

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan adalah salah satu penyakit metabolit dimana penderita tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau keadaan dimana tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia (ADA 2013). DM merupakan penyakit peningkatan kadar gula darah diatas batas normal yang ditunjukan dengan gejala sering merasa haus yang berlebih (polidipsi), sering buang air kecil (poliuri), dan sering merasa lapar (polifagi) (Risksdas 2013).

2. Klasifikasi

DM diklasifikasikan menjadi 4 kelas, yaitu :

2.1 Diabetes Melitus Tipe 1. DM tipe 1 biasanya terjadi pada remaja atau anak, dan terjadi akibat kerusakan sel β (beta) (WHO 2014). Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. DM tipe 1 dapat terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas karena kerusakan autoimun. Destruksi otoimun 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. Pada penderita DM tipe 1 ditemukan sekresi glukagon yang berlebih oleh sel-sel α pulau langerhans. Secara normal hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, namun pada penderita DM tipe1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia. (Depkes 2005).

2.2 Diabetes Melitus Tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 seringkali didiagnosis beberapa tahun setelah onset, yaitu setelah komplikasi muncul sehingga tinggi insidensinya sekitar 90% dari penderita DM di seluruh dunia dan sebagian besar merupakan akibat dari memburuknya faktor risiko seperti kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik (WHO 2014). Pada penderita

DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitasi terhadap adanya glukosa (ADA 2015).

2.3 Diabetes Melitus Gestasional. DM tipe ini terjadi pada masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa terjadi pertama kali pada masa kehamilan, Biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Penderita DM gestasional memiliki resiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (ADA 2015).

2.4 Diabetes Melitus Tipe Lain. DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolit endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun, dan kelainan genetik lain (ADA 2015).

3. Etiologi

3.1 Diabetes Melitus Tipe 1. Pada pulau langerhans kelenjar pankreas terdapat beberapa tipe sel yaitu sel α , sel β , dan sel γ . Sel α yang memproduksi glukagon, sel β yang memproduksi insulin, dan sel γ yang memproduksi hormon somatostatin. Adanya serangan autoimun secara selektif dapat menghancurkan sel-sel β . Destruksi dari sel β pulau langerhans kelenjar pankreas mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin yang menyebabkan gangguan metabolisme yang menyertai DM tipe 1. Fungsi sel α kelenjar pankreas menjadi tidak normal (sekresi glukagon berlebihan). Normalnya jika terjadi hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon namun pada penderita DM tipe 1 tidak terjadi. Manifestasi klinik penderita DM tipe 1 adalah ketoasidosis diabetik apabila tidak segera diberikan insulin (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes 2005).

3.2 Diabetes Melitus Tipe 2. Etiologi DM tipe 2 merupakan multifaktor yang sepenuhnya belum terungkap jelas. Faktor genetik dan lingkungan yang

cukup besar mempengaruhi munculnya DM tipe 2 ini, diantaranya obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurangnya aktifitas badan (Ditjen Bina Farma dan Alkes 2005).

3.3 Diabetes Melitus Gestasional. Diabetes melitus gestasional (GDM) adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan. DM tipe ini biasanya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua dan bersifat sementara atau temporer. Penderita GDM dapat berakibat buruk pada janin yang dikandung antara lain malformasi kongenital, peningkatan berat badan bayi ketika lahir, dan meningkatnya mortalitas perinatal (Ditjen Bina Farma dan Alkes 2005).

3.4 Diabetes Melitus Tipe Lain. Penyebab DM tipe ini antara lain faktor genetik (ketidakmampuan genetik untuk mengonversi proinsulin menjadi insulin akibat kelainan fungsi sel β - pankreas atau kelainan insulin), penyakit eksokrin pada pankreas, dan paparan kimia seperti pada pengobatan HIV/AIDS atau transplantasi organ. DM tipe ini spesifik dikarakterisasi dengan gangguan sekresi insulin dengan minimal atau tanpa resistensi insulin (Triplitt *et al.* 2009).

4. Epidemiologi

Prevalensi penderita DM di seluruh dunia sangat tinggi dan cenderung meningkat setiap tahun. Jumlah penderita DM di seluruh dunia mencapai 422 juta penderita pada tahun 2014. Jumlah penderita DM yang tinggi terdapat di wilayah *South-East Asia* dan *Western Pacific* yang jumlahnya mencapai setengah dari jumlah seluruh penderita DM di seluruh dunia. Satu dari sebelas penduduk adalah penderita DM dan 3,7 juta kematian disebabkan oleh DM maupun komplikasi dari DM. DM tipe 2 lebih banyak diderita oleh orang dengan umur > 40 tahun dan orang dengan obesitas. Kelompok umur remaja dan anak-anak jarang menderita DM tipe 2. DM tipe 2 lebih banyak ditemukan dengan jumlah penderitanya mencapai 90-95 % dari seluruh atau total penderita diabetes melitus (WHO 2016).

5. Patofisiologi

5.1 Diabetes Melitus Tipe 1. Adanya ketidakmampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel pankreas telah dihancurkan oleh proses autoimun. Gangguan pada sel β pankreas dapat menyebabkan terjadinya defisiensi insulin atau kurangnya insulin sehingga terjadinya peningkatan glukosa dalam

darah. Peningkatan glukosa dalam darah memberikan beban bagi tubulus ginjal dalam mengabsorpsi glukosa, sehingga tidak semua glukosa diserap, ada sebagian yang dikeluarkan bersama urin atau disebut glukosuria (Smeltzer and Bare 2002).

Dalam keadaan normal insulin digunakan untuk mengendalikan glikogenolisis (pemecahan glukosa yang disimpan) dan Glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru dari asam-asam amino serta substansi lain), namun pada penderita defisiensi insulin, proses ini dapat terjadi tanpa adanya hambatan sehingga terjadinya penumpukan glukosa yang menimbulkan hiperglikemia (Smeltzer and Bare 2002).

5.2 Diabetes Melitus Tipe 2. Kondisi ini disebabkan oleh dua masalah utama yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin pada DM tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel. Dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan (Smeltzer and Bare 2002). Untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah, harus terdapat peningkatan jumlah insulin yang disekresikan. Pada penderita toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal / sedikit meningkat. Namun demikian, jika sel-sel β tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin, maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi DM tipe 2 (PERKENI 2015).

5.3 Diabetes Melitus Gestasional. Kondisi ini terjadi ketika ada hormon antagonis insulin yang berlebihan saat kehamilan. Hal ini menyebabkan keadaan resistensi dan glukosa tinggi pada ibu yang terkait dengan kemungkinan adanya reseptor insulin yang rusak (NIDDK 2014 dan ADA 2014).

6. Faktor dan Resiko

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar adalah DM tipe 2, hal ini berkaitan dengan beberapa faktor resiko yaitu faktor resiko yang tidak dapat diubah, faktor resiko dapat diubah dan faktor lain. Menurut American Diabetes Association (ADA) DM yang berkaitan dengan faktor resiko yang tidak dapat diubah meliputi riwayat keluarga dengan DM, umur ≥ 45 tahun, etnik, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional. Faktor resiko yang dapat diubah meliputi

obesitas berdasarkan $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ atau lingkar perut $\geq 80\text{cm}$ pada wanita dan $\geq 90\text{cm}$ pada laki-laki, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, dan diet tidak sehat.

6.1. Faktor Yang Tidak Bisa Dimodifikasi

6.1.1 Genetik atau Faktor Keturunan. Diabetes melitus cenderung diturunkan atau diwariskan. Anggota keluarga penderita DM memiliki kemungkinan lebih besar terserang penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita DM. Para ahli kesehatan juga menyebutkan DM merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks. Biasanya kaum laki-laki menjadi penderita sesungguhnya, sedangkan kaum perempuan sebagai pihak yang membawa gen untuk diwariskan kepada anak-anaknya (Maulana 2008).

6.1.2 Usia. DM tipe 2 biasanya terjadi setelah usia 30 tahun dan semakin sering terjadi setelah usia 40 tahun, selanjutnya terus meningkat pada usia lanjut (Rochman 2006). Usia sangat erat kaitannya dengan terjadinya kenaikan kadar glukosa darah, sehingga semakin meningkat usia maka prevalensi DM dan gangguan toleransi glukosa semakin tinggi (Price and Wilson 2006).

6.1.3 Jenis Kelamin. Penyakit DM sebagian besar dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki karena adanya perbedaan dalam melakukan aktivitas dan gaya hidup sehari-hari yang sangat berpengaruh pada suatu penyakit, hal ini merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit DM. Jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata berkisar antara 15-20% dari berat badan total, dan pada perempuan sekitar 20-25%. Kadar lemak pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki, sehingga faktor risiko terjadinya DM pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Soegondo 2007).

6.2. Faktor Resiko Yang Bisa Dimodifikasi

6.2.1 Obesitas. Resistensi insulin sering dihubungkan dengan kegemukan atau obesitas. Pada kegemukan sel-sel lemak juga ikut gemuk dan sel seperti ini akan menghasilkan beberapa zat yang digolongkan sebagai adipositokin yang jumlahnya lebih banyak dari keadaan pada waktu berat badan normal. Zat itulah yang menyebabkan resistensi terhadap insulin (Sukarji 2009).

6.2.2 Kurangnya Aktivitas Fisik. Aktivitas fisik merupakan suatu gerakan tubuh yang bertujuan meningkatkan dan mengeluarkan energi dalam

tubuh. Aktivitas fisik sangat berperan dalam mengontrol kadar gula darah. Pada saat tubuh melakukan aktivitas maka sejumlah glukosa akan diubah menjadi energi. Aktivitas fisik dapat meningkatkan kadar insulin dalam tubuh sehingga kadar gula darah akan berkurang. Pada kondisi orang yang jarang beraktivitas zat makanan yang masuk tidak dibakar melainkan ditimbun dalam tubuh ssebagai lemak dan gula. Jika jumlah insulin tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi energi makan akan timbulnya DM (Kemenkes 2010).

6.2.3 Hipertensi. Seseorang dikatakan hipertensi jika tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg. Hipertensi akan menyebabkan resistensi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia, terjadi mekanisme kompensasi tubuh agar glukosa darah normal. Bila tidak dapat diatasi maka akan terjadi gangguan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) yang mengakibatkan rusaknya sel beta tan terjadi DM tipe 2 (Kemenkes 2010).

7. Gejala Klinis

Diabetes melitus seringkali muncul tanpa gejala. Gejala yang sering dirasakan penderita diabetes melitus antara lain poliuria (sering buang air kecil), polydipsia (sering haus) dan polifagia (mudah lapar) selain itu sering pula muncul keluhan seperti pengelihatan kabur, kesemutan pada tangan dan kaki, dan mengalami penurunan berat badan tanpa sebab (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes 2005).

8. Diagnosis

Diagnosis DM diperkuat atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan gula darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat di tegakkan atas dasar adanya glukosuria (PERKENI 2015).

Diagnosis klinis DM umumnya akan dipikirkan apabila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin disampaikan penderita antara lain badan terasa lemah, sering kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulvae pada wanita apabila ada keluhan

husus, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM (Ndraha 2014). Kriteria diagnosis diabetes melitus ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (DM) menurut PERKENI 2015

Kriteria Diagnosis DM

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL.
- b. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP).

Sumber : PERKENI 2015

9. Komplikasi

Bagi pasien diabetes melitus yang pengobatannya tidak dikontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut ataupun kronik kronis (Ditjen Bina Farma dan Alkes 2005).

9.1 Komplikasi Akut.

9.1.1 Diabetik Ketoasidosis (DKA). Ketoasidosis diabetik disebabkan karena kelebihan kadar glukosa dalam darah sedangkan kadar insulin dalam tubuh sangat menurun sehingga mengakibatkan kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis (Soewondo 2006).

9.1.2 Koma Hiperosmolar Nonketotik (KHHN). Merupakan keadaan yang didominasi oleh hiperosmolaritas, hiperglikemia, dan disertai perubahan tingkat kesadaran (Smeltzer & Bare 2002).

9.1.3 Hipoglikemia. Hipoglikemia dapat terjadi bila kadar gula dalam darah turun dibawah 50-60mg/dL. Keadaan ini dapat terjadi akibat pemberian insulin atau peroral yang berlebihan dan konsumsi makanan yang terlalu sedikit (Smeltzer & Bare 2002).

9.1.4 Komplikasi Kronik

9.1.5 Komplikasi Mikrovaskular. Terdapat tiga komplikasi mikrovaskular antara lain :

a. Nefropati

Merupakan komplikasi diabetes yang terjadi pada ginjal. Hal ini terjadi karena kelainan pada pembuluh darah kecil pada glomerulus ginjal, sehingga

fungsi dari glomerulus sebagai penyaring tidak dapat berjalan dengan baik, seperti ditandai dengan adanya albumin dalam urin (Wardani & Isfandiari 2014).

b. Neuropati

DM dapat mempengaruhi saraf-saraf perifer, sistem saraf otonom medula spinalis atau sistem saraf pusat. Akumulasi sorbital dan perubahan-perubahan metabolik lain dalam sintesa fungsi myelin yang dikaitkan dengan hiperglikemia dapat menimbulkan perubahan kondisi saraf (Smeltzer & Bare 2002).

c. Retinopati

Merupakan kerusakan pada pembuluh darah kecil di bagian belakang pada retina. Apabila retina mengalami gangguan, maka gambar yang ditangkap oleh mata tidak dapat diproses di otak. Progresifitas dari komplikasi retinopati berjalan dengan lambat sehingga sulit untuk terdeteksi (Wardani & Isfandiari 2014).

9.1.6 Komplikasi Makrovaskuler. Komplikasi ini terjadi karena penyumbatan pada pembuluh darah besar. Tiga jenis komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada pasien DM adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi ini lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia, atau obesitas (Nabyl 2009).

10. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2

Tujuan dari penatalaksanaan DM tipe 2 secara umum adalah untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, menjaga kadar gula plasma berada pada kisaran normal, dan untuk mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi pada penderita diabetes melitus (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes 2005). Tujuan penatalaksanaan jangka pendek adalah untuk menghilangkan keluhan dan tanda diabetes melitus, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut. Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus jangka panjang adalah mencegah dan menghambat progresivitas penyakit penyulit makroangiopati, mikroangiopati, dan neuropati. *The American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan

untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes melitus seperti pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Target Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Parameter	Kadar ideal yang diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80-120mg/dL
Kadar glukosa plasma puasa	90-130mg/dL
Kadar Glukosa Darah Saat Tidur (Bedtime Plasma Gkulose)	100-140mg/dL
Kadar Glukosa plasma Saat Tidur (Bedtime Plasma Gkulose)	110-150mg/dL
Kadar Insulin	< 7%
Kadar HbA1c	< 7mg/dL
Kadar Kolesterol HDL	>45mg/dL (pria)
Kadar Kolesterol HDL	>55mg/dL (wanita)
Kadar Trigliserida	< 200mg/dL
Tekanan Darah	<130/80mmHg

Sumber : *Standar of medical care in diabetes* (ADA 2014)

10.1 Terapi Non Farmakologi.

10.1.1 Diet. Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan pada pasien diabetes adalah mengonsumsi makanan yang seimbang sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut, protein 10-15%, karbohidrat 60-70%, lemak 20-25%. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, kegiatan fisik dan stres akut, yang tujuannya untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal (Depkes RI 2006). Terapi pengobatan nutrisi direkomendasikan untuk semua pasien diabetes melitus, terpenting dari keseluruhan terapi nutrisi adalah hasil yang dicapai untuk hasil metabolik optimal dan pemecahan terapi dalam komplikasi (Dipiro et al 2005).

10.1.2 Latihan Jasmani. Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2 apabila tidak disertai adanya nefropati. Hal ini dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali dalam seminggu selama sekitar 30-45 menit. Selain untuk menjaga kebugaran juga dapat memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga dapat mengendalikan kadar glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang seperti jalan cepat, jogging, dan berenang. Sedangkan pada penderita DM yang disertai dengan komplikasi intensitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu (PERKENI 2015).

10.2 Terapi Farmakologi.

10.2.1 Terapi Insulin. Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta dari pulau langerhans kelenjar pankreas. Insulin dibentuk dari proinsulin yang distimulasi terutama oleh peningkatan kadar glukosa darah menghasilkan insulin dari peptida penghubung (c peptida) yang masuk kedalam aliran darah sejumlah proinsulin juga akan masuk ke dalam peredaran darah (Soegondo 2009). Penggunaan insulin pada DM tipe 2 apabila kondisi pasien berikut : mengalami penurunan berat badan secara cepat, hiperglikemia berat dan ketoasidosis dan koma hiperosmolar, DM pada saat kehamilan yang belum bisa ditasi dengan diet saja, kontraindikasi dengan antidiabetes oral, DM yang tidak bisa diatasi dengan obat antidiabetes oral secara maksimal (PERKENI 2011). Ada empat jenis insulin yang diproduksi dan dikategorikan berdasarkan puncak dan lamanya obat memberikan efek.

a. Insulin kerja singkat (*short acting*)

Insulin kerja singkat (*short acting*) merupakan jenis insulin reguler. Insulin reguler adalah produk insulin yang cocok untuk pemberian intravena. Contoh dari insulin reguler yang beredar di Indonesia adalah Actrapid dan Humulin (Soegondo 2009).

b. Insulin kerja sedang (*medium acting*)

Insulin kerja sedang (*medium acting*) merupakan NPH (Netral Protamine Hagedorn) termasuk Monotard, Insulatard, dan Humulin N. NPH mengandung protamine dan sejumlah zink yang keduanya kadang-kadang mempunyai pengaruh sebagai penyebab reaksi imunologik, seperti urti karia pada lokasi suntikan (Soegondo 2009).

c. Insulin kerja cepat (*rapid acting*)

Insulin kerja cepat (*rapid acting*) merupakan analog sintesis dari insulin human. Mulai kerjanya dalam 100-200 menit dan lebih mendekati keadaan faal lama kerjanya lebih singkat 2,5 jam. Obat ini khusus untuk penderita diabetes melitus tipe 1 (Tjay & Rahardja 2002).

d. Insulin kerja panjang (*long acting*)

Merupakan insulin yang memiliki kadar zink yang tinggi untuk memperpanjang waktu kerjanya. Insulin basal seperti gilargine dan determine

dapat memenuhi kebutuhan basal insulin selama 24 jam tanpa adanya efek puncak. Dalam penggunaan kombinasi dengan insulin lain ataupun obat diabetes oral jenis insulin ini mulai banyak dipakai (Soegondo 2009).

Tabel 3. Penggolongan Insulin

Jenis Sediaan Insulin	Mula Kerjanya (jam)	Puncak (jam)	Masa Kerja (jam)
Masa kerja singkat (short acting insulin), disebut juga insulin reguler	0.5	1-4	6-8
Masa kerja sedang	1-2	6-12	18-24
Masa kerja sedang, mula kerja cepat	0,5	4-5	18-24
Masa kerja panjang	4-6	14-20	24-36

Sumber : Ditjen Bina Farmasi dan Alkes 2005

10.2.2 Terapi Oral. Obat-obat antidiabetes oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM tipe 2. Pemilihan obat antidiabetes yang tepat sangat menentukan pada keberhasilan pengobatan diabetes. Farmakoterapi pengobatan diabetes melitus yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit diabetes melitus dan kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk adanya penyakit-penyakit lain serta komplikasi yang ada (Depkes 2005). Profil obat antidiabetik oral yang tersedia di Indonesia berdasarkan cara kerjanya dan persentase penurunan HbA1c dibagi menjadi beberapa macam golongan seperti yang ditujukan pada tabel 4.

Tabel 4. Profil Obat Antidiabeik Orang yang Tersedia di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek samping Utama	Penurunan HbA1c
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik Hipoglikemia	1,0-2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas insulin	Dispepsia, Diare, dan Asidosis laktat	1,0-2,0%
Tiazolidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukosa	Sebah, Muntah	0,5-0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi Infeksi Saluran Kemih	0,8-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Meningkatkan absorpsi glukosa	Flatulen, Tinja lembek	0,5-0,8%

Sumber : PERKENI 2015

a. Sulfonilurea

Obat 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. Obat ini bekerja merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, oleh sebab itu, hanya efektif bila sel-sel β Langerhanspankreas masih dapat memproduksi. Penurunan kadar glukosa darah terjadi setelah pemberian obat sulfonilurea disebabkan karena perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas (Ditjen Bina Farma dan alkes 2005).

Sulfonilurea dapat digunakan untuk pengobatan DM tipe 2 karena dapat menstimulasi sekresi insulin. Mekanisme sekresi insulin terjadi karena sulfonilurea berikatan dengan subunit SUR1 pada kanal kalium yang sensitif ATP (k-ATP) di sel β pankreas sehingga dapat menginduksi terjadinya penutupan kanal k-ATP. Penutupan kanal tersebut menyebabkan depolarisasi membran sel β pankreas sehingga kanal Ca^{2+} yang sensitif tegangan terbuka dan terjadi influks kalsium. Peningkatan kalsium intrasel menstimulasi eksositosis pelepasan granul insulin dan meningkatkan sekresi insulin (Triplitt, *et al* 2008).

Sulfonilurea terdiri dari dua generasi, yakni generasi pertama dan generasi kedua. Generasi pertama masa kerjanya relatif singkat dengan waktu paruh eliminasi 4-5 jam (katzung 2004). Contoh obat generasi pertama adalah tolbutamida, asetoheksamida, tolazamida, dan klorpropamida. Sedangkan generasi kedua pola kerjanya berlainan dengan sulfonilurea lainnya yaitu dengan single dose pagi hari mampu menstimulasi sekresi insulin pada setiap pemasukan glukosa atau selama makan (katzung 2004). Contoh generasi ini adalah gliburida (glibenklamida), Glipizida, glikazida, dan glimepirida. Obat generasi kedua lebih kuat dibanding dengan obat generasi pertama (Dipiro *et al* 2009).

b. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid

(derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekresikan secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial (PERKENI 2015).

c. Biguanida

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) disamping itu juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Golongan ini yang tersedia adalah metformin, metformin meningkatkan sensitivitas insulin baik pada hati dan jaringan perifer (PERKENI 2011). Metformin juga menekan nafsu makan hingga berat badan tidak meningkat, sehingga layak diberikan pada penderita yang *overweight* (Triplitt et al 2008).

Metformin adalah agen lini pertama untuk orang dewasa dengan diabetes tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti GFR < 30 ml/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (PERKENI 2015).

d. Tiazolidindion

Tiazolidindion merupakan agonis dari *peroxisome proliferator activated receptor* γ (PPAR- γ). PPAR- γ mengaktifkan gen insulin-responsif yang mengatur metabolisme karbohidrat dan lemak. Tiazolidindion bekerja dengan mengikat PPAR- γ , yang terutama ada pada sel lemak dan sel vaskular. Kerja farmakologinya luas berupa penurunan kadar glukosa dengan jalan meningkatkan kepekaan bagi insulin dari otot, jaringan lemak, dan hati. Akibatnya penyerapan glukosa kedalam jaringan lemak dan otot meningkat. Efek lainnya dapat menurunkan kadar trigliserida, asam lemak bebas dan mengurangi glukoneogenesis dalam hati. Contoh obat yang termasuk golongan ini adalah rosiglitazone dan pioglitazone (Dipiro et al 2009).

e. Penghambat Alfa Glukosidase

Secara kompetitif obat ini menghambat kerja enzim alfa glukosidase (maltase, isomaltase, sukrase, dan glukamilase) yang terdapat pada “brush

border” dipermukaan membran usus halus, menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks. Penghambatan alfa glukosidase dapat digunakan sebagai monoterapi pada pasien usia lanjut atau pada pasien dengan didominasi hiperglikemia post prandial. Obat golongan ini biasanya digunakan dalam kombinasi dengan antidiabetes oral lainnya dan atau insulin. Sebagai monoterapi obat golongan ini tidak menyebabkan hipoglikemia, tetapi bila digunakan dalam kombinasi dengan obat golongan sulfonilurea atau insulin maka hipoglikemia bisa terjadi. Pada pasien yang mengalami penyakit usus inflamasi (*inflammatory bowel disease*), ulserasi kolon atau obstruksi usus tidak boleh menggunakan obat golongan ini. Contoh obat adalah akarbose dan miglitol (Dipiro *et al* 2009).

f. Inhibitor DPP-4

Glucagon-like peptide-1 (GLP1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresikan oleh sel mukosa usus bila ada makan yang masuk kedalam saluran pencernaan. Sekresi GLP1 menurun pada DM tipe 2, sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2. Berbagai obat yang masuk golongan DPP-4 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glukagon (PERKENI 2011). Glukagon menyebabkan glikogenolisis di hepar dengan jalan merangsang enzim adenilsiklase dalam pembentukan siklik AMP, kemudian siklik AMP mengaktifkan forforilasi, suatu enzim penting untuk glikogenolisis. Glukagon juga dapat meningkatkan glukoneogenesis. Efek ini disebabkan oleh menyusutnya simpanan glikogen dalam hepar, karena dengan begitu proses deaminase dan transminasi menjadi lebih aktif sehingga pembentukan kalori juga semakin besar (Suherman 2007).

g. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2 (PERKENI 2015).

B. Interaksi Obat

1. Definisi

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai perubahan efek obat karena adanya pengaruh dari obat lain, makanan, jamu, minuman, atau agen kimia lain (Baxter 2008). Kejadian interaksi yang terjadi dapat bersifat potensial atau antagonis antara satu obat dengan obat lainnya sehingga dapat menimbulkan efek lainnya. Jenis interaksi obat dapat dibedakan menjadi interaksi farmakodinamik dan interaksi farmakokinetik (Pio Nas 2015).

2. Tingkat Keparahan

Tingkat potensi interaksi yang diklasifikasikan menurut Hansten dan Horn (2002) secara internasional diterima dan digunakan secara luas diseluruh dunia. Interaksi obat secara teratur diperbaharui dan dan sistem klasifikasi ini memberikan ringkasan yang rinci dari hasil klinis, mekanisme aksi yang terjadi dan informasi tambahan. Untuk menilai interaksi yang terjadi dapat melalui tingkat keparahan efek interaksi, peringkat signifikan, onset, dan dokumentasinya (Tatro 2001).

2.1 Tingkat Keparahan Interaksi. Berdasarkan tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi 3 golongan yaitu : *minor*, *moderate*, dan *mayor*. Tingkat keparahan *minor* memiliki efek biasanya ringan dan tidak memerlukan pengobatan tambahan. *Moderate* efek interaksinya dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien dan diperlukan pengobatan tambahan. *Mayor* berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan yang permanen (Tatro 2009).

2.2 Peringkat Signifikan. Suatu obat yang diberikan dapat berinteraksi serta dapat mengubah kondisi pasien disebut derajat interaksi (*clinical significance*). Menurut Tatro (2009) *clinical significance* dikelompokkan bervariasi dari derajat 1 sampai 5. Dapat dilihat peringkat signifikansi pada tabel 5 berikut ini.

Tabel 5. Peringkat Signifikasi Interaksi Obat

Peringkat signifikasi	Signifikasi	Dokumentasi
1	Mayor	Suspected, probable, established
2	Moderate	Suspected, probable, established
3	Minor	Suspected, probable, established
4	Mayor / moderate	Possible
5	Minor Any	Possible
	(mayor, moderate, minor)	Unlikey

Sumber : (Tatro 2009)

2.3 Onset. Onset adalah mulai kerja efek dari interaksi suatu obat yang terbagi dalam dua kelompok yaitu *rapid* dan *delayed*. Efek dari onset *rapid* akan terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah pemakaian obat yang berinteraksi, sehingga diperlukan tindakan segera. Efek dari onset *delayed* akan terjadi sampai beberapa hari atau beberapa minggu setelah pemakaian obat (Tatro 2009).

2.4 Dokumentasi. Terdapat 5 jenis interaksi, yaitu *suspected* (interaksi obat dapat terjadi dengan data kejadian yang cukup, diperlukan penelitian lebih lanjut), *probable* (interaksi obat yang sering terjadi, tetapi tidak terbukti secara klinis), *established* (interaksi obat terbukti terjadi dalam penelitian control), *possible* (interaksi obat belum tentu terjadi), *unlikey* (interaksi obat yang kejadiannya diragukan) (Tatro 2009).

3. Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi secara farmkodinamik dan farmakokinetik (Setiawati 2007).

3.1 Interaksi Farmakodinamik. Merupakan interaksi yang terjadi antara obat yang memiliki efek adiktif, antagonis, atau sinergisme (BNF 2009).

3.1.1 Efek Aditif. Terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan menghasilkan efek tersendiri berdasarkan dosis yang digunakan. Efek ini mungkin menguntungkan atau dapat merugikan, tergantung dari kondisi pasien (Syamsudin 2011).

3.1.2 Efek Antagonis. Interaksi terjadi dari penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama sehingga menghasilkan efek yang lebih rendah dari komponen masing-masing (Syamsudin 2011).

3.1.3 Efek Sinergisme. Terjadi ketika penggunaan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama digunakan secara bersamaan dan memiliki efek atau outcome lebih besar dari komponen salah satu obat (Syamsudin 2011).

3.2 Interaksi Farmakokinetik. Interaksi yang terjadi pada tahap absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) (Stokley 2008). Interaksi ini dapat mempengaruhi ADME sehingga kadar obat dalam plasma dapat meningkat atau menurun. Akibatnya dapat menyebabkan toksisitas atau penurunan efektivitas obat (Setiawati 2007).

3.2.1 Absorpsi. Kebanyakan interaksi obat yang terjadi dapat mengubah absorpsi obat di saluran pencernaan. Termasuk di dalamnya dapat mengubah aliran darah splanchnic, motilitas saluran cerna, pH dari saluran cerna, dan kelarutan obat (Tatro 2009).

3.2.2 Distribusi. Interaksi pada tahap ini terjadi pendesakan obat yang terjadi apabila dua obat berkompetisi pada tempat ikatan dengan protein plasma yang sama dan satu atau lebih obat didesak dari ikatannya dengan protein tersebut. Hal ini menyebabkan konsentrasi obat bebas meningkat diikuti peningkatan metabolisme atau ekskresi. Konsentrasi total obat menjadi menurun menyesuaikan dengan peningkatan fraksi obat bebas (Fradgley 2003).

3.2.3 Metabolisme. Untuk mencapai efek sistemik obat harus mencapai situs reseptor, yang berarti obat harus mampu melintasi membran plasma lipid. Peran metabolisme adalah mengubah senyawa aktif yang larut dalam lipid menjadi senyawa yang tidak aktif yang larut dalam air sehingga mampu diekresikan secara efisien (Tatro 2009).

Induksi enzim merangsang peningkatan aktivitas enzim. Peningkatan aktivitas enzim disebabkan oleh karena peningkatan jumlah keadaan enzim. Untuk obat yang dimetabolisme oleh enzim yang diinduksi, diperlukan peningkatan dosis saat digunakan bersama dengan zat penginduksi enzim dan dosis diturunkan ketika obat tersebut dihentikan (Tatro 2009).

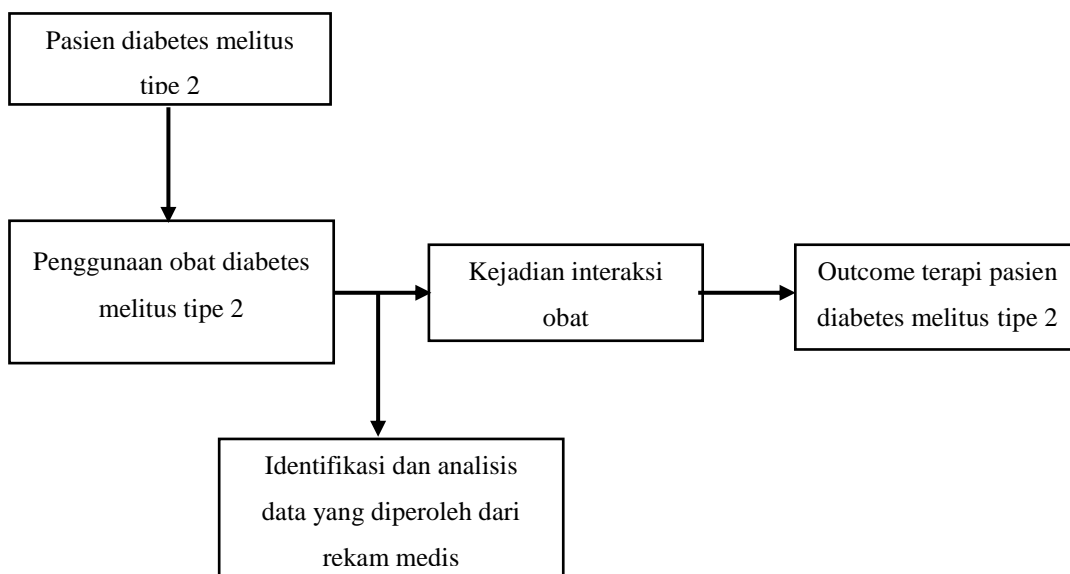
Sedangkan penghambat enzim metabolisme obat dapat mengurangi laju metabolisme suatu obat. Hal ini dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum obat terutama jika memiliki indeks terapi sempit bisa menyebabkan toksik (Tatro 2009).

3.2.4 Ekskresi. Obat yang bersifat asam lemah (pK_a 3-7,5) sebagian besar ditemukan dalam molekul terionisasi dalam lipid yang tidak berdifusi dalam

sel tubulus, sehingga akan tetap berada pada urin dan dikeluarkan dari tubuh, begitupun sebaliknya obat yang bersifat basa (pK_a 7,5-10,5). Perubahan pH dapat meningkatkan atau menurunkan jumlah obat dalam bentuk terionisasi yang dapat mempengaruhi hilangnya obat dalam tubuh (Stockley 2008).

C. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengkaji tentang potensi interaksi pada pasien DM Tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018. Obat-obat yang tercantum di rekam medik pada pasien DM tipe 2 merupakan variabel pengamatan dan interaksi obat meliputi jenis obat yang berinteraksi, mekanisme interaksi, tingkat keparahan, dan outcome terapi yang menjadi parameter pada penelitian ini. Hubungan antara keduanya digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti ditunjukkan Gambar 2.



Gambar 1. Skema Hubungan Variabel Pengamatan dengan Parameter

D. Landasan Teori

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolit dimana penderita tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau keadaan dimana tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia (ADA 2013).

Pasien diabetes juga memerlukan obat untuk penyakit penyerta lain, baik jangka pendek atau seumur hidup. Dalam situasi seperti itu, pengobatan untuk penyakit yang berbeda harus diberikan secara bersamaan sehingga ada kemungkinan terjadinya interaksi obat dengan obat.

Kejadian *Drug Related Problems* (DRP's) merupakan yang tidak menyenangkan sering dialami oleh pasien yang berkaitan dengan terapi obat dan secara aktual maupun potensial dapat mempengaruhi outcome terapi pasien (Cipolle et al 1998). Interaksi obat merupakan salah satu kesalahan pengobatan yang paling banyak dilakukan. Namun, terjadinya kesalahan atau kegagalan pengobatan karena interaksi jarang diungkapkan. Padahal kemungkinan interaksi obat ini cukup besar terutama pada pasien yang mengonsumsi lebih dari 5 macam obat secara bersamaan (Sinaga 2004).

Mekanisme interaksi obat secara umum dibagi menjadi interaksi farmakokinetik, farmakodinamik, dan beberapa jenis obat belum diketahui mekanisme interaksinya secara jelas. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi pada tahap absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Interaksi Farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang memiliki efek adiktif, antagonis, atau sinergisme (BNF 2009). Berdasarkan tingkat keparahannya interaksi obat dapat diklasifikasikan : *major*, *moderate*, dan *minor*. Tingkat keparahan *minor* memiliki efek biasanya ringan dan tidak memerlukan pengobatan tambahan. *Moderate* efek interaksinya dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien dan diperlukan pengobatan tambahan. *Major* berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan yang permanen (Tatro 2009).

E. Hipotesis

Keterangan empiris penelitian ini, yaitu :

1. Profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018.
2. Potensi interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD karanganyar tahun 2018 berdasarkan *Lexicomp Reference-Drug interaction checker* dan Buku *Stockley's Drug Interaction*.

3. Hubungan antara interaksi dengan outcome terapi pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018.