatan ini meliputi kolesterol, trigliserida salah satu partikel yang mengangkut lemak dari sekitar tubuh atau dapat keduanya, berbagai penelitian membuktikan bahwa keadaan *dislipidemia* dan *hiperglikemia* yang berlangsung lama merupakan faktor penting dalam terjadinya komplikasi PJK (Penyakit Jantung Koroner) pada DM tipe 2 (Mayfield 2000).

7. Tatalaksana terapi

Tujuan penatalaksanaan diabetes mellitus secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes. Tujuan penatalaksanaan jangka pendek adalah hilangnya keluhan dan tanda diabetes mellitus, mempertahankan rasa nyaman dan pencapaian target pengendalian glukosa darah. Tujuan jangka panjang penatalaksanaan diabetes mellitus adalah mencegah dan menghambat progresivitas penyakit penyulit mikroangiopati, makroangiopati dan neuropati. Tujuan akhir pengolaan diabetes mellitus adalah turunnya morbiditas dan mortalitas diabetes mellitus. Guna pencapaian tujuan tersebut, perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan lipid pasien, melalui pengelolaan

pasien secara holistik dengan mengajarkan perawatan mandiri dan perubahan perilaku (PERKENI 2011).

7.1. Terapi non farmakologi

7.1.1. Terapi gizi medis. Setiap pasien diabetes mellitus mendapatkan terapi gizi medis sesuai dengan kebutuhan yang telah disesuaikan dengan kebiasaan masing-masing individu guna mencapai sasaran terapi. Standar yang dianjurkan adalah karbohidrat sebanyak 60-70%, protein sebanyak 10-15% dan lemak 20-25% (Boucher *et al* 2009). Tujuan pengobatan diet pada diabetes adalah:

- a. Mencapai dan kemudian mempertahankan kadar glukosa darah mendekati kadar normal.
- b. Mencapai dan mempertahankan lipid mendekati kadar yang optimal.
- c. Mencegah komplikasi akut dan kronik.
- d. Meningkatkan kualitas hidup.

7.1.2. Latihan Jasmani. Latihan Jasmi seperti *jogging*, *aerobik* dan bersepeda sangat membantu dalam menurunkan dan menjaga kadar glukosa darah tetap normal pada pasien DM karena dapat meningkatkan jumlah dan sensitifitas reseptor insulin dalam tubuh serta memicu penggunaan glukosa, jika dilakukan secara teratur dan umumnya bersifat olah raga ringan

7.1.3. Edukasi. Edukasi kepada pasien diabetes mellitus memiliki tujuan untuk meningkatkan pengetahuan pasien mengenai penyakit yang dideritanya dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat (PERKENI 2011).

7.1.4. Berhenti merokok. Bahan rokok umumnya mengandung nikotin yang dapat menghambat penyerapan glukosa ke sel atau jaringan-jaringan dalam tubuh sehingga memicu peningkatan kadar glukosa darah (PERKENI 2011).

7.2. Terapi Farmakologi. Terapi farmakologi diberikan ketika gula darah pasien tidak dapat terkontrol meskipun sudah mendapatkan intervensi non farmakologi. Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan terapi non farmakologi yaitu pengaturan diet dan kegiatan jasmani (Depkes 2005). Terapi farmakologi yang dapat diberikan yaitu:

7.2.1. Insulin. Insulin adalah hormon yang dihasilkan dari sel- β pankreas dalam merespon glukosa. Insulin merupakan polipeptida yang terdiri dari 51 asam

amino tersusun dalam 2 rantai, rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino. Insulin merupakan hormon anabolik dan antikatabolik yang memiliki peranan penting dalam metabolisme protein, karbohidrat dan lemak. Produksi insulin endogen di dalam tubuh berasal dari pemecahan peptide proinsulin dari sel beta pankreas untuk mengaktifasi insulin dan C-peptida yang sering digunakan sebagai marker produksi insulin (Triplitt *et al.* 2005).

Tabel 3. Penggolongan Insulin Berdasarkan Mula dan Lama Kerja

Jenis Insulin	Onset	Durasi (Jam)	Durasi maksimum (Jam)
<i>Rapid acting</i>			
Aspart	15-30 menit	3-4	5-6
Lispro	15-30 menit	3-4	4-6
Glulisin	15-30 menit	3-4	5-6
<i>Short acting</i>			
Reguler	30-60 menit	3-6	6-8
<i>Intermediate acting</i>			
NPH	2-4 jam	8-12	14-18
<i>Long acting</i>			
Detemir	2 jam	14-24	24
Glarglin	4-5 jam	22-24	24

Sumber: Wells *et al* (2002).

7.2.2. Antidiabetik oral. Obat-obat antidiabetik oral dituukan untuk membantu penanganan pasien diabetes mellitus tipe 2. Farmakoterapi antidiabetik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat (Ditjen Bina Farma & Alkes 2005).

1. Golongan sulfonilurea

Golongan obat ini bekerja merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas (Ditjen Bina Farmasi & Alkes 2005)

a. Sulfonilurea generasi pertama

Masa kerjanya relatif singkat dengan waktu paruh eliminasi 4-5 jam (Katzung 2002).

b. Sulfonilurea generasi kedua

Pola kerjanya berlainan dengan sulfonilurea yang lain yaitu dengan *single-dose* pagi hari mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa atau selama makan (Tan & Rahrdja 2007).

Glimepirid dapat mencapai penurunan glukosa darah dengan dosis paling rendah dari semua senyawa sulfonilurea. Dosis tunggal besar 1 mg terbukti

efektif dan dosis harian maksimal yang dianjurkan adalah 8 mg. Glimepiride mempunyai waktu paruh 5 jam dan dimetabolisme secara lengkap oleh hati menjadi produk yang tidak aktif (Katzung 2002).

2. Golongan biguanida

Golongan ini yang tersedia adalah metformin. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular dan menurunkan produksi gula hati. Metformin juga menekan nafsu makan hingga berat badan tidak meningkat, sehingga layak diberikan pada penderita yang *overweight* (Ditjen Bina Farmasi & Alkes 2005). Metformin bekerja dengan meningkatkan sensitifitas insulin pada hati dan otot sehingga meningkatkan pengambilan glukosa di hati.

3. Golongan tiazolidindion

Tiazolidindion (pioglitason) berikatan pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak (PERKENI 2011).

4. Golongan α -glukosidase inhibitor

Obat golongan α -glukosidase inhibitor bekerja dengan cara mencegah pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks di susu halus, sehingga absorbs karbohidrat diperlambat. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga berpengaruh pada kadar insulin. Contoh: Acarbose (Tan & Rahardja 2007).

5. Agonis glukagon-like peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 termasuk salah satu hormon *incretin* yang disekresikan sebagai bentuk respon terhadap makanan dan adanya reduksi glukagon yang tidak sesuai. Aktivitas hormon tersebut memicu pelepasan insulin dan mengurangi produksi glukosa oleh hati. Obat-obat golongan GLP-1 juga dapat memperlambat waktu pengosongan lambung sehingga jika obat tersebut dikonsumsi, pasien jarang merasakan lapar sehingga cenderung memberikan efek penurunan berat badan dan penurunan kadar glukosa *post-prandial* yang signifikan (Tan & Rahardja 2007).

6. DPP-IV inhibitor

Glucagon-like peptide-1 (GLP 1) merupakan suatu hormon peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Namun demikian secara cepat GLP1 diubah oleh enzim *dipeptidyl peptidase 4* (DPP 4) menjadi metabolit GLP1 (9,36) *amide* yang tidak aktif (PERKENI 2011).

7. Meglitinide

Glinid merupakan obat yang memiliki cara kerja sama dengan sulfonilurea yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Meglitinid dapat meningkatkan sekresi dan sintesis insulin oleh kelenjar pankreas. Obat golongan glinid diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian peroral dan dieksresikan secara cepat melalui hati, dosis penggunaan repaglinide adalah 0,5-1,6 mg/hari sedangkan nateglinid adalah 120-360 mg/hari (Triplitt *et al.* 2005).

8. Amilinomimetik

Golongan obat ini memiliki kerja dalam menurunkan kadar gula *post-prandial* dengan cara mengurangi sekresi glukagon selama makan dan memperlambat waktu pengosongan makanan di lambung (Dipiro *et al.* 2009).

9. Sekuestran asam empedu

Obat golongan sekuestran asam empedu bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa darah dan HbA1c serta kolesterol total pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Dosis yang diberikan untuk mengobati DM sebanyak 6 tablet/hari dengan dosis satuan 625 mg/tablet (3,75g/hari) atau diberikan 3 tablet untuk pemakaian 2 kali sehari dan diminum bersama makanan (Triplitt *et al.*, 2005).

10. Inhibitor sodium-glucose-Co-transporter 2 (SGLT2)

Sodium-glucose-Co-transporter 2 (SGLT2) merupakan suatu molekul pembawa yang bekerja menyerap atau mengambil glukosa di tubulus proksimal. Jika jumlah glukosa yang diserap SGLT2 semakin banyak, maka akan meningkatkan derajat keparahan DM. Kerja dari obat-obat tersebut

menyebabkan peningkatan pengeluaran glukosa lewat urin sehingga urin banyak mengandung glukosa (glikosuria). Dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal (Tan & Rahardja 2007).

8. Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi dari diabetes mellitus sendiri ada bermacam-macam. Komplikasi dari DM sendiri dapat di golongkan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronik.

8.1. Komplikasi Akut

Komplikasi akut dari diabetes mellitus:

1. Ketoasidosis diabetik

KAD adalah suatu keadaan dimana terdapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan peningkatan hormon kontra regulator (glukagon, katekolamin, kortisol dan hormon pertumbuhan).

2. Koma hiperosmolar non ketotik

Ditandai dengan penurunan kesadaran dengan gula darah lebih besar dari 600 mg% tanpa ketosis yang berarti osmolaritas plasma melebihi 350 mosm. Keadaan ini jarang mengenai anak-anak, usia muda atau diabetes tipe non insulin dependen karena pada keadaan ini pasien akan jatuh kedalam kondisi KAD, sedang pada DM tipe 2 dimana kadar insulin darahnya masih cukup untuk mencegah lipolisis tetapi tidak dapat mencegah keadaan hiperglikemia sehingga tidak timbul hiperketonemia.

3. Hipoglikemia

Ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 60 mg% tanpa gejala klinis atau GDS < 80 mg% dengan gejala klinis. Dimulai dari stadium parasimpatik: lapar, mual, tekanan darah turun. Stadium gangguan otak ringan : lemah lesu, sulit bicara gangguan kognitif sementara. Stadium simpatik, gejala adrenergik yaitu keringat dingin pada muka, bibir dan gemetar dada berdebar-debar. Stadium gangguan otak berat, gejala neuroglikopenik : pusing, gelisah, penurunan kesadaran dengan atau tanpa kejang.

8.2. Komplikasi Kronik. Komplikasi kronik dari diabetes melitus sendiri dapat dibagi menjadi 2 yaitu komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.

8.2.1. Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular dari diabetes mellitus yaitu:

1. Retinopati diabetik

Pada retinopati diabetik proferatif terjadi iskemia retina yang progresif yang merangsang neovaskularisasi yang menyebabkan kebocoran protein-protein serum dalam jumlah besar. Neovaskularisasi yang rapuh ini berproliferasi ke bagian dalam korpus vitreum yang bila tekanan meninggi saat berkontraksi maka bisa terjadi perdarahan masif yang berakibat penurunan penglihatan mendadak. Hal tersebut pada penderita DM bisa menyebabkan kebutaan.

2. Neuropati diabetik

Neuropati diabetik perifer merupakan penyakit neuropati yang paling sering terjadi. Gejala dapat berupa hilangnya sensasi distal. Berisiko tinggi untuk terjadinya ukus kaki dan amputasi. Gejala yang sering dirasakan kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri dan lebih terasa sakit di malam hari.

3. Nefropati diabetik

Ditandai dengan albuminura menetap $> 300 \text{ mg}/24 \text{ jam}$ atau $> 200 \text{ mg}/\text{menit}$ pada minimal 2x pemeriksaan dalam waktu 3-6 bulan. Berlanjut menjadi proteinuria akibat hiperfiltrasi patogenik kerusakan ginjal pada tingkat glomerulus. Akibat glikasi nonenzimatik dan AGE, *advanced glycation product* yang *irreversible* dan menyebabkan hipertrofi sel dan kemoatraktan mononuklear serta inhibisi sintesis nitric oxide sebagai vasodilator, terjadi peningkatan tekanan intraglomerulus dan bila terjadi terus menerus dan inflamasi kronik, nefritis yang reversible akan berubah menjadi nefropati dimana terjadi keruakan menetap dan berkembang menjadi *chronic kidney disease* (Corwin 2011).

8.2.2. Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi makrovaskular dari diabetes mellitus yaitu:

1. Penyakit pembuluh darah jantung atau otak
2. Penyakit pembuluh darah tepi

B. Gagal Ginjal

1. Pengertian Gagal Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Selanjutnya, gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversibel*, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Gejala-gejala klinis yang serius seringkali tidak muncul sampai jumlah nefron fungsional ginjal berkurang hingga 70-75 persen dibawah normal (Tandi *et al*, 2014).

Kriteria penyakit ginjal kronik antara lain:

- a. Kerusakan ginjal (*renal damage*) yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi: kelainan patologis dan terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin, atau kelainan dalam tes pencitraan (*imaging test*).
- b. Laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60ml/menit/1,73m² selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal. Jika tidak ada kerusakan ginjal lebih dari 3 bulan, dan LFG sama atau lebih dari 60ml/menit/1,73m² maka tidak termasuk kriteria penyakit ginjal kronik (Smeltzer 2001).

2. Etiologi Gagal Ginjal

Menurut Depkes (2008), ada beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik, yaitu:

- a. Faktor kerentanan (individu)

Faktor ini meningkatkan penyakit ginjal tetapi tidak secara langsung. Faktor-faktor ini termasuk: usia lanjut, penurunan masa ginjal dan berat badan yang rendah, ras dan minoritas suku, riwayat keluarga, penghasilan rendah atau pendidikan, inflamasi sistemik dan dislipidemia.

b. Faktor inisiasi

Faktor yang menginisiasi ginjal yang dapat ditasi dengan terapi obat. Yang termasuk dalam faktor inisiasi adalah: diabetes mellitus, hipertensi, penyakit autoimun, polokista ginjal dan poksitas obat.

c. Faktor progresi

Dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal setelah inisiasi kerusakan ginjal. Yang termasuk faktor progresi: glikemia pada diabetes, hipertensi, proteinuria, merokok dan hiperlipidemia.

3. Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu, atas dasar derajat (*stage*) penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit, dibuat atas dasar LFG, yang dihitung dengan mempergunakan rumus Kockcroft-Gault sebagai berikut:

$$\text{Pada laki-laki : } LFG \text{ (ml/mnt/(1,37 m\text{\textsup2}))} = \frac{(140-\text{umur}) \times BB}{72 \times \text{kreatin plasma} (\frac{mg}{dl})}$$

$$\text{Pada wanita : } LFG \text{ (ml/mnt/(1,37 m\text{\textsup2}))} = \frac{(140-\text{umur}) \times BB}{72 \times \text{kreatin plasma} (\frac{mg}{dl})} \times 0,85$$

Tabel 4. Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik berdasarkan Derajat Penyakit

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/minit/1,73m²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal/↑	≥90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG turun ringan	60-89
3	Kerusakan ginjal dengan LFG turun sedang	30-59
4	Kerusakan ginjal dengan LFG turun berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15 atau dialysis

Sumber: Suwira (2006)

4. Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik

Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Ginjal mempunyai kemampuan untuk beradaptasi, pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang di perantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan

terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, kemudian terjadi proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis *renin angiotensin aldosteron* intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor β (TGF-β)*. Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas Penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubulo interstitial (Arora 2010).

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, gejala klinis yang serius belum muncul, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), pada keadaan dimana basal LGF masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan, tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 30%, mulai terjadi keluhan pada penderita antara lain penderita merasakan lelah dan tidak bertenaga, susah berkonsentrasi, nafsu makan menurun dan penurunan berat badan, susah tidur, kram otot pada malam hari, Bengkak pada kaki dan pergelangan kaki pada malam hari, kulit gatal dan kering, sering kencing terutama pada malam hari. Pada LFG di bawah 30% pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya (Smeltzer 2001). Selain itu pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, infeksi saluran cerna, maupun infeksi saluran nafas. Sampai pada LFG di bawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi

ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal (Arora 2010).

5. Epidemiologi Gagal Ginjal Kronik

Penelitian di Amerika Serikat, menurut *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) mengenai perubahan serum kreatinin (SrCr) pada 18.000 penduduk Amerika selama 12 tahun dari tahun 1988 sampai 1994. Didapatkan data bahwa diperkirakan 800.000 penduduk Amerika mempunyai nilai serum kreatinin $\geq 1,5\text{mL}/\text{menit}$. Meskipun data serum kreatinin saja tidak bisa menggambarkan keseluruhan fungsi ginjal tetapi secara umum memberikan data penduduk yang mempunyai risiko untuk menderita penyakit ginjal kronik (Joy *et al.* 2008)

Menurut data U.S. *Renal Data System* (USRDS) yang melaporkan mengenai perkembangan, pengobatan, morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan ESRD dari pasien dengan transplantasi ginjal, didapatkan 370.000 pasien menerima terapi penggantian ginjal karena ESRD diujung tahun 2000, dengan diperkirakan 96.000 pasien yang mendapatkan pengobatan pada tahun tersebut adalah pasien baru. Populasi yang mempunyai risiko lebih besar untuk berkembangnya ESRD adalah laki-laki dan penduduk usia tua, khususnya pasien dengan usia 65 tahun atau lebih tua. Lebih dari 51% kejadian hemodialisis pada tahun 2000 adalah para pasien yang berusia 65 tahun atau lebih tua (Hudson & Johnson 2005).

Data dari *5th Annual Report of Indonesian Renal Registry* (IRR) menunjukkan jumlah pasien hemodialisis baru dan pasien hemodialisis aktif di Indonesia dari tahun 2007 terus meningkat hingga tahun 2012. Pada tahun 2007 jumlah pasien baru HD sebanyak 4.977 pasien dan pasien aktif HD 1.885 pasien, sementara pada tahun 2012 jumlah pasien baru HD 19.621 pasien dan pasien aktif HD 9.161 pasien. Berdasarkan jumlah pasien hemodialisis aktif di Indonesia dari tahun 2007-2012, jumlah pasien laki-laki tiap tahun melebihi jumlah pasien perempuan (PERNEFRI 2013).

6. Faktor Risiko

Faktor risiko pada penyakit gagal ginjal menurut DiPiro (2005): Faktor risiko yang meningkatkan kerentanan ginjal kronik yaitu faktor sosiodemografi seperti usia, pendapatan rendah, pendidikan rendah, ras, berat lahir rendah dan riwayat keluarga. Selain faktor sosiodemografi, keadaan menyebabkan terjadi inflamasi sistemik dan dislipidemia dapat pula meningkatkan risiko kerentanan gagal ginjal kronik. Faktor risiko tersebut dapat meningkatkan risiko perkembangan penyakit walaupun tidak berperan secara langsung.

Faktor risiko yang menginisiasi yaitu kondisi yang secara langsung dapat menginisiasi kerusakan ginjal. Diabetes melitus, hipertensi, penyakit autoimun, penyakit polikistik, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, batu ginjal dan pembengkakkan saluran kemih bagian bawah serta ketoksikan obat masuk kedalam kategori faktor risiko yang menginisiasi. Dari beberapa faktor risiko tersebut yang menjadi penyebab terbesar adalah:

- a. Diabetes melitus, suatu studi prospektif menerangkan bahwa lebih dari 300.000 individu yang telah disaring dari *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* diperkirakan bahwa kurang dari 3% individu dengan diabetes akan berkembang menjadi gagal ginjal kronik stadium lima.
- b. Hipertensi, analisis *cohort Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* menjelaskan bahwa risiko seumur hidup keseluruhan tahap perkembangan gagal ginjal stadium 5 untuk individu dengan hipertensi adalah 5,6%.
- c. Glomerulonefritis

Faktor risiko yang dapat memperburuk keadaan kerusakan ginjal dan dihubungkan dengan kecepatan penurunan fungsi ginjal setelah diinisiasi faktor risiko:

- 1) Proteinuria, data studi *cohort* lebih dari 1800 individu dengan berbagai stadium gagal ginjal menunjukan secara jelas tingkatan risiko untuk progresivitas gagal ginjal kronik meningkat sebanyak lebih dari 5 kali lipat.
- 2) Hipertensi
- 3) Diabetes mellitus

- 4) Merokok, berbagai studi mendukung bahwa terdapat hubungan antara merokok dengan inisiasi faktor dan progresif faktor gagal ginjal kronik pada diabetes tipe 2.
- 5) Hiperlipidemia, prevalensi penyebab ini meningkatkan peran dalam penurunan fungsi ginjal dan kemunculan sindrom nefrotik.

7. Tatalaksana Terapi

7.1. Terapi Non Farmakalogi

7.1.1. Diet rendah protein. Diet rendah protein (0,6 sampai 0,75 g/kg/hari) dapat membantu memperlambat perkembangan CKD pada pasien dengan atau tanpa diabetes, meskipun efeknya cenderung kecil (PERKENI 2011).

7.1.2. Konsumsi air mineral. Air putih atau air mineral sangat berguna untuk melarutkan kotoran yang terdapat pada ginjal sehingga fungsi ginjal dapat berjalan dengan mudah dalam melakukan penyaringan. Hal ini terjadi ketika kita banyak minum air putih maka cairan racun yang terdapat dalam darah akan bersifat encer sehingga glomerulus mampu memfiltrasi racun tersebut dengan baik (Joy *et al.* 2008).

7. 1.3. Latihan Jasmani. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, *jogging* dan berenang yang tentunya harus disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani pasien (PERKENI 2011).

7.1.4. Konsumsi buah dan sayur. Mengkonsumsi buah dan sayur memiliki manfaat untuk mengurangi kerusakan ginjal karena dapat menambah jumlah alkali yang hilang di dalam tubuh (PERKENI 2011).

7.1.5. Cek kesehatan rutin. Hal ini bertujuan untuk terus memantau kondisi kesehatan ginjal secara berkala. Pemeriksaan rutin ini biasanya seperti cek tekanan darah, berat badan normal, mengukur ureum dan keratin di urin.

7.2. Terapi Farmakologi

Pedoman *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* merupakan pedoman yang memperbarui pedoman *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and*

Stratification pada tahun 2002, yang mencakup banyak topik yang terkait dengan diagnosis, klasifikasi, stratifikasi dan pengelolaan CKD (KDIGO 2012).

Tabel 5. Manajemen Terapi pada Gagal Ginjal Kronik

Terapi	Kondisi
Terapi dengan bikarbonat	GFR<60mL/menit/1,73m ² dan/atau transplantasi ginjal
Terapi dengan allopurinol	GFR<60mL/menit/1,73m ² dan/atau transplantasi ginjal dengan/tanpa hiperuresemia
Inisiasi dilakukan RRT (<i>Renal Replacement Therapy</i>)	GFR<30mL/menit/1,73m ²
Diet protein	GFR<60mL/menit/1,73m ² dan/atau transplantasi ginjal

Sumber: KDIGO (2012).

Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease Clinical Diabetes (2007) meringkas pemilihan obat anti diabetik pada pasien gagal ginjal kronik pada tabel 6.

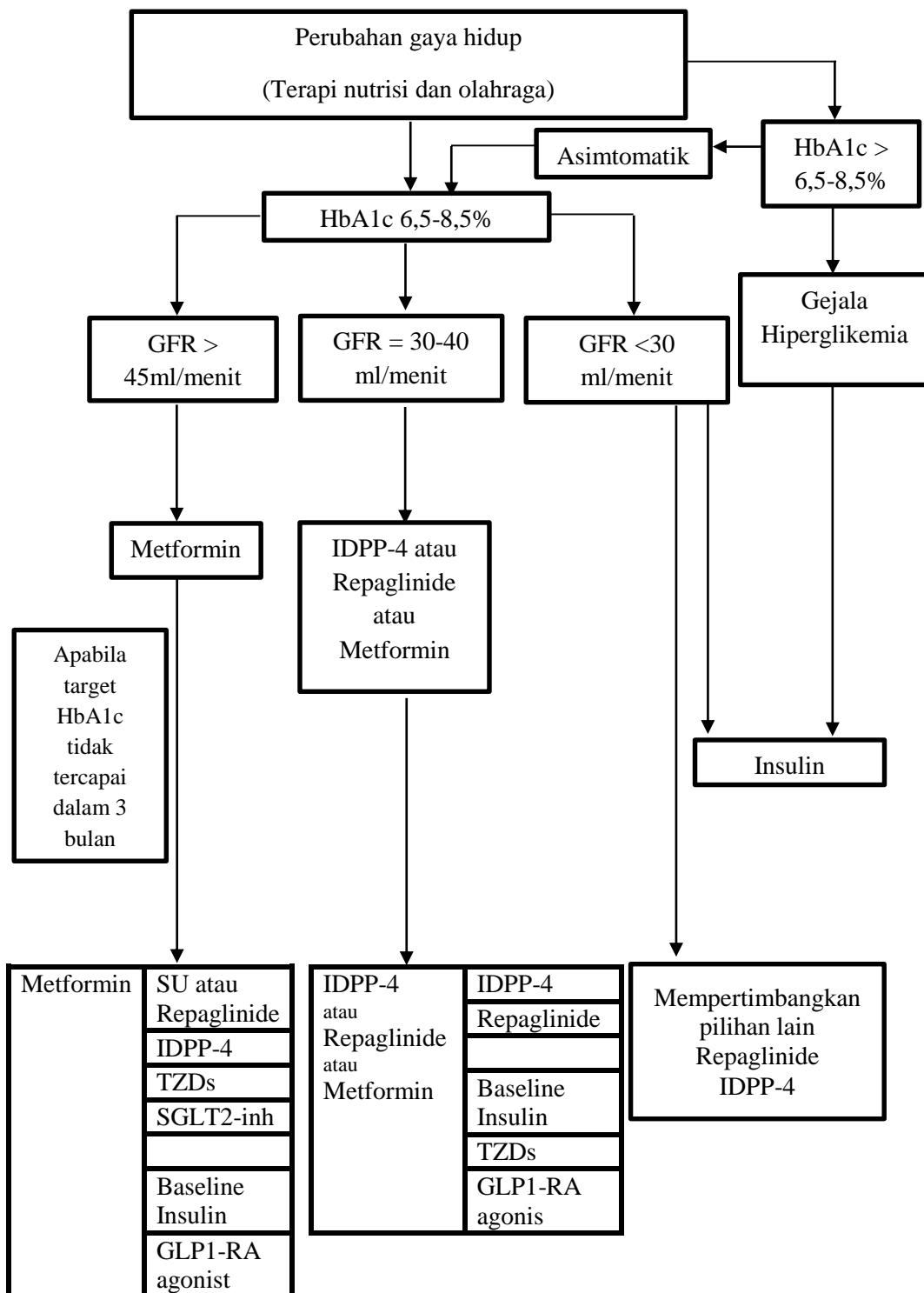
Tabel 6. Terapi Diabetes pada Pasien Gagal Ginjal Kronik

Kelas	Obat	CKD (Stage 3-5)	Dialisis	Komplikasi
Generasi I Sulfonilurea	Acetahexamide	Hindari	Hindari	Hipoglikemia
	Chlorpropamide	GFR 50-70 ml/min, ↓50% GFR <50 ml/min	Hindari	Hipoglikemia
	Tolbutamide	Hindari	Hindari	Hipoglikemia
	Talazamide	Hindari	Hindari	Hipoglikemia
Generasi II Sulfonifurea	Glipizid	Tanpa penyesuaian dosis	Tanpa penyesuaian dosis	Hipoglikemia
	Gliburid	Hindari	Hindari	Hipoglikemia
	Glimepirid	Dosis rendah; 1 mg/hari	Hindari	Hipoglikemia
Inhibitor α-glukosidase	Acerbose	SCr >2 mg/dl, Hindari	Hindari	Kemungkinan hepatoksisik
	Miglitol	SCr >2 mg/dl, Hindari	Hindari	
Biaguanida	Metformin	Kontarindikasi: Pria: SCr >1,5 mg/dl Wanita: SCr >1,4 mg/dl	Hindari	Asidosis Laktat
TZDs	Pioglitazone	Tanpa penyesuaian dosis	Tanpa penyesuaian dosis	Volume retensi
	Rosiglitazone	Tanpa penyesuaian dosis	Tanpa penyesuaian dosis	Volume retensi

Kelas	Obat	CKD (Stage 3-5)	Dialisis	Komplikasi
Meglitinides	Repaglinide	Tanpa penyesuaian dosis	Tanpa penyesuaian dosis	
	Nateglinide	Memulai dosis rendah: 60 mg	Hindari	Hipoglikemia
Inkreatin mimetic	Exenatide	Tanpa penyesuaian dosis	Tanpa penyesuaian dosis	
Amylin Analog	Pramulinitid	Tanpa penyesuaian dosis GFR <20ml/min	Tidak diketahui	
DPP 4- inhibitor	Sitagliptin	GFR 30-50 ml/min, ↓ 25% GFR <30 ml/min, ↓ 50%	↓ 50 %	Hipoglikemia
Insulin	Glargine Aspartat Determir Lispro Gluisine	Tanpa penyesuaian dosis	Tanpa penyesuaian dosis	Hipoglikemia

Sumber: Cavanaugh (2007).

Pedoman *diabetes management issue with chronic kidney disease* (2007), menjelaskan terdapat catatan penting pada pengobatan pasien diabetes dengan gagal ginjal untuk menghindari obat-obat yang utamanya diekskresi melalui ginjal seperti glibenklamid atau glyburide. Menghindari obat yang utamanya dimetabolisme di hati perlu diturunkankan dosisnya ketika GFR <30 ml/menit/1,73m² seperti gliclazide dan gliquidone. Penggunaan insulin perlu diperhatikan karena sebagian insulin diekskresi di ginjal dan perlu diturunkan dosisnya ketika GFR <30ml/menit/1,73m² serta penggunaan insulin dianjurkan untuk dihindari ketika GFR <30 ml/menit/1,73m², tapi pertimbangkan *risk-benefit* jika nilai GFR stabil. Lalu tinjau ketika GFR <45mL/menit/1,73m² dan dimungkinkan aman ketika GFR ≥45ml/menit/1,73m² serta tunda penggunaan pada pasien yang tidak sehat secara mendadak. Pada gambar 1 (menurut diabetes management issue with chronic kidney disease 2007) menjelaskan tentang algoritma terapi pada pasien DM tipe 2 disertai gagal ginjal kronik.



GFR: glomerular filtration rate, GLP1-RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists, HbA_{1c}: glycated haemoglobin, IDPP4: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT2-inh: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SU: sulfonylureas, TZD: thiazolidinediones

Gambar 1. Algoritma terapi pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronis (Cavanaugh 2017)

C. **Drug Related Problems (DRPs)**

Drug Related Problem (DRPs) merupakan suatu peristiwa atau keadaan dimana terapi obat berpotensi atau secara nyata dapat mempengaruhi hasil terapi yang diinginkan (Bemt and Egberts 2007)

Drug Related Problem (DRPs) merupakan kejadian yang tidak diharapkan yang dialami oleh pasien akibat atau diduga akibat terapi obat secara aktual atau potensial mengganggu *outcome* terapi yang diharapkan (Rover *et al.* 2003). *Drug Related Problems* terdiri dari aktual DRPs dan potensial DRPs. Aktual DRPs adalah masalah yang sedang terjadi atau sudah terjadi berkaitan dengan terapi obat yang diberikan kepada pasien sehingga harus diatasi dan dicari solusinya. Sedangkan potensial DRPs adalah masalah yang diperkirakan akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang sedang digunakan oleh pasien apabila tidak dilakukan pencegahan (PCNE 2010).

Dalam proses pemberian obat banyak hal-hal yang kemungkinan terjadi terkait obatnya, kemungkinan ketidaksesuaian dalam pencapaian terapi obat yang diberikan kepada pasien dinilai oleh tenaga ahli professional. Farmasis sebagai profesi yang bertanggung jawab dalam terapi obat harus dapat mengidentifikasi, mengatasi atau mencegah terjadinya DRPs. Banyak penelitian telah menunjukkan DRPs menjadi hal yang sangat umum dalam perawatan primer dan dalam oengaturan rumah sakit. Dalam hal ini, ada bukti bahwa intervensi apoteker dapat mengurangi terjadinya DRPs (Eichenberger 2010).

Ada dua komponen penting dalam DRPs yaitu:

1. Kejadian atau risiko yang tidak diharapkan yang dialami oleh pasien. Kejadian ini dapat diakibatkan oleh kondisi ekonomi, psikologi, fisiologis atau sosiokultural pasien.
2. Ada hubungan atau diduga ada hubungan antara kejadian yang tidak diharapkan yang dialami oleh pasien dengan terapi obat. Hubungan ini meliputi konsekuensi dari terapi obat sebagai penyebab atau diduga sebagai penyebab kejadian tersebut, atau dibutuhkannya terapi obat untuk mengatasi atau mencegah kejadian tersebut.

Menurut Cipolle *et al.* 2012 *Drug Related Problems* (DRPs) dibagi dalam beberapa kategori sebagai berikut:

1. Terdapat indikasi tetapi tidak menerima obat

Pasien membutuhkan obat tambahan misalnya untuk profilaksis atau premedikasi, memiliki penyakit kronik yang memerlukan pengobatan kontinyu.

2. Menerima obat tanpa indikasi yang sesuai

Hal ini dapat terjadi dikarenakan menggunakan obat tanpa indikasi yang tepat, dapat membaik kondisinya dengan terapi non farmakologi, minum beberapa obat padahal hanya satu terapi obat yang diindikasikan (duplikasi) dan/atau minum obat untuk mengobati efek samping.

3. Pemberian obat yang salah

Kasus yang mungkin terjadi adalah obat tidak efektif, alergi, adanya risiko kontraindikasi, resisten terhadap obat yang diberikan dan/atau obat bukan yang paling aman.

4. Dosis terlalu rendah

Penyebabnya antara lain dosis terlalu rendah untuk menghasilkan respon yang diinginkan, jangka waktu terapi terlalu pendek, pemilihan obat, dosis, rute pemberian dan sediaan obat tidak tepat.

5. Dosis terlalu tinggi

Penyebabnya antara lain dosis dan interval terlalu tinggi, konsentrasi obat diatas kisar terapeutik, akumulasi obat karena penyakit kronik

6. Pasien mengalami *Adverse Drug Reaction* (ADR)

Penyebab umum kategori ini pasien menerima obat yang tidak aman, pemakaian obat yang tidak tepat, interaksi dengan obat lain, dosis dinaikkan atau diturunkan terlalu cepat sehingga menyebabkan ADR dan/atau pasien mengalami efek yang tidak dikehendaki yang tidak diprediksi.

7. Kepatuhan pasien

Pasien mengalami kondisi atau keadaan yang tidak diinginkan akibat tidak minum obat secara benar. Beberapa penyebabnya adalah obat yang dibutuhkan tidak ada, pasien tidak mampu membeli, pasien tidak memahami instruksi atau pasien memilih tidak minum obat karena alasan tertentu.

Adapun kasus pada masing-masing DRPs dapat dilihat pada tabel. 7.

Tabel 7. Jenis-jenis DRPs dan penyebab yang mungkin terjadi

DRPs	Kemungkinan kasus pada DRPs
Butuh terapi obat tambahan	<ul style="list-style-type: none"> a. Pasien dengan kondisi terbaru membutuhkan terapi obat yang terbaru b. Pasien dengan kronik membutuhkan lanjutan terapi obat c. Pasien dengan kondisi kesehatan yang membutuhkan kombinasi farmakoterapi untuk mencapai efek sinergis atau potensiasi d. Pasien dengan resiko pengembangan kondisi kesehatan baru dapat dicegah dengan penggunaan obat profilaksi
Terapi obat tanpa indikasi	<ul style="list-style-type: none"> a. Pasien yang mendapatkan obat yang tidak tepat indikasi b. Pasien yang mengalami toksitas karena obat atau hasil pengobatan c. Pengobatan pasien pengkonsumsi obat, alcohol dan rokok d. Pasien dalam kondisi pengobatan yang lebih baik diobati tanpa terapi obat e. Pasien dengan <i>multiple drugs</i> untuk kondisi dimana <i>single drug therapy</i> dapat digunakan f. Pasien dengan terapi obat untuk penyembuhan dapat menghindari reaksi yang merugikan dengan pengobatan lainnya
Terapi obat yang salah	<ul style="list-style-type: none"> a. Pasien alergi b. Pasien menerima obat yang tidak paling efektif untuk indikasi pengobatan c. Pasien dengan faktor resiko pada kontraindikasi penggunaan obat d. Pasien menerima obat yang efektif tetapi ada obat lain yang lebih murah e. Pasien menerima obat efektif tetapi tidak aman f. Pasien yang terkena infeksi resisten terhadap obat yang diberikan
Reaksi obat yang merugikan (ADR)	<ul style="list-style-type: none"> a. Pasien dengan faktor resiko yang berbahaya bila obat digunakan b. Ketersedian dari obat menyebabkan interaksi dengan obat lain atau makanan pasien c. Efek dari obat dapat diubah oleh substansi makanan pasien d. Efek dari obat diubah inhibitor enzim atau induktor dari obat lain e. Efek dari obat diubah dengan pemindahan obat dari <i>binding site</i> oleh obat lain
Dosis obat terlalu rendah	<ul style="list-style-type: none"> a. Pasien menjadi sulit disembuhkan dengan terapi obat yang digunakan b. Pasien menerima kombinasi obat yang tidak perlu dimana <i>single drug</i> dapat memberikan pengobatan yang tepat c. Pasien alergi d. Dosis yang digunakan terlalu rendah untuk menimbulkan respon e. Konsetrasi obat dalam serum pasien di bawah range terapeutik yang diharapkan f. Waktu profilaksi (preoperasi) antibiotik diberikan terlalu cepat g. Dosis dan fleksibilitas tidak cukup untuk pasien h. Terapi obat berubah sebelum terapeutik percobaan cukup untuk pasien i. Pemberian obat terlalu cepat

DRPs	Kemungkinan kasus pada DRPs
Dosis obat terlalu tinggi	<ul style="list-style-type: none"> a. Dosis terlalu tinggi b. Konsetrasi obat dalam serum pasien di atas range terapeutik yang diharapkan c. Dosis obat meningkat terlalu cepat d. Obat, dosis, rute, perubahan formulasi yang tidak tepat e. Dosis dan interval tidak tepat
Ketidakpatuhan Pasien	<ul style="list-style-type: none"> a. Pasien tidak menerima aturan pemakaian obat yang tepat (penulisan, pemakian dan pemberian) b. Pasien tidak menuruti (ketaatan) rekomendasi yang diberikan untuk pengobatan c. Pasien tidak mengambil obat yang diresepkan karena harganya mahal d. Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan karena kurang mengerti e. Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan secara konsisten karena merasa sudah sehat

Sumber: Cippole *et al* (2012)

Pharmaceutical Care Network Europe (The PCNE Clasification) mengelompokkan masalah terkait obat sebagai berikut (PCNE 2006):

- a. Reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reaction/ADR*) sehingga pasien mengalami reaksi obat yang tidak dikehendaki seperti efek samping atau toksitas.
- b. Masalah pemilihan obat (*Drug Choice Problems*) berarti pasien memperoleh obat yang salah untuk penyakit dan kondisinya, antara lain: obat yang diresepkan tapi indikasi tidak jelas, bentuk sediaan yang tidak sesuai, kontraindikasi dengan obat yang digunakan dan obat tidak diresepkan untuk indikasi yang jelas.
- c. Masalah pemberian dosis (*Drug Dossing Problems*) berarti pasien memperoleh dosis yang lebih besar atau lebih kecil daripada yang dibutuhkannya.
- d. Masalah pemberian penggunaan obat (*Drug Use/Administration Problems*) berarti tidak memberikan atau tidak menggunakan obat sama sekali atau menggunakan yang tidak diresepkan.
- e. Interaksi obat (*Interaction*) berarti terdapat interaksi dari penggunaan obat-obat atau obat dengan makanan yang bermanifestasi atau potensial.
- f. Masalah lainnya (*Others*) misalnya pasien tidak puas dengan terapi, kesadaran yang kurang mengenai kesehatan dan penyakit, keluhan yang tidak jelas.

D. Rumah Sakit

1. Definisi Rumah Sakit

Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 755/MENKES/PER/IV/2011 tentang penyelenggaran komite medik dirumah sakit dinyatakan bahwa rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarkan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Rumah sakit menyediakan pelayanan kesehatan berupa pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Depkes RI 2011).

Rumah sakit merupakan salah satu dari sarana kesehatan yang menjadi tempat untuk menyelenggarakan upaya kesehatan yaitu setiap kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan serta bertujuan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat. Upaya kesehatan dilakukan dengan pendekatan pemeliharaan, peningkatan kesehatan bersifat promotif, pencegahan penyakit (preventif), penyembuhan penyakit (kuratif) dan pemulihan (rehabilitatif) yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu serta berkesinambungan.

2. Tugas dan fungsi Rumah Sakit

Sesuai dengan pasal 4 Kementerian Umum dalam Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit menyatakan bahwa Rumah Sakit mempunyai tugas memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Pelayanan kesehatan yang paripurna adalah pelayanan kesehatan yang meliputi promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif. Rumah Sakit Umum mempunyai fungsi:

- a. Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit.
- b. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna
- c. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan
- d. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan meperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

E. Profil Rumah Sakit Umum Daerah dr. Doris Sylvanus Palangka Raya

Rumah Sakit Umum Daerah dr. Doris Sylvanus Palangka Raya terletak di Jalan Tambun Bungai Nomor 04 Kelurahan Langkai, Kecamatan Pahandur, Kota Palangka Raya, Provinsi Kalimantan Tengah. RSUD dr. Doris Sylvanus didirikan pertama kali pada tahun 1959 dimulai dengan sebuah klinik, selanjutnya pada tahun 1960 diresmikan menjadi rumah sakit dan pada tahun 1973 RSUD dr. Doris Sylvanus diambil alih oleh pemerintah Kota Palangka Raya.

RSUD dr. Doris Sylvanus merupakan Rumah Sakit Kelas B non Pendidikan yang telah ditetapkan dengan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.1443/Menkes/SK/XII/1998 tentang Penetapan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Doris Sylvanus Sebagai Rumah Sakit non Pendidikan pada tanggal 15 Desember 1998.

RSUD dr. Doris Sylvanus memiliki kapasitas tempat tidur yang beroperasi saat ini sebanyak 387 tempat tidur (VVIP, VIP, Kelas I, Kelas II, Kelas III, ICU, NICU, TT Bayi Baru Lahir, HCU, ICCU, IGD, TT di ruang operasi, dan TT di Ruang Isolasi). Luas Tanah 63.000 m², luas bangunan 47.481 m² terdiri dari Poliklinik rawat jalan, 18 Bangsal Perawatan, Kantordan Auditorium. Data tenaga medis diantaranya 42 dokter di rumah sakit, dimana 28 dokter adalah dokter spesialis, 14 apoteker, 26 asisten apoteker, 341 bidan/perawat, 18 analis laboratorium, 15 ahli gizi, 9 fisioterapi, 9 radiografer, 12 sanitasi dan 5 anesthi.

Melalui pendekatan Manajemen Mutu, RSUD dr. Doris Sylvanus selalu berusaha untuk meningkatkan dan mengembangkan mutu pelayanan diseluruh jajaran Rumah Sakit. Peningkatan dan pengembangan mutu pelayanan ini tercapai berkat partisipasi, dorongan dan dukungan dari seluruh jajaran Pemerintah Daerah Kota Palangka Raya dibawah kepemimpinan Bapak Gubernur dan jajarannya, serta komitmen dari DPRD kota Palangka Raya.

Visi. Menjadi rumah sakit unggulan di Kalimantan

Misi. Meningkatkan pelayanan yang bermutu prima dan berbasis Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Kedokteran (IPTEKDOK); Meningkatkan sumber daya manusia yang professional dan berkomitemen tinggi; dan Menjadi pusat pendidikan dan penelitian di bidang kesehatan.

F. Rekam Medis

Rekam medis adalah sejarah ringkas, jelas, dan akurat dari kehidupan dan kesakitan penderita, ditulis dari sudut pandang medis. Definsi rekam medis menurut Surat Keputusan Direktur Jenderal Pelayanan Medis adalah berkas yang berisi catatan dan dokumen tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang diberikan kepada seorang penderita selama dirawat dirumah sakit, baik rawat jalan maupun rawat inap (Siregar 2004).

Kegunaan rekam medis dapat dilihat dari beberapa aspek (Kemenkes RI 2014) antara lain:

a. Aspek administrasi

Berkas rekam medis yang berisi data administrasi pasien karena isinya menyangkut tindakan berdasar wewenang dan tanggung jawab sebagai tenaga medis dan paramedik dalam pelayanan yang telah diberikan kepada pasien.

b. Aspek keuangan

Berkas rekam medis yang mempunyai nilai keuangan karena dalam isinya menyangkut penetapan biaya pelayanan yang telah diberikan kepada pasien dan tanda bukti catatan/tindakan pelayanan yang harus dipenuhi oleh pasien atau pihak penanggung sebagai kewajibannya.

c. Aspek pendidikan

Berkas rekam medis yang isinya mempunyai nilai pendidikan karena menyangkut data/informasi yang dapat digunakan sebagai sarana pembelajaran atau bahan refensi pengajaran pendidikan dibidang yang terkait.

d. Aspek penelitian

Berkas rekam medis yang memiliki nilai penelitian karena isinya menyangkut data/informasi yang dapat digunakan sebagai sarana penelitian dan pengembangan ilmu pengetahuan.

e. Aspek dokumentasi

Berkas rekam medis yang mempunyai nilai dokumentasi karena isinya menjadi sumber dokumen data/informasi yang dapat digunakan sebagai pertanggung jawaban dan bahan laporan rumah sakit.

f. Perencanaan dan manajemen

Aspek ini digunakan untuk mengidentifikasi data-data penting untuk membenahi dan mempromosikan fasilitas yang sudah ada.

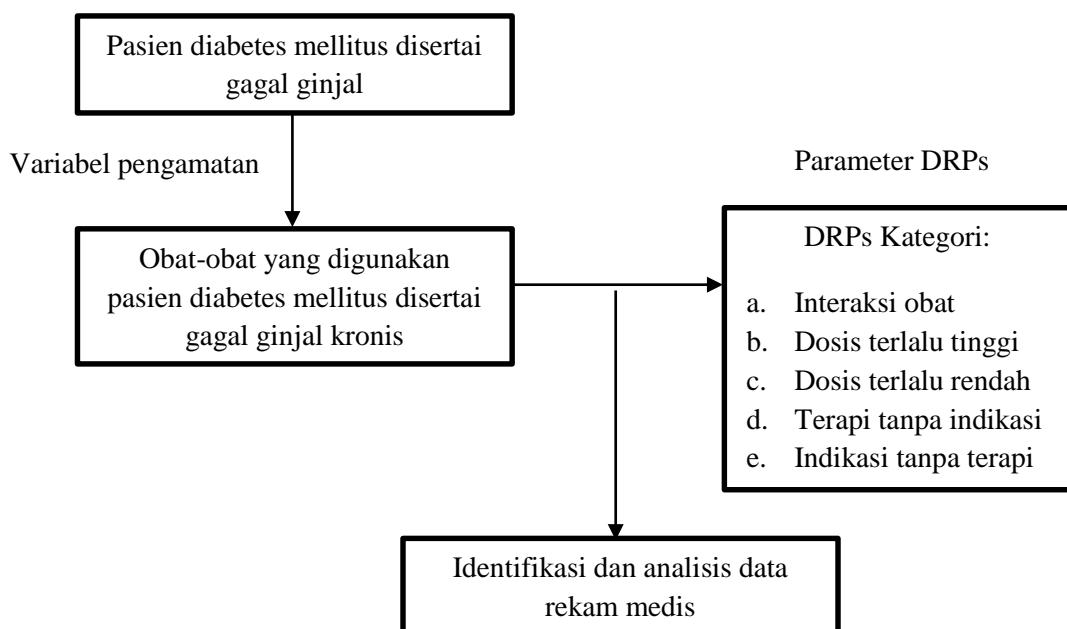
g. *Public Health*

Rekam medis ini digunakan untuk mengidentifikasi penyakit yang ada, dapat dijadikan dasar dalam peningkatan kesehatan nasional dan dunia.

G. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengidentifikasi tentang evaluasi *Drugs Related Problems* (DRPs) pada pasien diabetes mellitus disertai gagal ginjal kronis di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya periode 2017. Dalam penelitian ini obat-obat yang tercatat dalam rekam medis pada pasien diabetes mellitus disertai gagal ginjal kronis merupakan variabel pengamatan dan DRPs kategori interaksi obat, dosis terlalu tinggi, dosis terlalu rendah, terapi tanpa indikasi dan indikasi tanpa terapi sebagai parameter analisa.

Hubungan keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti ditunjukkan Gambar 2.



Gambar 2. Skema hubungan variabel pengamatan dan parameter

H. Landasan Teori

Diabetes Mellitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena peningkatan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin yang progresif dilatar belakangi oleh resistensi insulin (Soegondo dkk, 2009). Diabetes Mellitus adalah kondisi abnormalitas metabolisme karbohidrat yang disebabkan oleh *defisiensi* (kekurangan) insulin, baik secara *absolute* (total) maupun sebagian (Hadisaputro. Setiawan 2007).

Hiperlikemik kronik pada DM berkontribusi terhadap munculnya berbagai komplikasi, kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Penderita diabetes dibandingkan dengan non diabetes memiliki kecenderungan 2 kali lebih mudah mengalami trombosis serebral, 25 kali menjadi buta, 2 kali terjadi penyakit jantung koroner, 17 kali terjadi gagal ginjal kronik, dan 50 kali terjadi ulkus diabetika.

Gagal Ginjal Kronik (GGK) didefinisikan sebagai ketidaknormalan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan yang progresif ke arah gagal ginjal terminal. Kriteria lain dari GGK adalah terdapat tanda kerusakan ginjal seperti terjadinya albuminuria, adanya sedimen urin, abnormalitas elektrolit yang disebabkan oleh penyakit tubular, riwayat transplantasi ginjal serta penurunan nilai GFR hingga kurang dari 60 ml/menit/1,73m². Pasien GGK dengan nilai GFR kurang dari 15 ml/menit/1,73m² perlu dilakukan inisiasi hemodialisis atau transplantasi ginjal (KDIGO 2012).

Diabetes Mellitus disertai gagal ginjal kronik disebut juga nefropati diabetika. Berbagai penelitian seperti peningkatan produk glikosilasi non enzimatik, peningkatan jalur poliol, glukotoksisitas, dan protein kinase-C memberikan kontribusi pada kerusakan ginjal. Terjadi perubahan pada membran basalis glomerulus yaitu proliferasi dari selsel mesangium. Hal ini menyebabkan glomerulosklerosis dan berkurangnya aliran darah sehingga terjadi perubahan permeabilitas membran basalis glomerulus yang ditandai dengan timbulnya albuminuria (Riskestads 2007).

Pasien dengan DM tipe II merupakan pasien yang memiliki kadar gula darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL dan atau kadar gula darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL Sedangkan non-DM tipe II adalah kadar GDS < 200 mg/dL dan atau GDP < 126 mg/dL. Dikatakan gagal ginjal kronik jika terdapat kelainan struktur atau fungsi ginjal, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) sebesar < 60 ml/menit/ $1,73\text{ m}^2$.

Penatalaksanaan terapi pasien diabetes mellitus disertai gagal ginjal yaitu terapi intensif dengan mengurangi komplikasi mikrovaskular. Terapi intesif dapat mencakup penggunaan insulin, namun pada pasien diabetes mellitus disertai gagal ginjal yang menggunakan insulin harus lebih diperhatikan dalam penyesuaian dosis untuk mengontrol glukosa darah maupun untuk menghindari kejadian hipoglikemia. Sedangkan untuk terapi obat oral yaitu metformin, repaglinide, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, glikuidon dan acarbose dengan memperhatikan hasil pemeriksaan laboratorium pasien dan pemantau secara berkala. Serta melibatkan pengecekan gula darah pasien sebanyak tiga kali sehari.

Drug Related Problems (DRPs) merupakan permasalahan yang dialami oleh pasien terkait dengan penggunaan obat yang mempengaruhi tujuan terapi atau *outcome* terapi. Penyebab DRPs yang sering terjadi pada pasien yaitu pasien membutuhkan tambahan terapi obat karena adanya indikasi medis yang tidak diterapi, pasien mendapatkan terapi yang tidak sesuai dengan indikasi, pasien mendapatkan obat yang salah, pasien menerima obat dengan dosis yang terlalu rendah, pasien menerima obat dengan dosis yang terlalu tinggi, *adverse drug reaction* termasuk dalam kategori interaksi obat dan kepatuhan pasien. Risiko terjadinya *drug related problems* meningkat dengan peningkatan jumlah obat yang digunakan pasien dan usia pasien. Dampak terjadinya *drug related problems* pada pasien rawat inap yaitu lama waktu rawat inap yang semakin lama dan peningkatan biaya kesehatan yang harus dibayarkan.

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 menjabarkan rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Rekam medik

merupakan sarana perencanaan dan berkelanjutan perawatan penderita, sarana komunikasi antara dokter dan setiap profesional yang berkontribusi pada perawatan penderita melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan atau pengobatan selama tinggal di rumah sakit

Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2011) menyatakan bahwa rumah sakit merupakan pusat pelayanan yang menyelenggarakan pelayanan medik dasar dan medik spesialis, pelayanan penunjang medis, pelayanan perawatan, baik rawat jalan dan rawat inap maupun pelayanan instalasi. Rumah sakit sebagai salah satu sarana kesehatan dapat diselenggarakan oleh pemerintah dan atau masyarakat.

I. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, maka didapat hipotesis sebagai berikut:

1. Penggunaan obat pada pengobatan pasien diabetes mellitus disertai gagal ginjal kronik di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya tahun 2017 yaitu menggunakan terapi insulin dan obat oral diabetes diantaranya glimepiride, glikuidon, acarbose.
2. Identifikasi kajian *Drug Related Problem* (DRPs) mampu menggambarkan jenis DRPs kategori interaksi obat, dosis terlalu tinggi, dosis terlalu rendah, terapi tanpa indikasi dan indikasi tanpa terapi yang terjadi pada pasien penyakit diabetes mellitus disertai gagal ginjal kronik di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya tahun 2017.
3. Adanya DRPs dipengaruhi oleh lama rawat inap pada pasien penyakit diabetes mellitus disertai gagal ginjal kronik di Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Doris Sylvanus Palangka Raya tahun 2017.