

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia dan kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Dipiro *et al* 2015). Diabetes mellitus dapat diikuti oleh komplikasi mikrovaskular termasuk retinopati, neuropati, dan nefropati. Komplikasi makrovaskular termasuk penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer (Dipiro *et al* 2015).

2. Sejarah Diabetes Mellitus

Gambaran klinis yang mirip dengan diabetes mellitus telah dijelaskan 3000 tahun yang lalu oleh orang Mesir kuno. Istilah “diabetes” pertama kali diciptakan oleh Arateus dari Cappadocia (81-133AD). Kemudian, kata mellitus (madu manis) ditambahkan oleh Thomas Willis (Inggris) pada tahun 1675 setelah menemukan kembali manisnya urin dan darah pasien (pertama kali diketahui oleh orang India kuno). Pada tahun 1776, Dobson (Inggris) pertama kali mengonfirmasi bahwa penyebab manisnya urin dan darah karena berlebihnya jumlah gula dalam urin dan darah. Pada tahun 1857 menurut Claude Bernard (Prancis), sebuah tonggak penting dalam diabetes adalah peran hati dalam proses glikogenesis dan konsep bahwa diabetes terjadi karena produksi glukosa berlebih (Ahmed AM 2002).

3. Klasifikasi Diabetes Mellitus

3.1 Diabetes Mellitus Tipe 1. Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Gangguan produksi insulin pada DM Tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel β pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun. Namun ada pula yang disebabkan oleh bermacam-macam virus, diantaranya virus Cocksakie, Rubella, CMVirus, Herpes, dan lain sebagainya. Ada beberapa tipe autoantibodi yang dihubungkan dengan DM Tipe 1, antara lain ICCA

(Islet Cell Cytoplasmic Antibodies), ICSA (Islet Cell Surface Antibodies), dan antibodi terhadap GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) (Depkes RI 2005).

ICCA merupakan autoantibodi utama yang ditemukan pada penderita DM Tipe 1. Hampir 90% penderita DM Tipe 1 memiliki ICCA di dalam darahnya. Di dalam tubuh non-diabetik, frekuensi ICCA hanya 0,5-4%. Oleh sebab itu, keberadaan ICCA merupakan prediktor yang cukup akurat untuk DM Tipe 1. ICCA tidak spesifik untuk sel-sel β pulau Langerhans saja, tetapi juga dapat dikenali oleh sel-sel lain yang terdapat di pulau Langerhans (Depkes RI 2005).

Sebagaimana diketahui, pada pulau Langerhans kelenjar pankreas terdapat beberapa tipe sel, yaitu sel β , sel α dan sel δ . Sel-sel β memproduksi insulin, sel-sel α memproduksi glukagon, sedangkan sel-sel δ memproduksi hormon somatostatin. Namun demikian, nampaknya serangan autoimun secara selektif menghancurkan sel-sel β . Ada beberapa anggapan yang menyatakan bahwa tingginya titer ICCA di dalam tubuh penderita DM Tipe 1 justru merupakan respons terhadap kerusakan sel-sel β yang terjadi, jadi lebih merupakan akibat, bukan penyebab terjadinya kerusakan sel-sel β pulau Langerhans. Apakah merupakan penyebab atau akibat, namun titer ICCA makin lama makin menurun sejalan dengan perjalanan penyakit (Depkes RI 2005).

Autoantibodi terhadap antigen permukaan sel atau Islet Cell Surface Antibodies (ICSA) ditemukan pada sekitar 80% penderita DM Tipe 1. Sama seperti ICCA, titer ICSA juga makin menurun sejalan dengan lamanya waktu. Beberapa penderita DM Tipe 2 ditemukan positif ICSA (Depkes RI 2005).

Autoantibodi terhadap enzim glutamat dekarboksilase (GAD) ditemukan pada hampir 80% pasien yang baru didiagnosis positif menderita DM Tipe 1. Sebagaimana halnya ICCA dan ICSA, titer antibodi anti-GAD juga makin lama makin menurun sejalan dengan perjalanan penyakit. Keberadaan antibodi anti-GAD merupakan prediktor kuat untuk DM Tipe 1, terutama pada populasi risiko tinggi (Depkes RI 2005).

Disamping ketiga autoantibodi yang sudah dijelaskan di atas, ada beberapa autoantibodi lain yang sudah diidentifikasi, antara lain IAA (AntiInsulin Antibody). IAA ditemukan pada sekitar 40% anak-anak yang menderita DM

Tipe 1. IAA bahkan sudah dapat dideteksi dalam darah pasien sebelum onset terapi insulin (Depkes RI 2005).

Destruksi autoimun dari sel-sel β pulau Langerhans kelenjar pankreas langsung mengakibatkan defisiensi sekresi insulin. Defisiensi insulin inilah yang menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai DM Tipe 1. Selain defisiensi insulin, fungsi sel-sel α kelenjar pankreas pada penderita DM Tipe 1 juga menjadi tidak normal. Pada penderita DM Tipe 1 ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan oleh sel-sel α pulau Langerhans. Secara normal, hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, namun pada penderita DM Tipe 1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia. Hal ini memperparah kondisi hiperglikemia. Salah satu manifestasi dari keadaan ini adalah cepatnya penderita DM Tipe 1 mengalami ketoasidosis diabetik apabila tidak mendapat terapi insulin. Apabila diberikan terapi somatostatin untuk menekan sekresi glukagon, maka akan terjadi penekanan terhadap kenaikan kadar gula dan badan keton. Salah satu masalah jangka panjang pada penderita DM Tipe 1 adalah rusaknya kemampuan tubuh untuk mensekresi glukagon sebagai respon terhadap hipoglikemia. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya hipoglikemia yang dapat berakibat fatal pada penderita DM Tipe 1 yang sedang mendapat terapi insulin (Depkes RI 2005).

Walaupun defisiensi sekresi insulin merupakan masalah utama pada DM Tipe 1, namun pada penderita yang tidak dikontrol dengan baik, dapat terjadi penurunan kemampuan sel-sel sasaran untuk merespons terapi insulin yang diberikan. Ada beberapa mekanisme biokimia yang dapat menjelaskan hal ini, salah satu diantaranya adalah, defisiensi insulin menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas di dalam darah sebagai akibat dari lipolisis yang tak terkendali di jaringan adiposa. Asam lemak bebas di dalam darah akan menekan metabolisme glukosa di jaringan-jaringan perifer seperti misalnya di jaringan otot rangka, dengan kata lain akan menurunkan penggunaan glukosa oleh tubuh. Defisiensi insulin juga akan menurunkan ekskresi dari beberapa gen yang diperlukan sel-sel sasaran untuk merespons insulin secara normal, misalnya gen glukokinase di hati dan gen GLUT4

(protein transporter yang membantu transpor glukosa di sebagian besar jaringan tubuh) di jaringan adiposa (Depkes RI 2005).

3.2 Diabetes Mellitus Tipe 2. Diabetes Tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan DM Tipe 1. Penderita DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini penderita DM Tipe 2 di kalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat (Depkes RI 2005).

Etiologi DM Tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan (Depkes RI 2005).

Obesitas atau kegemukan merupakan salah satu faktor predisposisi utama. Penelitian terhadap mencit dan tikus menunjukkan bahwa ada hubungan antara gen-gen yang bertanggung jawab terhadap obesitas dengan gen-gen yang merupakan faktor predisposisi untuk DM Tipe 2 (Depkes RI 2005).

Berbeda dengan DM Tipe 1, pada penderita DM Tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Jadi, awal patofisiologis DM Tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai “Resistensi Insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, antara lain sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak (*sedentary*), dan penuaan (Depkes RI 2005).

Disamping resistensi insulin, pada penderita DM Tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatik yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada DM Tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM Tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin (Depkes RI 2005).

Sel-sel β kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan DM Tipe 2, sel-sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM Tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM Tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Depkes RI 2005).

Berdasarkan uji toleransi glukosa oral, penderita DM Tipe 2 dapat dibagi menjadi 4 kelompok:

- a. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya normal
- b. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya abnormal, disebut juga Diabetes Kimia (Chemical Diabetes)
- c. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa minimal (kadar glukosa plasma puasa <140 mg/dl)

Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa tinggi (kadar glukosa plasma puasa >140 mg/dl) (Depkes RI 2005).

Secara ringkas, perbedaan DM Tipe 1 dengan DM Tipe 2 disajikan dalam tabel 1

Tabel 1. Perbandingan Perbedaan DM tipe 1 dan 2

	DM Tipe 1	DM Tipe 2
Mula muncul	Umumnya masa kanak-kanak dan remaja, walaupun ada juga pada masa dewasa < 40 tahun	Pada usia tua, umumnya >40 tahun
Keadaan klinis saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin darah	Rendah, tak ada	Cukup tinggi, normal
Berat badan	Biasanya kurus	Gemuk atau normal
Pengelolaan yang disarankan	Terapi insulin, diet, olahraga	Diet, olahraga, hipoglikemik oral

Sumber: Depkes RI (2005).

3.3 Diabetes Mellitus Gestasional. Diabetes Mellitus Gestasional (GDM=Gestational Diabetes Mellitus) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua (Depkes RI 2005).

Diabetes dalam masa kehamilan, walaupun umumnya kelak dapat pulih sendiri beberapa saat setelah melahirkan, namun dapat berakibat buruk terhadap bayi yang dikandung. Akibat buruk yang dapat terjadi antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir dan meningkatnya risiko mortalitas perinatal. Disamping itu, wanita yang pernah menderita GDM akan lebih besar risikonya untuk menderita lagi diabetes di masa depan. Kontrol metabolisme yang ketat dapat mengurangi risiko-risiko tersebut (Depkes RI 2005).

3.4 Pra-diabetes. Pra-diabetes adalah kondisi dimana kadar gula darah seseorang berada diantara kadar normal dan diabetes, lebih tinggi dari pada normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikategorikan ke dalam diabetes tipe 2. Penderita pradiabetes diperkirakan cukup banyak, di Amerika diperkirakan ada sekitar 41 juta orang yang tergolong pra-diabetes, disamping 18,2 orang penderita diabetes (perkiraan untuk tahun 2000). Di Indonesia, angkanya belum pernah dilaporkan, namun diperkirakan cukup tinggi, jauh lebih tinggi dari pada penderita diabetes (Depkes RI 2005).

Kondisi pra-diabetes merupakan faktor risiko untuk diabetes, serangan jantung dan stroke. Apabila tidak dikontrol dengan baik, kondisi pra-diabetes dapat meningkat menjadi diabetes tipe 2 dalam kurun waktu 5-10 tahun. Namun pengaturan diet dan olahraga yang baik dapat mencegah atau menunda timbulnya diabetes. Ada dua tipe kondisi pra-diabetes, yaitu:

1. Impaired Fasting Glucose (IFG), yaitu keadaan dimana kadar glukosa darah puasa seseorang sekitar 100-125 mg/dl (kadar glukosa darah puasa normal: <100 mg/dl)
2. Impaired Glucose Tolerance (IGT) atau Toleransi Glukosa Terganggu (TGT), yaitu keadaan dimana kadar glukosa darah seseorang pada uji toleransi glukosa berada di atas normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikategorikan ke dalam

kondisi diabetes. Diagnosa IGT ditetapkan apabila kadar glukosa darah seseorang 2 jam setelah mengkonsumsi 75 gram glukosa per oral berada diantara 140-199 mg/dl (Depkes RI 2005).

4. Etiologi Diabetes Mellitus

Kurangnya produksi insulin merupakan salah satu penyebab terjadinya diabetes mellitus. Kekurangan insulin disebabkan terjadinya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel β pulau *Langerhans* dalam kelenjar pancreas yang berfungsi menghasilkan insulin (Utami 2003).

Beberapa faktor yang menyebabkan diabetes mellitus, antara lain:

1. Genetik atau Faktor Keturunan

Hasil penelitian menunjukkan lebih dari 50% penderita diabetes berasal dari keluarga yang menderita diabetes mellitus.

2. Virus dan Bakteri

Hasil penelitian menyebutkan virus dapat menyebabkan diabetes mellitus melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel- β yang mengakibatkan destruksi atau perusakan sel.

3. Bahan Toksik atau Beracun

Hasil penelitian menyebutkan bahwa sianida dapat menyebabkan kerusakan pancreas yang akhirnya menimbulkan gejala diabetes mellitus.

4. Nutrisi

Nutrisi yang berlebihan mengakibatkan semakin besar kemungkinan terjangkitnya diabetes mellitus (Utami 2003).

5. Patofisiologi Diabetes Mellitus

5.1 DM Tipe 1 (DMT 1 = Diabetes Mellitus Tergantung Insulin).

DMT 1 merupakan DM yang tergantung insulin. Pada DMT 1 kelainan terletak pada sel beta yang bisa idiopatik atau imunologik. Pankreas tidak mampu mensintesis dan mensekresi insulin dalam kuantitas dan atau kualitas yang cukup, bahkan kadang-kadang tidak ada sekresi insulin sama sekali. Jadi pada kasus ini terdapat kekurangan insulin secara absolut (Tjokroprawiro 2007).

Pada DMT 1 biasanya reseptor insulin di jaringan perifer kuantitas dan kualitasnya cukup atau normal (jumlah reseptor insulin DMT 1 antara 30.000

hingga 35.000) jumlah reseptor insulin pada orang normal \pm 35.000, sedang pada DM dengan obesitas \pm 20.000 reseptor insulin (Tjokroprawiro 2007).

DMT 1 biasanya terdiagnosa sejak usia kanak-kanak. Pada DMT 1 tubuh penderita hanya sedikit menghasilkan insulin atau bahkan sama sekali tidak menghasilkan insulin, oleh karena itu untuk bertahan hidup penderita harus mendapat suntikan insulin setiap harinya. DMT 1 tanpa pengaturan harian, pada kondisi darurat dapat terjadi (Risikesdas 2007).

5.2 DM Tipe 2 (DMT 2 = Diabetes Mellitus Tidak Tergantung Insulin).

DMT 2 adalah DM tidak tergantung insulin. Pada tipe ini, pada awalnya kelainan terletak pada jaringan perifer (resistensi insulin) dan kemudian disusul dengan disfungsi sel beta pankreas (defek sekresi insulin), yaitu sebagai berikut:

1. Sekresi insulin oleh pankreas mungkin cukup atau kurang, sehingga glukosa yang sudah diabsorpsi masuk ke dalam darah tetapi jumlah insulin yang efektif belum memadai.
2. Jumlah reseptor di jaringan perifer kurang (antara 20.000-30.000) pada obesitas jumlah reseptor bahkan hanya 20.000.
3. Kadang-kadang jumlah reseptor cukup, tetapi kualitas reseptor jelek, sehingga kerja insulin tidak efektif (insulin binding atau afinitas atau sensitifitas insulin terganggu).
4. Terdapat kelainan di pasca reseptor sehingga proses glikolisis intraselluler terganggu.
5. Adanya kelainan campuran diantara nomor 1,2,3 dan 4 (Tjokroprawiro 2007)

DM tipe 2 ini Biasanya terjadi di usia dewasa. Kebanyakan orang tidak menyadari telah menderita diabetes tipe 2, walaupun keadaannya sudah menjadi sangat serius. Diabetes tipe 2 sudah menjadi umum di Indonesia, dan angkanya terus bertambah akibat gaya hidup yang tidak sehat, kegemukan dan malas berolahraga (Risikesdas 2007).

6. Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Setiap orang yang memiliki satu atau lebih faktor risiko diabetes selayaknya waspada akan kemungkinan dirinya mengidap diabetes. Para petugas kesehatan, dokter, apoteker, dan petugas kesehatan lainnya pun sepatutnya memberi perhatian

kepada orang-orang seperti ini dan menyarankan untuk melakukan beberapa pemeriksaan untuk mengetahui kadar glukosa darahnya agar tidak terlambat memberikan penanganan. Semakin cepat kondisi diabetes mellitus diketahui dan ditangani, makin mudah untuk mengendalikan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi-komplikasi yang mungkin terjadi (Ditjen Bina Farmasi dan ALKES 2005).

Tabel 2. Beberapa Faktor Risiko Untuk Diabetes Mellitus

Riwayat	Diabetes dalam keluarga Diabetes gestasional Melahirkan bayi dengan berat badan >4 kg Kista ovarium (<i>Polystic ovary syndrome</i>) IFG (<i>Impaired fasting Glucose</i>) atau IGT (<i>Impaired Glucose Tolerance</i>)
Obesitas	>120% berat badan ideal
Umur	20-59 tahun: 8,7% >65 tahun: 18%
Hipertensi	>140/90 mmHg
Hiperlipidemia	Kadar HDL rendah <35 mg/dl Kadar lipid darah tinggi >250 mg/dl
Faktor-faktor lain	Kurang olahraga Pola makan rendah serat

Sumber: Ditjen Bina Farmasi (2005).

7. Gejala Diabetes Mellitus

7.1 Gejala Akut Penyakit Diabetes Mellitus. Permulaan gejala yang ditunjukkan yaitu banyak makan (poliphagi), banyak minum (polidipsi) dan banyak kencing (poliuri). Keadaan tersebut jika tidak segera diobati maka akan timbul gejala yang lebih serius yaitu nafsu makan mulai berkurang atau berat badan turun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu), mudah lelah, dan bila tidak lekas diobati akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik (PERKENI 2011).

7.2 Gejala Kronik Diabetes Mellitus. Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita diabetes mellitus adalah kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal dikulit, kram, mudah mengantuk, mata kabur, gatal disekitar kemaluan terutama wanita, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan impotensi, dan bagi ibu hamil akan sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg (Soegondo 2007).

8. Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosa DM harus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler sesuai kondisi dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (PERKENI 2006).

Tabel 3. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM (mg/dl)

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

Sumber: PERKENI (2006).

Langkah-langkah untuk menegakkan diagnosa DM adalah:

- Didahului dengan adanya keluhan-keluhan khas yang dirasakan dan dilanjutkan dengan pemeriksaan glukosa darah.
- Pemeriksaan glukosa darah menunjukkan hasil: pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (sudah cukup menegakkan diagnosis), pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (patokan diagnosis DM).

Tabel 4. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir atau
2. Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam atau
3. Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) TTGO dilakukan dengan standart WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

Sumber: PERKENI (2006).

Untuk kelompok tanpa keluhan DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosa DM. Diperlukan pemeriksaan lebih lanjut dengan mendapatkan sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain, atau hasil tes toleransi glukosa oral

(TTGO) didapatkan kadar glukosa darah setelah pembebanan ≥ 200 mg/dl (PERKENI 2006).

9. Komplikasi Diabetes Mellitus

9.1 Komplikasi akut. Komplikasi akut berhubungan dengan keseimbangan kadar glukosa darah jangka pendek, komplikasi tersebut adalah:

- a. Ketoasidosis Diabetikum (KAD) merupakan komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dl), disertai adanya tanda dan gejala peningkatan asam di dalam darah dan plasma keton (+), osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/ml) (PERKENI 2011). Gejala yang muncul pada KAD adalah poliuria, polidipsia, penglihatan kabur, kelemahan dan sakit kepala. Penurunan tekanan darah disertai denyut nadi lemah dan cepat, gejala gastrointestinal (anoreksia, mual, muntah, nyeri abdomen), napas berbau acetone dan hiperventilasi (Smeltzer dan Bare 2002).
- b. Hipoglikemia adalah keadaan penurunan kadar glukosa darah di bawah 50-60 mg/dl. Hipoglikemia adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah. Keadaan ini disebabkan karena pemberian insulin atau preparat oral yang berlebihan, asupan karbohidrat kurang/konsumsi makanan yang terlalu sedikit, atau karena aktifitas fisik yang berat. Hipoglikemia dapat terjadi setiap saat pada siang atau malam hari, biasa dijumpai jika waktu makan tertunda atau pasien lupa makan camilan (Smeltzer dan Bare 2002). Gejala yang muncul pada hipoglikemi ringan adalah tremor, takikardi, palpitasi, gelisah, dan lapar. Pada hipoglikemi sedang gejalanya adalah tidak mampu konsentrasi, sakit kepala, kebingungan, gerakan tidak terkoordinasi, penglihatan ganda dan perasaan akan pingsan. Pada hipoglikemia berat gejalanya adalah perilaku disorientasi, kejang, sulit dibangunkan dari tidur dan kehilangan kesadaran (Smeltzer dan Bare 2002).
- c. Hiperglikemia Hiperosmolar Non Ketotik (HHNK) merupakan keadaan yang didominasi oleh hiperosmolaritas dan hiperglikemia disertai perubahan tingkat kesadaran, dapat disertai atau tidak terjadi ketosis. Ditandai dengan adanya glukosuria, hiperglikemia berat, dehidrasi, hypernatremia dan peningkatan osmolaritas (Smeltzer dan Bare 2002).

9.2 Komplikasi Kronis. Komplikasi kronis merupakan penyakit menahun dengan jangka panjang seperti neuropati, makroangiopati, mikroangiopati (PERKENI 2011).

- a. Neuropati yang sering dan paling penting adalah neuropati perifer, berupa hilangnya sensasi distal. Berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki dan amputasi. Gejala yang sering dirasakan kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan lebih terasa sakit di malam hari. Setelah diagnosis DM ditegakkan, pada setiap pasien perlu dilakukan skrining untuk mendeteksi adanya polineuropati distal dengan pemeriksaan neurologi sederhana, dengan monofilament 10 gram. Dilakukan sedikitnya setiap tahun. Apabila ditemukan adanya polineuropati distal, perawatan kaki yang memadai akan menurunkan risiko amputasi (PERKENI 2011).
- b. Makroangiopati merupakan penyakit arteri perifer sering terjadi pada penyandang diabetes, biasanya terjadi dengan gejala tipikal *claudicatio intermittens*, meskipun sering tanpa gejala. Terkadang ulkus iskemik kaki merupakan kelainan yang pertama muncul (PERKENI 2011).
- c. Mikroangiopati adalah komplikasi mikrovaskuler yang melibatkan pembuluh darah kecil dan merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dari arteriola retina (PERKENI 2011).

B. Pengobatan Diabetes Mellitus

1. Terapi Non Farmakologi

1.1 Pengaturan Diet. Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut:

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

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

Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel β terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6% (HbA1c adalah salah satu parameter status DM), dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup.

Selain jumlah kalori, pilihan jenis bahan makanan juga sebaiknya diperhatikan. Masukan kolesterol tetap diperlukan, namun jangan melebihi 300 mg per hari. Sumber lemak diupayakan yang berasal dari bahan nabati, yang mengandung lebih banyak asam lemak tak jenuh dibandingkan asam lemak jenuh. Sebagai sumber protein sebaiknya diperoleh dari ikan, ayam (terutama daging dada), tahu dan tempe, karena tidak banyak mengandung lemak.

Masukan serat sangat penting bagi penderita diabetes, diusahakan paling tidak 25 g per hari. Disamping akan menolong menghambat penyerapan lemak, makanan berserat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh juga dapat membantu mengatasi rasa lapar yang kerap dirasakan penderita DM tanpa risiko masukan kalori yang berlebih. Disamping itu makanan sumber serat seperti sayur dan buah-buahan segar umumnya kaya akan vitamin dan mineral.

1.2 Olah Raga. Berolah raga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Saat ini ada dokter olah raga yang dapat dimintakan nasihatnya untuk mengatur jenis dan porsi olah raga yang sesuai untuk penderita diabetes. Prinsipnya, tidak perlu olah raga berat, olah raga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan.

Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat CRIPE (Continuous, Rhythmic, Interval, Progressive, Endurance Training). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal ($220 - \text{umur}$), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olah raga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga

aerobik ini paling tidak dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olah raga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (Depkes RI 2005).

2. Terapi Farmakologi

2.1 Terapi Insulin. Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM Tipe 1. Pada DM Tipe I, sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM Tipe I harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM Tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (Depkes RI 2005).

2.1.1 Mekanisme Kerja Insulin. Insulin mempunyai peran yang sangat penting dan luas dalam pengendalian metabolisme. Insulin yang disekresikan oleh sel-sel β pankreas akan langsung diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, yang kemudian akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui peredaran darah.

Efek kerja insulin yang sudah sangat dikenal adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya.

Disamping fungsinya membantu transport glukosa masuk ke dalam sel, insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme, baik metabolisme karbohidrat dan lipid, maupun metabolisme protein dan mineral. Insulin akan meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis, serta meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel. Itu sebabnya, gangguan fungsi insulin dapat menyebabkan pengaruh negatif dan komplikasi yang sangat luas pada berbagai organ dan jaringan tubuh (Depkes RI 2005).

2.1.2 Cara Pemberian Insulin. Sediaan insulin saat ini tersedia dalam bentuk obat suntik yang umumnya dikemas dalam bentuk vial. Kecuali dinyatakan lain, penyuntikan dilakukan subkutan (di bawah kulit) (Depkes RI 2005).

Penyerapan insulin dipengaruhi oleh beberapa hal. Penyerapan paling cepat terjadi di daerah abdomen, diikuti oleh daerah lengan, paha bagian atas dan bokong. Bila disuntikkan secara intramuskular dalam, maka penyerapan akan terjadi lebih cepat, dan masa kerjanya menjadi lebih singkat. Kegiatan fisik yang dilakukan segera setelah penyuntikan akan mempercepat waktu mula kerja (onset) dan juga mempersingkat masa kerja (Depkes RI 2005).

Selain dalam bentuk obat suntik, saat ini juga tersedia insulin dalam bentuk pompa (insulin pump) atau jet injector, sebuah alat yang akan menyemprotkan larutan insulin ke dalam kulit. Sediaan insulin untuk disuntikkan atau ditransfusikan langsung ke dalam vena juga tersedia untuk penggunaan di klinik. Penelitian untuk menemukan bentuk baru sediaan insulin yang lebih mudah diaplikasikan saat ini sedang giat dilakukan. Diharapkan suatu saat nanti dapat ditemukan sediaan insulin per oral atau per nasal (Depkes RI 2005).

2.1.3 Penggolongan Sediaan Insulin. Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (duration). Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu insulin masa kerja singkat (Short-acting Insulin), disebut juga insulin regular, insulin masa kerja sedang (Intermediate-acting), insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat, insulin masa kerja panjang (Long-acting insulin) (Depkes RI 2005).

Respon individual terhadap terapi insulin cukup beragam, oleh sebab itu jenis sediaan insulin mana yang diberikan kepada seorang penderita dan berapa frekuensi penyuntikannya ditentukan secara individual, bahkan seringkali memerlukan penyesuaian dosis terlebih dahulu. Umumnya, pada tahap awal diberikan sediaan insulin dengan kerja sedang, kemudian ditambahkan insulin dengan kerja singkat untuk mengatasi hiperglikemia setelah makan. Insulin kerja singkat diberikan sebelum makan, sedangkan Insulin kerja sedang umumnya diberikan satu atau dua kali sehari dalam bentuk suntikan subkutan. Namun, karena

tidak mudah bagi penderita untuk mencampurnya sendiri, maka tersedia sediaan campuran tetap dari kedua jenis insulin regular (R) dan insulin kerja sedang (NPH) (Depkes RI 2005).

Waktu paruh insulin pada orang normal sekitar 5-6 menit, tetapi memanjang pada penderita diabetes yang membentuk antibodi terhadap insulin. Insulin dimetabolisme terutama di hati, ginjal dan otot. Gangguan fungsi ginjal yang berat akan mempengaruhi kadar insulin di dalam darah (IONI 2000).

Pada DM tipe 1, kebutuhan insulin harian rata-rata adalah 0,5-0,6 unit / kg. Persyaratan mungkin turun menjadi 0,1-0,4 unit / kg dalam fase bulan madu. Dosis yang lebih tinggi (0,5-1 unit / kg) dijamin selama penyakit akut atau ketosis. Pada DM tipe 2, kisaran dosis 0,7-2,5 unit / kg sering diperlukan untuk pasien dengan resistensi insulin yang signifikan (Dipiro *et al* 2015).

Tabel 5. Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja

Tabel 3. Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja				
Jenis Insulin	Awitan (<i>onset</i>)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog Kerja Cepat (<i>Rapid-Acting</i>)				
Insulin Lispro (Humalog)	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen / cartridge
Insulin Aspart (Novorapid)				Pen, vial
Insulin Glulisin (Apidra)				Pen
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (<i>Short-Acting</i>)				
Humulin R Actrapid	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, pen / cartridge
Insulin manusia kerja menengah = NPH (<i>Intermediate-Acting</i>)				
Humulin N Insulartad Insuman Basal	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial, pen / cartridge
Insulin analog kerja panjang (<i>Long-Acting</i>)				
Insulin Glargine (Lantus) Insulin Detemir (Levemir) Lantus	1-3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Pen
Insulin analog kerja ultra panjang (<i>Ultra Long-Acting</i>)				
Degludec (Tresiba)*	30-60 menit	Hampir tanpa puncak	Sampai 48 jam	

Jenis Insulin	Awitan (onset)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
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: PERKENI (2015).

NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPL: Neutral Protamine Lispro.

Nama obat disesuaikan dengan yang tersedia di Indonesia.

*Belum tersedia di Indonesia

2.2 Terapi Obat Hipoglikemik Oral. Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM Tipe II. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penentuan rejimen obat hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (Depkes RI 2005).

2.2.1 Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu:

- Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.

- c. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (post-meal hyperglycemia). Disebut juga “starch-blocker” (Depkes RI 2005).

Tabel 6. Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Gliburida/Glibenklamida Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Meglitinida	Repaglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas
Turunan fenilalanin	Nateglinide	Meningkatkan kecepatan sintesis insulin oleh pancreas
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pancreas
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin
Inhibitor α glukosidase	Acarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah

Sumber: Depkes RI (2005).

1. Golongan Sulfonilurea

Merupakan obat hipoglikemik oral yang paling dahulu ditemukan. Sampai beberapa tahun yang lalu, dapat dikatakan hampir semua obat hipoglikemik oral merupakan golongan sulfonilurea. Obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya

tidak diberikan pada penderita gangguan hati, ginjal dan tiroid. Obat-obat kelompok ini bekerja merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, oleh sebab itu hanya efektif apabila sel-sel β Langerhans pankreas masih dapat memproduksi. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian senyawa-senyawa sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pancreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa (atau kondisi hiperglikemia) gagal merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa obat ini masih mampu meningkatkan sekresi insulin. Oleh sebab itu, obat-obat golongan sulfonilurea sangat bermanfaat untuk penderita diabetes yang kelenjar pankreasnya masih mampu memproduksi insulin, tetapi karena sesuatu hal terhambat sekresinya. Pada penderita dengan kerusakan sel-sel β Langerhans kelenjar pancreas, pemberian obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea tidak bermanfaat. Pada dosis tinggi, sulfonilurea menghambat degradasi insulin oleh hati. Absorpsi senyawa-senyawa sulfonilurea melalui usus cukup baik, sehingga dapat diberikan per oral. Setelah diabsorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%). Efek samping obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea umumnya ringan dan frekuensinya rendah, antara lain gangguan saluran cerna dan gangguan susunan syaraf pusat. Gangguan saluran cerna berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung dan sakit kepala. Gangguan susunan syaraf pusat berupa vertigo, bingung, ataksia dan lain sebagainya. Gejala hematologik termasuk leukopenia, trombositopenia, agranulosistosis dan anemia aplastik dapat terjadi walau jarang sekali. Klorpropamida dapat meningkatkan ADH (Antidiuretik Hormon). Hipoglikemia dapat terjadi apabila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati atau ginjal atau pada lansia. Hipoglikemia sering diakibatkan oleh obat-obat hipoglikemik oral dengan masa kerja panjang. Banyak obat yang dapat berinteraksi dengan obat-obat sulfonilurea, sehingga risiko terjadinya hipoglikemia harus diwaspadai. Obat atau senyawa-senyawa yang dapat meningkatkan risiko hipoglikemia sewaktu pemberian obat-obat hipoglikemik

sulfonilurea antara lain: alkohol, insulin, fenformin, sulfonamida, salisilat dosis besar, fenilbutazon, oksifenbutazon, probenezida, dikumarol, kloramfenikol, penghambat MAO (Mono Amin Oksigenase), guanetidin, steroida anabolik, fenfluramin, dan klorfibrat. Penggunaan obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea harus hati-hati pada pasien usia lanjut, wanita hamil, pasien dengan gangguan fungsi hati, dan atau gangguan fungsi ginjal. Klorpropamida dan glibenklamida tidak disarankan untuk pasien usia lanjut dan pasien insufisiensi ginjal. Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal masih dapat digunakan glikuidon, gliklazida, atau tolbutamida yang kerjanya singkat. Wanita hamil dan menyusui, porfiria, dan ketoasidosis merupakan kontraindikasi bagi sulfonilurea. Tidak boleh diberikan sebagai obat tunggal pada penderita diabetes yuvenil, penderita yang kebutuhan insulinnya tidak stabil, dan diabetes melitus berat. Obat-obat golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan (Depkes RI 2005).

Tabel 7. Obat Hipoglikemik Oral Golongan Sulfonilurea

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Gliburida (Glibenklamida)	Memiliki efek hipoglikemik yang poten sehingga pasien perlu diingatkan untuk melakukan jadwal makan yang ketat. Gliburida dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit diekskresi melalui ginjal, sebagian besar diekskresi melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja. Gliburida efektif dengan pemberian dosis tunggal. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih keluar dari serum setelah 36 jam. Diperkirakan mempunyai efek terhadap agregasi trombosit. Dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada beberapa pasien dengan kelainan fungsi hati dan ginjal
Contoh Sediaan:	
Glibenclamide (generik)	
Abenon (Heroic)	
Clamega (Emba Megafarma)	
Condiabet (Armoxindo)	
Daonil (Aventis)	
Diacella (Rocella)	
Euglucon (Boehringer Mannheim, Phapros)	
Fimediab (First Medipharma)	
Glidanil (Mersi)	
Gluconic (Nicholas)	
Glimel (Merck)	
Hisacha (Yekatria Farma)	
Latibet (Ifars)	
Libronil (Hexpharm Jaya)	
Prodiabet (Bernofarm)	
Prodiamel (Corsa)	
Renabetic (Fahrenheit)	
Semi Euglucon (Phapros, Boeh. Mannheim)	
Tiabet (Tunggal IA)	

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Glipizida Contoh Sediaan: Aldiab (Merck) Glucotrol (Pfizer) Glyzid (Sunthi Sepuri) Minidiab (Kalbe Farma) Glucotrol	Mempunyai masa kerja yang lebih lama dibandingkan dengan glibenklamid tetapi lebih pendek dari pada klorpropamid. Kekuatan hipoglikemiknya jauh lebih besar dibandingkan dengan tolbutamida. Mempunyai efek menekan produksi glukosa hati dan meningkatkan jumlah reseptor insulin. Glipizida diabsorpsi lengkap sesudah pemberian per oral dan dengan cepat dimetabolisme dalam hati menjadi metabolit yang tidak aktif. Metabolit dan kira-kira 10% glipizida utuh diekskresikan melalui ginjal
Glikazida Contoh Sediaan: Diamicon (Darya Varia) Glibet (Dankos) Glicab (Tempo Scan Pacific) Glidabet (Kalbe Farma) Glikatab (Rocella Lab) Glucodex (Dexa Medica) Glumeco (Mecosin) Gored (Bernofarm) Linodiab (Pyridam) Nufamicon (Nufarindo) Pedab (Otto) Tiaglip (Tunggal IA) Xepabet (Metiska Farma) Zibet (Meprofarm) Zumadiac (Prima Hexal)	Mempunyai efek hipoglikemik sedang sehingga tidak begitu sering menyebabkan efek hipoglikemik. Mempunyai efek anti agregasi trombosit yang lebih poten. Dapat diberikan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal yang ringan
Glikuidon Contoh Sediaan: Glurenorm (Boehringer Ingelheim)	Mempunyai efek hipoglikemik sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemik. Karena hampir seluruhnya diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal yang agak berat

Sumber: Depkes RI (2005).

2. Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

Obat-obat hipoglikemik oral golongan glinida ini merupakan obat hipoglikemik generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan golongan sulfonilurea. Kedua golongan senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Umumnya senyawa obat hipoglikemik golongan meglitinida dan turunan fenilalanin ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya (Depkes RI 2005).

Tabel 8. Obat Hipoglikemik Oral Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Repaglinida Contoh Sediaan: Prandin/NovoNorm/GlucoNorm (Novo Nordisk)	Merupakan turunan asam benzoat. Mempunyai efek hipoglikemik ringan sampai sedang. Diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian per oral, dan diekskresi secara cepat melalui ginjal. Efek samping yang mungkin terjadi adalah keluhan saluran cerna
Nateglinida Contoh Sediaan: Starlix (Novartis Pharma AG)	Merupakan turunan fenilalanin, cara kerja mirip dengan repaglinida. Diabsorpsi cepat setelah pemberian per oral dan diekskresi terutama melalui ginjal. Efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan obat ini adalah keluhan infeksi saluran nafas atas

Sumber: Depkes RI (2005).

Dosis penggunaan Repaglinide (Prandin) mulailah dengan 0,5 hingga 2 mg per oral dengan maksimum 4 mg per makanan (hingga empat kali sehari atau 16 mg / hari). Sedangkan dosis penggunaan Nateglinide (Starlix) adalah 120 mg per oral tiga kali sehari sebelum makan. Dosis awal dapat diturunkan hingga 60 mg per makanan pada pasien yang mendekati A1C (Dipiro *et al* 2015).

3. Golongan Biguanida

Obat hipoglikemik oral golongan biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Satu-satunya senyawa biguanida yang masih dipakai sebagai obat hipoglikemik oral saat ini adalah metformin. Metformin masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati. Efek samping yang sering terjadi adalah nausea, muntah, kadang-kadang diare, dan dapat menyebabkan asidosis laktat. Sediaan biguanida tidak boleh diberikan pada penderita gangguan fungsi hepar, gangguan fungsi ginjal, penyakit jantung kongesif dan wanita hamil. Pada keadaan gawat juga sebaiknya tidak diberikan biguanida (Depkes RI 2005).

Tabel 9. Obat Hipoglikemik Oral Golongan Biguanida

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Metformin	Satu-satunya golongan biguanida yang masih dipergunakan sebagai obat hipoglikemik oral. Bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa ke dalam sel-sel otot. Obat ini dapat memperbaiki uptake glukosa sampai sebesar 10-40%. Menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan gluconeogenesis
Contoh Sediaan:	
Metformin (generic)	
Benoformin (Benofarma)	
Bestab (Yekatria)	
Diabex (Combiphar)	
Eraphage (Guardian)	
Formell (Alpharma)	
Glucotika (Ikapharmindo)	
Glucophage (Merck)	
Gludepatic (Fahrenheit)	
Glumin (Dexa Medica)	
Methpica (Tropica Mas)	
Neodipar (Aventis)	
Rodiamet (Rocella)	
Tudiab (Meprofarm)	
Zumamet (Prima Hexal)	

Sumber: Depkes RI (2005).

Dosis penggunaan Metformin *immediate-release* dimulai pada 500 mg secara oral dua kali sehari dengan makanan berat dan meningkat 500 mg setiap minggu ditoleransi sampai mencapai tujuan glikemik atau 2500 mg / hari. Metformin 850 mg dapat diberikan sekali sehari dan kemudian meningkat setiap 1 hingga 2 minggu hingga maksimum 850 mg tiga kali sehari (2550 mg / hari). Dosis penggunaan Metformin *extended-release* (Glucophage XR) dimulai dengan 500 mg secara oral dengan makan malam dan tingkatkan 500 mg per minggu sebagaimana yang ditolerir untuk dosis tunggal malam maksimum 2000 mg / hari. Pemberian dua atau tiga kali sehari dapat mengurangi efek samping GI dan memperbaiki kontrol glikemik. Tablet 750 mg dapat dititrasi setiap minggu hingga dosis maksimum 2250 mg / hari (Dipiro *et al* 2015).

4. Golongan Tiazolidindion (TZD)

Senyawa golongan tiazolidindion bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa-senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis.

Tabel 10. Obat Hipoglikemik Oral Golongan Tiazolidindion

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Rosiglitazone Contoh Sediaan: Avandia (Glaxo Smith Kline)	Cara kerja hampir sama dengan pioglitazon, diekskresi melalui urin dan feses. Mempunyai efek hipoglikemik yang cukup baik jika dikombinasikan dengan metformin. Pada saat ini belum beredar di Indonesia.
Pioglitazone Contoh Sediaan: Actos (Takeda Chemicals Industries Ltd)	Mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein transporter glukosa, sehingga meningkatkan uptake glukosa di sel-sel jaringan perifer. Obat ini dimetabolisme di hepar. Obat ini tidak boleh diberikan pada pasien gagal jantung karena dapat memperberat edema dan juga pada gangguan fungsi hati. Saat ini tidak digunakan sebagai obat tunggal.

Sumber: Depkes RI (2005).

Dosis penggunaan Pioglitazone (Actos) dimulai dengan 15 mg secara oral sekali sehari; dosis maksimum 45 mg / hari. Sedangkan dosis penggunaan Rosiglitazone (Avandia) dimulai dengan 2 hingga 4 mg secara oral sekali sehari; dosis maksimum 8 mg / hari. Dosis 4 mg dua kali sehari dapat menurunkan A1C sebesar 0,2% hingga 0,3% lebih dari 8 mg yang diambil satu kali sehari (Dipiro *et al* 2015).

5. Golongan Inhibitor α -Glukosidase

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorbsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Obat-obat inhibitor α -glukosidase dapat diberikan sebagai

obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan. Efek samping obat ini adalah perut kurang enak, lebih banyak flatus dan kadang-kadang diare, yang akan berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama. Bila diminum bersama-sama obat golongan sulfonilurea (atau dengan insulin) dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gula pasir.

Tabel 11. Obat Hipoglikemik Oral Golongan Inhibitor α -Glukosidase

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Acarbose Contoh Sediaan: Glucobay (Bayer) Precose	Acarbose dapat diberikan dalam terapi kombinasi dengan sulfonilurea, metformin, atau insulin.
Miglitol Contoh Sediaan: Glycet	Miglitol biasanya diberikan dalam terapi kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea

Sumber: Depkes RI (2005).

Dosis penggunaan Acarbose (Precose) dan miglitol (Glyset) dimulai dengan dosis yang sangat rendah (25 mg secara oral dengan satu kali makan sehari) dan tingkatkan secara bertahap (selama beberapa bulan) hingga maksimum 50 mg tiga kali sehari untuk pasien dengan berat badan 60 kg atau lebih, atau 100 mg tiga kali sehari untuk pasien di atas 60 kg. Obat-obatan harus diminum bersama dengan suapan pertama dari makanan sehingga obat ini menghambat aktivitas enzim (Dipiro *et al* 2015).

6. Golongan Inhibitor DPP-4

Penghambat DPP-4 secara parsial mengurangi glukagon yang tidak tepat dan meningkat secara proporsional dan menstimulasi sekresi insulin. Penurunan A1C rata-rata 0,7% hingga 1% pada dosis maksimum. Obat-obatan ditoleransi dengan baik, berat netral, dan tidak menyebabkan efek samping GI. Hipoglikemia ringan dapat terjadi, tetapi inhibitor DPP-4 tidak meningkatkan risiko hipoglikemia sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan obat yang memiliki insiden hipoglikemia rendah. Urtikaria dan / atau edema wajah dapat terjadi pada 1% pasien, dan penghentian diperlukan. Kasus-kasus langka

dari sindrom Stevens-Johnson telah dilaporkan. Dosis normal penggunaan Sitagliptin (Januvia) adalah 100 mg per oral satu kali sehari. Gunakan 50 mg setiap hari jika CLcr 30 hingga 50 mL / menit dan 25 mg setiap hari jika CLcr kurang dari 30 mL / menit. Dosis normal penggunaan Saxagliptin (Onglyza) adalah 5 mg per oral setiap hari. Kurangi menjadi 2,5 mg setiap hari jika CLcr kurang dari 50 mL / menit atau inhibitor CYP-3A4 / 5 yang kuat digunakan secara bersamaan. Dosis penggunaan Linagliptin (Tradjenta) adalah 5 mg per oral setiap hari; penyesuaian dosis tidak diperlukan dalam insufisiensi ginjal atau dengan terapi obat bersamaan. Dosis normal penggunaan Alogliptin (Nesina) adalah 25 mg satu kali sehari. Turun menjadi 12,5 mg setiap hari saat CLcr kurang dari 60 mL / menit dan 6,25 mg saat CLcr kurang dari 30 mL / menit (Dipiro *et al* 2015).

7. Golongan *Bile Acid Sequestrants*

Colesevelam (Welchol) mengikat asam empedu dalam lumen usus, mengurangi kolam asam empedu untuk reabsorpsi. Mekanisme dalam menurunkan kadar glukosa plasma tidak diketahui. Penurunan A1C dari awal adalah 0,4% ketika colesevelam 3,8 g / hari ditambahkan ke metformin stabil, sulfonilurea, atau insulin. FPG dikurangi secara sederhana sebesar 5 hingga 10 mg / dL (0,3-0,6 mmol / L). Colesevelam juga dapat mengurangi kolesterol LDL sebesar 12% hingga 16% pada pasien dengan DM tipe 2. Trigliserida dapat meningkat bila dikombinasikan dengan sulfonilurea atau insulin, tetapi tidak dengan metformin. Efek samping yang paling umum adalah konstipasi dan dispepsia. Colesevelam memiliki banyak interaksi obat-obat yang terkait dengan penyerapan. Dosis Colesevelam untuk DM tipe 2 adalah enam tablet 625 mg setiap hari (total 3,75 g / hari), dapat dibagi menjadi tiga tablet dua kali sehari jika diinginkan. Berikan setiap dosis dengan makanan karena colesevelam mengikat empedu yang dikeluarkan selama makan (Dipiro *et al* 2015).

2.3 Terapi Kombinasi. Pada keadaan tertentu diperlukan terapi kombinasi dari beberapa OHO atau OHO dengan insulin. Kombinasi yang umum adalah antara golongan sulfonilurea dengan biguanida. Sulfonilurea akan mengawali dengan merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk senyawa

biguanida bekerja efektif. Kedua golongan obat hipoglikemik oral ini memiliki efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, sehingga kombinasi keduanya mempunyai efek saling menunjang. Pengalaman menunjukkan bahwa kombinasi kedua golongan ini dapat efektif pada banyak penderita diabetes yang sebelumnya tidak bermanfaat bila dipakai sendiri-sendiri (Depkes RI 2005).

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat hipoglikemik oral:

1. Dosis selalu harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara bertahap.
2. Harus diketahui betul bagaimana cara kerja, lama kerja dan efek samping obat-obat tersebut.
3. Bila diberikan bersama obat lain, pikirkan kemungkinan adanya interaksi obat.
4. Pada kegagalan sekunder terhadap obat hipoglikemik oral, usahakanlah menggunakan obat oral golongan lain, bila gagal lagi, baru pertimbangkan untuk beralih pada insulin.
5. Hipoglikemia harus dihindari terutama pada penderita lanjut usia, oleh sebab itu sebaiknya obat hipoglikemik oral yang bekerja jangka panjang tidak diberikan pada penderita lanjut usia.
6. Usahakan agar harga obat terjangkau oleh penderita (Depkes RI 2005).

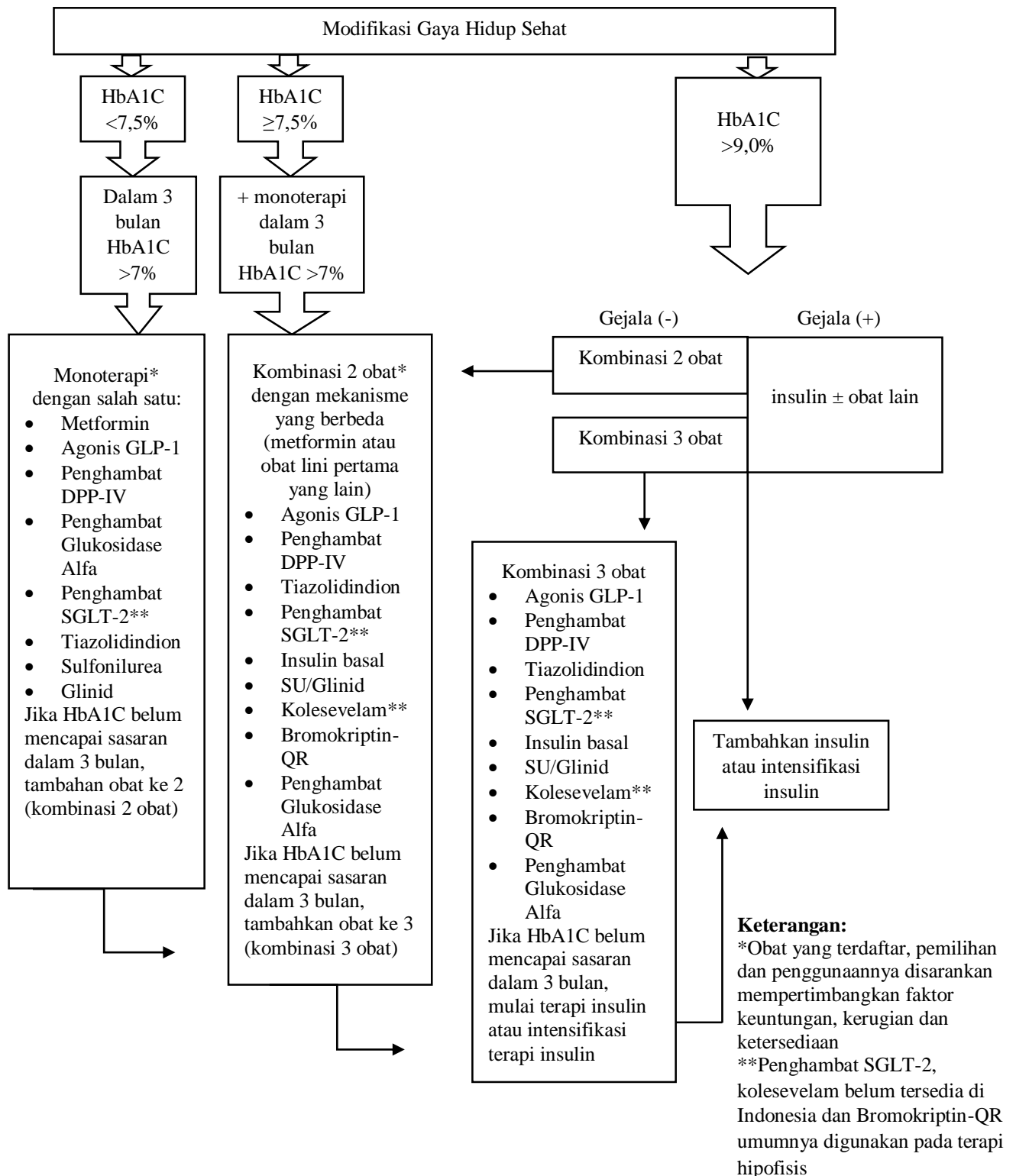
Tabel 12. Obat Antihiperglikemia Oral

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg / tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek/ hari	Waktu
Sulphonylurea	Glibenclamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24	1-2	Sebelum makan
		Glidanil	5				
		Harmida	2,5-5				
		Renabetic	5				
		Daonil	5				
		Gluconic	5				
		Padonil	5				
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1	
	Gliclazide	Diamicron MR	30-60	30-120	24	1	
		Diamicron		40-320	10-20	1-2	
		Glucored					
		Linodiab					
		Pedab	80				
		Glikamel					
		Glukolos					
		Meltika					
		Glicab					
	Gliquidone	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3	
	Glimepiride	Actaryl	1-2-3-4	1-8	24	1	
		Amaryl	1-2-3-4				
		Diaglime	1-2-3-4				
		Gluvas	1-2-3-4				
		Metrix	1-2-3-4				
		Primaryl	2-3				
		Simryl	2-3				
		Versibet	1-2-3				
		Amadiab	1-2-3-4				
		Anpiride	1-2-3-4				
		Glimetic	2				
		Mapryl	1-2				
		Paride	1-2				
		Relide	2-4				
			Velacom 2 / Velacom 3				
Glinide	Repaglinide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4	2-4	
	Nateglinide	Starlix	60-120	180-360	4	3	

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)	Lama kerja (jam)	Frek/ hari	Waktu	
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1	Tidak bergantung jadwal makan	
		Gliabetes	30					
		Prabetic	15-30					
		Deculin	15-30					
		Pionix	15-30					
Penghambat Alfa-Glukosidase	Acarbose	Acrios	50-100	100-300		3	Bersama suapan pertama	
		Glucose						
		Eclid						
		Glucobay						
Biguanide	Metformin	Adecco	500	500-3000	6-8	1-3	Bersama / sesudah makan	
		Efomet	500-850					
		Formell	500-850					
		Gludepatic	500					
		Gradiab	500-850					
		Metphar	500					
		Zendiab	500					
		Diafac	500					
		Forbetes	500-850					
		Glucophage	500-850-1000					
		Glucotika	500-850					
		Glufor	500-850					
		Glunor	500-850					
		Heskopaq	500-850					
		Nevox	500					
		Glumin	500					
	Metformin XR	Glucophage XR	500-750	500-2000	24	1-2		
		Glumin XR						
		Glunor XR	500					
		Nevox XR						
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan	
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100	24	1		
	Saxagliptin	Onglyza	5	5				
	Linagliptin	Trajenta						
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	Forxigra	5-10	5-10	24	1	Tidak bergantung jadwal makan	

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek/hari	Waktu
Obat kombinasi tetap	Glibenclamide + Metformin	Glucovance	1,25/250 2,5/500 5/500	Mengatur dosis maksimum masing-masing komponen	12-24	1-2	Bersama/ sesudah makan
	Glimepiride + Metformin	Amaryl M	1/250 2/500			1-2	
	Pioglitazone + Metformin	Pionix-M	15/500 15/850		18-24	1-2	
		Actosmet	15/850			1-2	
	Sitagliptin + Metformin	Janumet	50/500 50/850 50/1000			2	
	Vildagliptin + Metformin	Galvusmet	50/500 50/850 50/1000		12-24	2	
	Saxagliptin + Metformin	Kombiglyze XR	5/500			1	
	Linagliptin + Metformin	Trajenta Duo	2,5/500 2,5/850 2,5/1000			2	

Sumber: PERKENI (2015).



Gambar 1. Algoritme Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia (PERKENI 2015)

Tabel 13. Target Terapi Glikemik

Parameter	ADA	ACE dan AACE
A1C	<7% ^a (<0,07)	≤6,5% (≤0,065)
Kadar plasma preprandial	70–130 mg/dL (3.9–7.2 mmol/L)	<110 mg/dL (<6.1 mmol/L)
Kadar plasma postprandial	<180 mg/dL ^b (<10 mmol/L)	<140 mg/dL (<7.8 mmol/L)

AACE, Asosiasi Ahli Endokrinologi Klinis Amerika; ACE, American College of Endocrinology; ADA, American Diabetes Association.

^aGolongan glikemik yang lebih ketat mungkin tepat jika dilakukan tanpa hipoglikemia atau efek merugikan yang signifikan. Golongan yang kurang ketat juga mungkin tepat dalam beberapa situasi.

^bPengukuran glukosa postprandial harus dilakukan 1 hingga 2 jam setelah awal makan, umumnya waktu tingkat puncak pada pasien dengan diabetes (Dipiro *et al* 2015).

C. Drug Related Problems (DRPs)

Penatalaksanaan DM dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah-masalah terkait obat (*drug related problems*) yang dialami oleh penderita. Masalah terkait obat merupakan keadaan terjadinya ketidaksesuaian dalam pencapaian tujuan terapi sebagai akibat pemberian obat. Aktivitas untuk meminimalkannya merupakan bagian dari proses pelayanan kefarmasian (Hepler 2003). Masalah terkait obat tersebut secara lebih rinci menurut Cipolle, Strand dan Morley (1998) dalam Pharmaceutical Care Diabetes Mellitus tahun 2005 dapat dijabarkan sebagai berikut:

1. Adanya Indikasi Penyakit Yang Tidak Tertangani

Penderita DM bisa mengalami komplikasi yang tidak diharapkan, oleh karena itu perlu mencermati apakah ada indikasi penyakit yang tidak diobati. Adanya indikasi penyakit yang tidak tertangani ini dapat disebabkan oleh:

- a. Penderita mengalami gangguan medis baru yang memerlukan terapi obat
- b. Penderita memiliki penyakit kronis lain yang memerlukan keberlanjutan terapi obat
- c. Penderita mengalami gangguan medis yang memerlukan kombinasi farmakoterapi untuk menjaga efek sinergi/potensiasi obat

- d. Penderita berpotensi untuk mengalami risiko gangguan penyakit baru yang dapat dicegah dengan penggunaan terapi obat profilaktik atau premedikasi.

2. Pemberian Obat Tanpa Indikasi

Pemberian obat tanpa indikasi disamping merugikan penderita secara finansial juga dapat merugikan penderita dengan kemungkinan munculnya efek yang tidak dikehendaki. Pemberian obat tanpa indikasi ini dapat disebabkan oleh:

- a. Penderita menggunakan obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit pada saat ini
- b. Penyakit penderita terkait dengan penyalahgunaan obat, alkohol atau merokok
- c. Kondisi medis penderita lebih baik ditangani dengan terapi non obat
- d. Penderita memperoleh polifarmasi untuk kondisi yang indikasinya cukup mendapat terapi obat tunggal
- e. Penderita memperoleh terapi obat untuk mengatasi efek obat yang tidak dikehendaki yang disebabkan oleh obat lain yang seharusnya dapat diganti dengan obat yang lebih sedikit efek sampingnya.

3. Pemilihan Obat Tidak Tepat / Salah Obat

Pemilihan obat yang tidak tepat dapat mengakibatkan tujuan terapi tidak tercapai sehingga penderita dirugikan. Pemilihan obat yang tidak tepat dapat disebabkan oleh:

- a. Penderita memiliki masalah kesehatan, tetapi obat yang digunakan tidak efektif
- b. Penderita alergi dengan obat yang diberikan
- c. Penderita menerima obat tetapi bukan yang paling efektif untuk indikasi yang diobati
- d. Obat yang digunakan berkontraindikasi, misalnya penggunaan obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea harus hati-hati atau dihindari pada penderita lanjut usia, wanita hamil, penderita dengan gangguan fungsi hati, atau gangguan fungsi ginjal yang parah
- e. Obat yang digunakan efektif tetapi bukan yang paling murah
- f. Obat yang digunakan efektif tetapi bukan yang paling aman

- g. Penderita resisten dengan obat yang digunakan
- h. Penderita menolak terapi obat yang diberikan, misalnya pemilihan bentuk sediaan yang kurang tepat
- i. Penderita menerima kombinasi produk obat yang tidak perlu, misalnya polifarmasi sesama obat hipoglikemik oral yang bekerja pada titik tangkap kerja yang sama dan diberikan pada saat yang bersamaan.

4. Dosis Obat Subterapeutik

Pemberian obat dengan dosis sub terapeutik mengakibatkan ketidakefektifan terapi obat. Hal ini dapat disebabkan oleh:

- a. Dosis yang digunakan terlalu rendah untuk menghasilkan respon yang dikehendaki
- b. Konsentrasi obat dalam plasma penderita berada di bawah rentang terapi yang dikehendaki
- c. Saat profilaksis tidak tepat bagi penderita
- d. Obat, dosis, rute, formulasi tidak sesuai
- e. Fleksibilitas dosis dan interval tidak sesuai
- f. Terapi obat dialihkan terutama untuk uji klinis

5. Dosis Obat Berlebih (Over Dosis)

Pemberian obat dengan dosis berlebih mengakibatkan efek hipoglikemia dan kemungkinan munculnya toksisitas. Hal ini dapat disebabkan oleh:

- a. Dosis obat terlalu tinggi untuk penderita
- b. Konsentrasi obat dalam plasma penderita di atas rentang terapi yang dikehendaki
- c. Dosis obat penderita dinaikkan terlalu cepat
- d. Penderita mengakumulasi obat karena pemberian yang kronis
- e. Obat, dosis, rute, formulasi tidak sesuai
- f. Fleksibilitas dosis dan interval tidak sesuai.

6. Efek Obat Yang Tidak Dikehendaki (*Adverse Drug Reactions*)

Munculnya efek obat yang tidak dikehendaki dapat disebabkan oleh:

- a. Obat diberikan terlalu cepat, misalnya pada penggunaan insulin diberikan terlalu cepat sering terjadi efek hipoglikemia

- b. Penderita alergi dengan pengobatan yang diberikan
- c. Penderita teridentifikasi faktor risiko yang membuat obat ini terlalu berisiko untuk digunakan
- d. Penderita pernah mengalami reaksi idiosinkrasi terhadap obat yang diberikan
- e. Ketersediaan hayati obat berubah sebagai akibat terjadinya interaksi dengan obat lain atau dengan makanan.

Untuk terapi insulin, efek obat yang tidak dikehendaki yang paling sering terjadi adalah hipoglikemia. Keadaan ini dapat terjadi akibat:

- a. Dosis insulin yang berlebihan
- b. Saat pemberian yang tidak tepat
- c. Pemakaian glukosa yang berlebihan misalnya olahraga anaerobik berlebihan
- d. Faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan kepekaan individu terhadap insulin, misalnya gangguan fungsi adrenal atau hipofisis.

Hipoglikemia yang cukup parah dapat terjadi dalam 10 sampai 15 menit setelah pemberian insulin. Oleh sebab itu jangan mengabaikan tandatanda awal terjadinya hipoglikemia, antara lain badan terasa lemas, pusing dan kepala terasa ringan, pandangan berkunang-kunang, kadang-kadang pandangan menjadi gelap (pitam), mengantuk bukan pada jam tidur, keluar keringat dingin, berkeringat berlebihan, merasa lapar, gemetar, serta penderita tampak gugup dan bingung. Insulin juga dapat mengakibatkan efek obat yang tidak dikehendaki berupa bertambahnya berat badan, terutama pada penderita DM tipe 2 yang memang sudah kelebihan berat badan. Efek obat yang tidak dikehendaki yang juga mungkin terjadi pada pemakaian insulin jangka panjang adalah lipodistrofi atau hilangnya jaringan lemak pada tempat penyuntikan, dan kadang-kadang dapat terjadi reaksi alergi termasuk edema.

7. Interaksi Obat

Interaksi obat adalah sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan; atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau

lebih berubah (Fradgley 2003). Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetik obat dan interaksi yang mempengaruhi respon farmakodinamik obat (Fradgley 2003).

a. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi bila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. Akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut. Interaksi farmakokinetik tidak dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, sekalipun strukturnya mirip, karena antar obat segolongan terdapat variasi sifat-sifat fisikokimia yang menyebabkan variasi sifat-sifat farmakokinetiknya (Setiawati 2007). Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap, yaitu:

1. Absorpsi

Absorpsi saluran cerna obat-obat dapat dipengaruhi oleh penggunaan bersama bahan-bahan lain yang memiliki area permukaan yang luas tempat absorpsi obat, mengikat atau mengkhelasi, mengubah pH lambung, mengubah motilitas gastrointestinal, atau mempengaruhi transpor protein (Hansten 2004).

2. Distribusi

Mekanisme interaksi obat mempengaruhi distribusi obat meliputi kompetisi dalam ikatan protein plasma dan pengusuran dari tempat ikatan jaringan (Hansten 2004).

3. Metabolisme

Metabolisme obat-obat dapat distimulasi atau dihambat dengan terapi bersamaan (Hansten 2004). Banyak obat dimetabolisme di hati, terutama oleh sistem enzim sitokrom P-450 monooksigenase. Induksi enzim oleh suatu obat dapat meningkatkan kecepatan metabolisme obat lain dan mengakibatkan pengurangan efek. Inhibisi enzim dapat mengakibatkan akumulasi dan peningkatan toksisitas obat lain (Fradgley 2003).

4. Ekskresi

Ekskresi ginjal dari obat aktif dapat juga dipengaruhi oleh terapi obat yang menyertainya (Hansten 2004). Obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma (Fradgley 2003).

b. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau intraksi obat pada sistem fisiologi yang sama (Fradgley 2003). Ketika obat-obat dengan efek-efek farmakologi yang serupa diberikan secara bersamaan, biasanya tampak suatu respon aditif atau sinergis. Kedua obat tidak atau dapat bekerja pada reseptor yang sama untuk menimbulkan efek. Sebaliknya, obat-obat dengan efek farmakologi yang berlawanan dapat menurunkan respon dari satu atau kedua obat tersebut (Hansten 2004). Interaksi farmakodinamik tidak mudah dikelompokkan seperti interaksi-inteaksi yang mempengaruhi konsentrasi obat dalam tubuh, tetapi terjadinya interaksi dapat diperkirakan dari efek farmakologi obat yang dipengaruhinya (Fradgley 2003).

Mekanisme interaksi farmakodinamik yang mungkin terjadi bersama sama yaitu:

1. Interaksi aditif atau sinergis

Jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Sebagai contoh, alkohol menekan SSP, jika diberikan dalam jumlah sedang dosis terapi normal sejumlah besar obat (misalnya ansiolitik, hipnotik, dan lain-lain), dapat menyebabkan mengantuk berlebihan. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya aditif ototoksisitas, nefrotoksisitas, depresi sumsum tulang dan perpanjangan interval QT) (Stockley 2008).

2. Interaksi antagonis atau berlawanan

Berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat

memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan (Stockley 2008).

Keparahan interaksi diberi tingkatan dan dapat diklasifikasikan ke dalam tiga level:

1. Keparahan minor

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan minor jika interaksi mungkin terjadi tetapi dipertimbangkan signifikan potensial berbahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian. Contohnya adalah penurunan absorpsi ciprofloxacin oleh antasida ketika dosis diberikan kurang dari dua jam setelahnya (Bailie 2004).

2. Keparahan moderate

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan moderate jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien, dan beberapa tipe intervensi/monitor sering diperlukan. Efek interaksi moderate mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan, perawatan di rumah sakit dan atau perpanjangan lama tinggal di rumah sakit. Contohnya adalah dalam kombinasi vankomisin dan gentamisin perlu dilakukan monitoring nefrotoksisitas (Bailie 2004).

3. Keparahan major

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan major jika terdapat probabilitas yang tinggi kejadian yang membahayakan pasien termasuk kejadian yang menyangkut nyawa pasien dan terjadinya kerusakan permanen (Bailie 2004). Contohnya adalah perkembangan aritmia yang terjadi karena pemberian eritromisin dan terfenadin (Piscitelli 2005).

Sekarang ini, potensi efek yang tidak terduga sebagai akibat dari interaksi antara obat dan obat lain atau makanan telah ditetapkan. Risiko interaksi obat akan meningkat seiring dengan peningkatan jumlah obat yang digunakan oleh individu. Hal ini juga menyiratkan risiko yang lebih besar

pada orang tua dan mengalami penyakit kronis, karena mereka akan menggunakan obat-obatan lebih banyak daripada populasi umum. Risiko juga meningkat bila rejimen pasien berasal dari beberapa resep. Peresepan dari satu apotek saja mungkin dapat menurunkan risiko interaksi yang tidak terdeteksi (McCabe *et al* 2003). Interaksi obat potensial seringkali terjadi pada pasien rawat inap yang diresepkan banyak pengobatan. Prevalensi interaksi obat meningkat secara linear seiring dengan peningkatan jumlah obat yang diresepkan, jumlah kelas obat dalam terapi, jenis kelamin dan usia pasien (Mara and Carlos 2006).

8. Penderita Gagal Menerima Obat

Penderita gagal menerima obat dapat disebabkan oleh:

- a. Penderita tidak menerima pengaturan obat yang sesuai sebagai akibat kesalahan medikasi (*medication error*) berupa kesalahan peresepan, dispensing, cara pemberian atau monitoring yang dilakukan
- b. Penderita tidak mematuhi aturan yang direkomendasikan dalam penggunaan obat
- c. Penderita tidak meminum obat yang diberikan karena ketidakpahaman
- d. Penderita tidak meminum obat yang diberikan karena tidak sesuai dengan keyakinan tentang kesehatannya
- e. Penderita tidak mampu menebus obat dengan alasan ekonomi.

Yang juga perlu mendapat perhatian ekstra terhadap munculnya masalah terkait obat apabila penderita berada dalam kondisi khusus, seperti:

- a. Penderita hamil / menyusui
- b. Penderita gangguan ginjal
- c. Penderita gangguan hati
- d. Penderita gangguan jantung (stage 3-4)
- e. Penderita lanjut usia
- f. Penderita anak-anak
- g. Penderita sedang berpuasa

D. Geriatri

Menurut Departemen Kesehatan RI 2009, pengelompokan lansia menjadi:

1. Masa lansia awal yaitu usia 46-55 tahun
2. Masa lansia akhir yaitu usia 56-65 tahun
3. Masa manula yaitu usia 65 sampai atas.

Pada usia 60 tahun ke atas terjadi proses penuaan yang bersifat universal berupa kemunduran dari fungsi biosel, jaringan, organ, bersifat progresif, perubahan secara bertahap, akumulatif, dan intrinsik. Proses penuaan mengakibatkan terjadinya perubahan pada berbagai organ di dalam tubuh seperti sistem gastrointestinal, sistem genitourinaria, sistem endokrin, sistem imunologis, sistem serebrovaskular, sistem saraf pusat dan sebagainya (Depkes RI 2006).

Dengan bertambahnya usia maka tidak dapat dihindari terjadinya perubahan kondisi fisik baik berupa berkurangnya kekuatan fisik yang menyebabkan individu menjadi cepat lelah maupun menurunnya kecepatan reaksi yang mengakibatkan gerak-geriknya menjadi lamban. Selain itu timbulnya penyakit yang biasanya juga tidak hanya satu macam tetapi multipel, menyebabkan usia lanjut memerlukan bantuan, perawatan dan obat-obatan untuk proses penyembuhan atau sekadar mempertahankan agar penyakitnya tidak bertambah parah (Depkes RI 2006).

Terapi pengobatan pada pasien usia lanjut secara signifikan berbeda dari pasien pada usia muda, karena adanya perubahan kondisi tubuh yang disebabkan oleh usia, dan dampak yang timbul dari penggunaan obat-obatan yang digunakan sebelumnya. Keputusan terapi untuk pasien usia lanjut harus didasarkan pada hasil uji klinik yang secara khusus didesain untuk pasien usia lanjut (Depkes RI 2006).

Pasien usia lanjut memerlukan pelayanan farmasi yang berbeda dari pasien usia muda. Penyakit yang beragam dan kerumitan rejimen pengobatan adalah hal yang sering terjadi pada pasien usia lanjut. Faktor-faktor inilah yang menyebabkan pasien mengalami kesulitan dalam mematuhi proses pengobatan mereka sendiri seperti menggunakan obat dengan indikasi yang salah, menggunakan obat dengan dosis yang tidak tepat atau menghentikan penggunaan obat (Depkes RI 2006).

E. Rumah Sakit

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat (Menkes RI 2010).

Tujuan penyelenggaraan Rumah Sakit:

- a. Mempermudah akses masyarakat untuk mendapatkan pelayanan kesehatan
- b. Memberikan perlindungan terhadap keselamatan pasien, masyarakat, lingkungan rumah sakit dan sumber daya manusia di rumah sakit
- c. Meningkatkan mutu dan mempertahankan standar pelayanan rumah sakit
- d. Memberikan kepastian hukum kepada pasien, masyarakat, sumber daya manusia rumah sakit dan rumah sakit.

Rumah Sakit 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 tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis
- 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 memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

Pada hakekatnya Rumah Sakit berfungsi sebagai tempat penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan dan fungsi dimaksud memiliki makna tanggung jawab yang seyogyanya merupakan tanggung jawab pemerintah dalam meningkatkan taraf kesejahteraan masyarakat (Undang-Undang Republik Indonesia No. 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit).

F. Rekam Medis

Rekam medis adalah berkas yang berisi catatan dan dokumen antara lain identitas pasien, hasil pemeriksaan, pengobatan yang telah diberikan, serta tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Catatan merupakan tulisan-tulisan yang dibuat oleh dokter atau dokter gigi mengenai tindakan-tindakan yang dilakukan kepada pasien dalam rangka pelayanan kesehatan (Menkes RI 2008).

Data-data yang harus dimasukkan dalam Medical Record dibedakan untuk pasien yang diperiksa di unit rawat jalan dan rawat inap dan gawat darurat. Setiap pelayanan baik di rawat jalan, rawat inap dan gawat darurat dapat membuat rekam medis dengan data-data sebagai berikut:

1. Pasien Rawat Jalan

Data pasien rawat jalan yang dimasukkan dalam medical record sekurang-kurangnya antara lain:

- a. Identitas pasien
- b. Tanggal dan waktu
- c. Anamnesis (sekurang-kurangnya keluhan, riwayat penyakit)
- d. Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medis
- e. Diagnosis
- f. Rencana penatalaksanaan
- g. Pengobatan dan atau tindakan
- h. Pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien
- i. Untuk kasus gigi dan dilengkapi dengan odontogram klinik
- j. Persetujuan tindakan bila perlu

2. Pasien Rawat Inap

Data pasien rawat inap yang dimasukkan dalam *medical record* sekurang-kurangnya antara lain:

- a. Identitas pasien
- b. Tanggal dan waktu
- c. Anamnesis (sekurang-kurangnya keluhan, riwayat penyakit)
- d. Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medis
- e. Diagnosis

- f. Rencana penatalaksanaan
 - g. Pengobatan dan atau tindakan
 - h. Persetujuan tindakan bila perlu
 - i. Catatan observasi klinis dan hasil pengobatan
 - j. Ringkasan pulang (*discharge summary*)
 - k. Nama dan tanda tangan dokter, dokter gigi atau tenaga kesehatan tertentu yang memberikan pelayanan kesehatan
 - l. Pelayanan lain yang telah diberikan oleh tenaga kesehatan tertentu
 - m. Untuk kasus gigi dan dilengkapi dengan odontogram klinik
3. Ruang Gawat Darurat

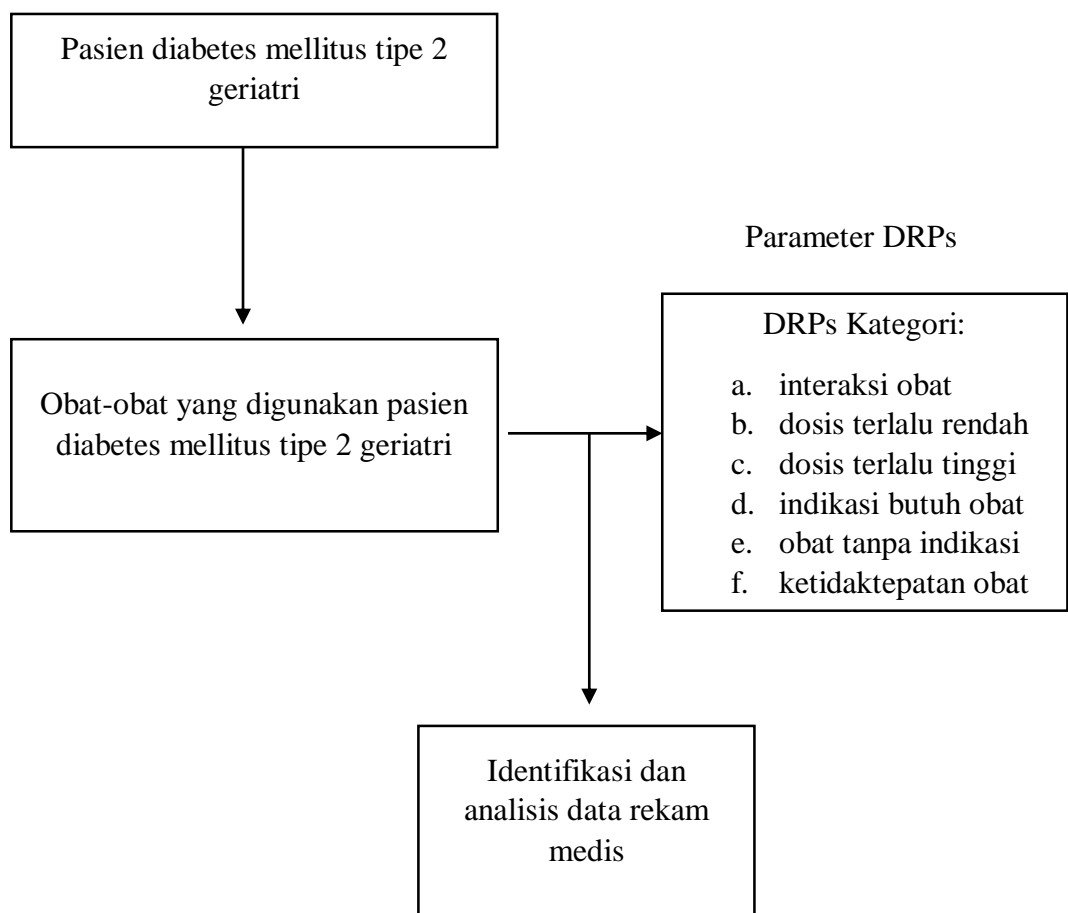
Data pasien rawat inap yang harus dimasukkan dalam medical record sekurang-kurangnya antara lain:

- a. Identitas pasien
- b. Kondisi saat pasien tiba di sarana pelayanan kesehatan
- c. Identitas pengantar pasien
- d. Tanggal dan waktu
- e. Hasil Anamnesis (sekurang-kurangnya keluhan, riwayat penyakit)
- f. Hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medis
- g. Diagnosis
- h. Pengobatan dan/atau tindakan
- i. Ringkasan kondisi pasien sebelum meninggalkan pelayanan unit gawat darurat dan rencana tindak lanjut
- j. Nama dan tanda tangan dokter, dokter gigi atau tenaga kesehatan tertentu yang memberikan pelayanan kesehatan
- k. Sarana transportasi yang digunakan bagi pasien yang akan dipindahkan ke sarana pelayanan kesehatan lain
- l. Pelayanan lain yang telah diberikan oleh tenaga kesehatan tertentu (Menkes RI 2008).

G. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengidentifikasi tentang kajian *Drug Related Problems* (DRPs) pada pasien diabetes mellitus tipe 2 geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD Sukoharjo tahun 2017. Dalam penelitian ini obat-obat yang tercatat dalam rekam medis pada pasien diabetes mellitus tipe 2 geriatri merupakan variabel pengamatan dan DRPs kategori interaksi obat, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, indikasi butuh obat, obat tanpa indikasi, ketidaktepatan obat 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 (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes RI 2005).

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes mellitus (DM), meskipun juga mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe-2 di berbagai penjuru dunia. Badan Kesehatan Dunia(WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Pada buku pedoman ini, hiperglikemia yang dibahas adalah yang terkait dengan DM tipe-2. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan International Diabetes Federation (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (PERKENI 2015).

Penatalaksanaan diabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu:

1. Menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal
2. Mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes.

Pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat. Dalam

penatalaksanaan DM, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olah raga. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya. Bersamaan dengan itu, apa pun langkah penatalaksanaan yang diambil, satu faktor yang tak boleh ditinggalkan adalah penyuluhan atau konseling pada penderita diabetes oleh para praktisi kesehatan, baik dokter, apoteker, ahli gizi maupun tenaga medis lainnya (Depkes RI 2005).

Penatalaksanaan DM dengan terapi obat dapat menimbulkan masalah-masalah terkait obat (*drug related problems*) yang dialami oleh penderita. Masalah terkait obat merupakan keadaan terjadinya ketidaksesuaian dalam pencapaian tujuan terapi sebagai akibat pemberian obat. Aktivitas untuk meminimalkannya merupakan bagian dari proses pelayanan kefarmasian (Hepler 2003).

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan dan gawat darurat (Menkes RI 2010). Pada hakekatnya Rumah Sakit berfungsi sebagai tempat penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan dan fungsi dimaksud memiliki makna tanggung jawab yang seyogyanya merupakan tanggung jawab pemerintah dalam meningkatkan taraf kesejahteraan masyarakat (Undang-Undang Republik Indonesia No. 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit).

Rekam medis adalah berkas yang berisi catatan dan dokumen antara lain identitas pasien, hasil pemeriksaan, pengobatan yang telah diberikan, serta tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Catatan merupakan tulisan-tulisan yang dibuat oleh dokter atau dokter gigi mengenai tindakan-tindakan yang dilakukan kepada pasien dalam rangka pelayanan kesehatan (Menkes RI 2008).

I. Keterangan Empirik

Berdasarkan landasan teori, maka didapat keterangan empiris sebagai berikut:

1. Karakteristik pasien diabetes mellitus tipe 2 geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD Sukoharjo tahun 2017 dapat diidentifikasi dengan melihat data rekam medik.
2. Profil obat antidiabetes yang digunakan dalam pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD Sukoharjo tahun 2017 yaitu golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin), golongan biguanida dan tiazolidindion, golongan inhibitor α -glukosidase berdasarkan PERKENI 2015 dan DiPiro edisi 9 tahun 2015.
3. Kajian *Drug Related Problems* pada pengobatan pasien diabetes mellitus tipe 2 geriatri kategori interaksi obat, dosis terlalu rendah, dosis terlalu tinggi, indikasi butuh obat, obat tanpa indikasi, ketidaktepatan obat di Instalasi Rawat Inap RSUD Sukoharjo tahun 2017 sesuai dengan *guideline* PERKENI tahun 2015 dan DiPiro edisi 9 tahun 2015.