

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes

DM adalah kelompok penyakit metabolik yang mempunyai tanda karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (FKUI, 2018). Menurut IDF (2017) DM atau lebih dikenal diabetes adalah kondisi kronis dimana terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah dikarenakan insulin tidak bisa dihasilkan atau cukup hormon insulin atau dalam menggunakan insulin secara efektif.

Noermalawati dan Wirjatmadi (2014) menyatakan bahwa DM merupakan penyakit kelainan metabolik yang disebabkan oleh berbagai faktor, dengan ciri khas hiperglikemi. Patofisiologi yang terjadi pada penyakit DM berupa gangguan sekresi insulin dan/atau gangguan kerja insulin. Gangguan tersebut mempengaruhi metabolisme zat gizi makro sehingga terjadi penimbunan gula darah kronis yang merupakan ciri penyakit DM.

Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk memasukkan glukosa yang diperoleh dari makanan ke dalam sel yang selanjutnya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya, seseorang yang terkena diabetes tidak dapat menyerap glukosa secara

normal dan glukosa akan tetap berada pada sirkulasi darah (hiperglikemia) yang akan merusak jaringan (IDF, 2012).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes

Klasifikasi DM menurut Perkeni (2015) :

a. DM Tipe 1

DM tipe ini merupakan kelainan sistemik akibat terjadinya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik. Keadaan ini disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang yang mengarah ke defisiensi insulin absolut.

b. DM tipe 2

DM tipe ini disebabkan terjadinya hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke jaringan dikarenakan adanya resistensi insulin yang merupakan penurunan kemampuan insulin dalam merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat produksi glukosa oleh hati karena terjadi resistensi insulin (reseptor insulin tidak aktif karena kadar yang terkandung dalam darah masih tinggi) berakibat defisiensi relatif insulin. Hal ini bisa berakibat berkurangnya sekresi insulin karena adanya glukosa dengan sekresi insulin lain yang berakibat sel beta pankreas akan mengalami defisiensi terhadap glukosa yang ada. Onset DM tipe ini mempunyai gejala asimtomatik yaitu perlahan-

lahan. Resistensi yang perlahan berakibat sensitifitas reseptor terhadap glukosa semakin berkurang.

DM tipe 2 sering terdiagnosa setelah terjadi komplikasi. Sekitar 90-95 penderita DM adalah tipe 2. DM tipe 2 merupakan jenis paling sering di jumpai biasanya terjadi pada umur diatas 40 tahun tetapi bisa timbul pada usia di atas 20 tahun (Tandra, 2017).

c. DM Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain

DM tipe ini terjadi karena penyakit eksokrin pankreas, sindroma diabetes monogenik, karena obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

d. DM *Gestasional*

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan dimana glukosa mengalami intoleransi dan didapat pertama kali pada saat kehamilan, biasanya terjadi pada trimester kedua dan ketiga, dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

2.1.3 Faktor Resiko

Pedoman pengendalian DM dan penyakit metabolik (Kemenkes RI, 2008) menerangkan ada faktor resiko dan terdiri dari faktor resiko yang terdiri dari:

a. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi

Faktor resiko yang dapat dimodifikasi yaitu berat badan yang berlebih, obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas fisik,

hipertensi, dislipidemia, diet tidak seimbang dan sehat/riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT 140 – 199 mg/dL) atau gula darah puasa terganggu (GDPT < 100 mg/dL) dan merokok.

b. Faktor resiko tidak dapat dimodifikasi

Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu ras dan etnik, jenis kelamin, umur, riwayat keluarga dengan DM, riwayat melahirkan bayi > 4000 g, riwayat lahir dengan berat badan rendah < 2500 g.

c. Faktor lain yang terkait dengan diabetes

Faktor lain yang terkait dengan diabetes adalah Penderita *polycystic ovaryum syndrome* (PCOS) penderita sindrom metabolik yang mempunyai riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT), memiliki riwayat kardiovaskuler seperti penyakit jantung koroner, stroke, *peripheral arterial disease* (PAD) faktor stress, kebiasaan merokok konsumsi alkohol, jenis kelamin konsumsi kopi dan kafein (Kahn, Cooper and Proto, 2014).

2.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi DM tipe 2 ada beberapa faktor yang berperan yaitu disfungsi sel beta pada pankreas dan resistensi insulin. DM Tipe 2 ini terjadi dikarenakan adanya kegagalan atau ketidakmampuan sel-sel insulin dalam merespon insulin dengan normal bukan disebabkan kurangnya sekresi insulin (D'Adamo and Caprio, 2011).

Resistensi insulin pada hati, sel otot dan kegagalan atau ketidakmampuan sel beta pankreas menjadikan patofisiologi kerusakan sentral DM tipe 2. Penelitian terbaru diketahui kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan berat dari penelitian sebelumnya. Pada DM tipe 2 terdapat organ lain yang terlibat yaitu jaringan lemak (meningkatkan lipolisis) sel alfa pankreas (hiperglukogonemia) ginjal (meningkatkan absorpsi glukosa) gastrointestinal (defisiensi inkreatin) dan otak (resistensi insulin) yang ikut berperan sebagai sebab gangguan toleransi glukosa (Perkeni, 2019).

Perkembangan DM tipe 2 awal kali sel beta menunjukkan adanya gangguan sekresi insulin pada fase pertama, selanjutnya berkembang menjadi kerusakan sel-sel beta pankreas. Kerusakan ini akan terjadi secara progresif yang berakibat sering terjadinya defisiensi insulin hingga penderita memerlukan insulin eksogen (Kahn, Cooper and Del Prato, 2014).

2.1.5 Diagnosa Diabetes

Diagnosa DM ditegakkan atas dasar kadar glukosa darah yang diperiksa. Pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena merupakan cara pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan. Diagnosa tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria (Parkeni, 2019).

Berbagai keluhan bisa ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terjadi keluhan seperti:

- a. Keluhan klasik DM yaitu : poliuria, polidipsia, polifagia, serta penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya.
- b. Keluhan lain berupa: kesemutan, badan menjadi lemah, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pria dan spurious vulva pada wanita.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (Perkeni, 2015)

No.	Diagnosa Diabetes Melitus (DM)
1.	Jika pemeriksaan glukosa plasma puasa > 126 mg/dL. Yang dimaksud puasa adalah kondisi dimana tidak adanya asupan kalori minimal 8 jam, atau
2.	Pemeriksaan glukosa plasma > 200 mg/dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3.	Pemeriksaan glukosa plasma > 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau
4.	Pemeriksaan <i>HbA1c</i> > 6,5 dengan menggunakan metode yang berstandarisasi oleh <i>National Glycemiaenoglobin Standarization Program</i> (NGSP)

2.1.6 Tanda dan Gejala DM

Menurut Tjokoprawiro, 2013 menerangkan bahwa gejala dan tanda-tanda penyakit DM dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronik.

a. Gejala Akut Penyakit DM

Gejala setiap penderita DM bervariasi tidak selalu sama antara satu dengan yang lain, bahkan ada diabetes yang tidak menunjukkan gejala apapun hingga waktu tertentu. Gejala yang disebutkan dibawah ini adalah gejala yang umum timbul yaitu:

- 1) Pada permulaan gejala diabetes ditunjukkan meliputi 3 hal dalam serta banyak, yaitu :

- a) Banyak makan (*polifagia*)
 - b) Banyak minum (*polidipsia*)
 - c) Banyak kencing (*poliuria*)
- 2) Pada saat ini penderita mengalami penambahan berat badan yang terus menerus, karena pada saat itu jumlah insulin masih mencukupi. Apabila pola keadaan tersebut tidak segera di kontrol, semakin lama akan timbul gejala yang disebabkan oleh kurangnya insulin, dan bukan hanya *polifagia*, *polidipsia* serta *poliuria* melainkan tinggal 2P yaitu polidipsia dan poliuria dan beberapa keluhan lain misalkan berkurangnya nafsu makan hingga terjadi rasa mual yang kadang terjadi jika kadar glukosa darah melebihi 500 mg/dL gejalanya, yaitu:
- a) Banyak minum
 - b) Banyak buang air kecil
 - c) Berkurangnya BB dengan cepat (terjadi penurunan 5 – 10 kg dalam waktu 2 – 4 minggu)
 - d) Mudah lelah
 - e) Bila tidak lekas diobati akan timbul rasa mual bahkan penderita dapat jatuh koma (tidak sadarkan diri) dan disebut koma diabetik. Koma diabetik adalah koma yang dialami oleh penderita diabet dimana kadar glukosa darah terlalu tinggi, biasanya > 600 mg/dL.

b. Gejala Kronik DM

Gejala kronik adalah gejala yang ditunjukkan oleh penderita setelah beberapa bulan atau beberapa tahun setelah mengidap penyakit DM, gejala inilah yang sering membawa penderita untuk pertama kali berobat. Gejalanya antara lain :

- 1) Kesemutan
- 2) Kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum
- 3) Terasa tebal di kulit sehingga saat berjalan seperti di atas bantal / kasur.
- 4) Kram
- 5) Gangguan penglihatan
- 6) Keputihan

2.1.7 Komplikasi DM

Diabetes kronik dapat mengakibatkan komplikasi jaringan, terutama komplikasi mikrovaskuler (renopati/retinopati, nefropati dan neuropati) dan penyakit makrovaskuler (aterosklerosis). Mikroangiopati ditandai dengan sumbatan progresif pada lumen kapiler, disertai dengan gangguan perfusi jaringan, peningkatan permeabilitas kapiler dan peningkatan pembentukan bahan ekstraseluler oleh sel perivaskuler dan akhirnya menyebabkan penebalan membran basalis. Penyakit mikrovaskular terbukti ada hubungannya yang kuat dengan durasi dan keparahan hiperglikemia (Rudi dan Richard, 2014).

Menurut Ernawati (2013) menerangkan bahwa komplikasi DM dibagi menjadi 2 kategori, yaitu :

a. Komplikasi akut

Merupakan gangguan keseimbangan kadar gula darah dalam jangka waktu yang pendek yang meliputi hipoglikemia, ketoasidosis diabetik dan sindroma KHNMN (*Koma Hiperlgikemik Hiperosmolar nonketotik*) atau *Hyperosmolar nonketotik* (HONK).

1) Hipoglikemi

Merupakan suatu keadaan gawat darurat yang terjadi pada perjalanan penyakit diabetes. Hipoglikemi merupakan suatu keadaan dimana kadar gula darah abnormal yang rendah yaitu dibawah 50 – 60 mg/dL, seorang yang dikatakan hipoglikemi jika kadar glukosa darah < 80 mg/dL dengan gejala klinis.

2) Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Suatu keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias dari hiperglikemia, asidosis dan ketosis, terutama disebabkan oleh defisiensi insulin *absolut* atau *relative*. Penanganan yang tepat diperlukan pada keadaan ini dikarenakan hal ini merupakan ancaman kematian pada penderita diabetes.

b. Komplikasi kronis

Komplikasi kronis yang dibagi menjadi 2 yaitu :

1) Komplikasi Makrovaskuler

a) Penyakit Arteri Koroner

Penyakit ini merupakan penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi. Proses terjadinya PJK pada penderita DM disebabkan buruknya kontrol glukosa darah dalam jangka waktu lama disertai dengan hipertensi, resistensi insulin, hiperamilinemi, dislipidemia, gangguan sistem koagulasi dan hiperhomosisteinemia.

b) Penyakit Serebrovaskuler

Penyakit ini mempunyai kesamaan pada penderita DM maupun non DM, tetapi pasien DM memiliki resiko dua kali lipat mengalami penyakit kardiovaskuler, pasien yang mengalami perubahan aterosklerotik pada pembuluh darah serebal atau adanya pembentukan emboli di tempat lain pada sistem pembuluh darah, yang berakibat sering terbawa aliran darah dan terkadang terjepit dalam pembuluh darah serebal yang menyebabkan serangan iskemia sesaat yang sering disebut *Transielit Iskemic Attack* (TIA).

c) Penyakit Vaskuler Perifer

Pasien DM beresiko mengalami penyakit oklusif arteri perifer dua hingga tiga kali lipat dibandingkan pasien non DM. Hal ini disebabkan pada pasien DM cenderung mengalami

perubahan aterosklerotik dalam pembuluh darah besar pada ekstermitas bawah. Berkurangnya denyut nadi perifer dan *klaukosisio intermiten* (nyeri pada pantat dan betis saat berjalan) merupakan hal yang terjadi pada vaskuler perifer yang mengalami gangguan.

2) Komplikasi Mikrovaskuler

a) *Retinopati Diabetik*

Merupakan kelainan patologis pada mata yang disebabkan pembuluh darah kecil pada retina mata mengalami perubahan, retinopati terjadi akibat berlangsung lamanya keadaan hiperglikemia

b) *Nefropati Diabetik*

Merupakan sindrom klinis penderita diabetes dimana kadar albuminuria mencapai (> 300 mg/24 jam) minimal dua kali pemeriksaan dalam jangka waktu 3 sampai 6 bulan.

c) *Neuropati Diabetik*

Merupakan keadaan dimana adanya gangguan kronis maupun subklinis tanpa penyebab neuropati lain, biasanya berupa rasa terbakar atau nyeri ditungkai berubah dan kaki biasanya lebih dari 3 bulan.

d) Komplikasi oftalmologi

Peningkatan opasitas lensa mata pada penderita diabetes berakibat katarak terjadi lebih dini dalam usia muda

dibandingkan dengan non DM, dan apabila kadar gula darah naik maka terjadi perubahan pada lensa mata disebabkan mengalami perkembangan.

2.2 Terapi Diabetes Melitus

2.2.1 Tujuan Penatalaksanaan DM

Menurut Perkeni (2019) tujuan penatalaksanaan secara umum pada penderita diabetes adalah meningkatkan kualitas hidup penderita Diabetes Melitus. Tujuannya meliputi :

- a. Tujuan jangka pendek meliputi menghilangkan keluhan, memperbaiki kualitas hidup dan mengurangi risiko komplikasi akut.
- b. Tujuan jangka panjang meliputi pencegahan serta menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
- c. Tujuan akhir pengelolaan adalah adanya penurunan morbiditas dan mortalitas DM.

Menurut Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2019, penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (Ndraha, 2014).

1) Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat, hal ini memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Edukasi dijalankan secara komprehensif dan berupaya

meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat. Tujuan edukasi diabetes ialah mendukung usaha pasien yang mengalami diabetes untuk mengerti perjalanan alami penyakitnya dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/komplikasi yang mungkin timbul secara dini/saat masih *reversible*, ketaatan perilaku pemantauan dan pengelolaan penyakit secara mandiri, dan perubahan perilaku/kebiasaan kesehatan yang diperlukan. Edukasi pada penyandang DM meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak.

2) Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Prinsip pengaturan pola makan pada penyandang DM yaitu makanan yang seimbang, yang disesuaikan dengan kebutuhan kalori pada individu masing masing, dengan memperhatikan keteraturan jadwal, jenis, dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45 % - 65 %, lemak 20 % - 25 %, protein 10 % - 20 %, Natrium kurang dari 1,5 gram, dan diet cukup serat sekitar 20 – 35 g/hari.

3) Latihan Fisik

Latihan fisik dilakukan secara rutin yaitu 3-4 kali seminggu, kurang lebih 30 - 45 menit tiap melakukan dengan total 150 menit per minggunya. Latihan fisik dianjurkan bersifat aerobik seperti

berjalan santai, jogging, bersepeda dan berenang. Latihan fisik ini bermanfaat untuk menjaga kebugaran, dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin.

2.2.2 Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan kepada penderita DM bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis ini terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (Perkeni, 2015).

Terapi farmakologi meliputi :

a. Obat Antihiperglikemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan yaitu :

1) Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

a) Sulfonilurea

Efek utama dari obat golongan ini adalah meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Hipoglikemia dan peningkatan berat badan merupakan efek samping utama. Penggunaan obat golongan ini harus berhati hati pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal).

b) Glinid

Glinid mempunyai cara kerja yang mirip dengan sulfonilurea, tetapi berbeda lokasi reseptor dengan hasil akhir

berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Hipoglikemia merupakan efek samping yang mungkin terjadi. Obat golongan ini sudah tidak tersedia di Indonesia.

2) Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

a) Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain.

b) Tiazolidinedion (TZD)

TZD merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma). Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA *functional class* III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone.

3) Penghambat *Alfa Glukosidase*

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim *alfa glukosidase* di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat *glukosidase* alfa tidak digunakan pada keadaan LFG ≤ 30 mL/min/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah akarbose.

4) Penghambat enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4 inhibitor)

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu *serin protease*, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin. Penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2* (SGLT-2 inhibitor).

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital (Perkeni, 2015:65).

b. Injeksi Antihiperglikemisi

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

1. Insulin

Penggunaan insulin dapat dipakai pada *HbA1c* saat diperiksa lebih $\geq 7.5\%$ dan sudah menggunakan satu obat atau dua obat antidiabetes, apabila *HbA1c* saat diperiksa $>9\%$ terjadi penurunan berat badan yang cepat krisis hiperglikemia atau hiperglikemia berat yang disertai ketosis, penurunan berat badan yang cepat, gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke), kehamilan dengan DM/DM gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi. Hipoglikemia merupakan efek samping utama dalam penggunaan insulin, efek samping yang lain yang terjadi berupa reaksi alergi terhadap penggunaan insulin.

a) Dasar pemikiran insulin

Perkeni 2019, menerangkan bahwa dasar dari pemikiran terapi insulin adalah :

(1) Sekresi insulin fisiologi dimana terdiridari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diharapkan bisa

menyupai sekresi insulsi yang fisiologis dimana terjadi defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya.

- (2) Defisiensi insulin basal berakibat terjadinya hiperglikemia pada saat puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial berakibat terjadinya hiperglikemi pada saat sudah makan.
- (3) Terapi penggunaan insulin untuk substitusi bertujuan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi.
- (4) Sasaran pertama dalam pengendalian hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa / sebelum makan). Insulin yang digunakan untuk mencapai gula darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang atau panjang).
- (5) Pada pasien rawat jalan penggunaan insulin basal dapat dilakukan dengan menambah 2 – 4 unit setiap 3-4 hari apabila sasaran belum dapat tercapai. Apabila kadar *HbA1c* belum mencapai target terapi sedangkan terapi glukosa darah basal sudah tercapai maka pengendalian glukosa darah prandial dilakukan. Insulin yang digunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin yang memiliki kerja cepat (*rapid acting*), insulin ini disuntikkan sebelum makan 5 - 10

menit sebelumnya, dapat juga menggunakan insulin kerja pendek (*short acting*) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan.

(6) Penggunaan insulin basal dapat digunakan dengan mengkombinasikan dengan obat antihiperlikemia oral untuk menurunkan glukosa darah prandial. Obat oral yang digunakan dapat berupa obat peningkat sekresi insulin kerja pendek (golongan glinid) atau penghambat penyerapan karbohidrat dari lumen usus (*akarbose*) atau golongan biguanid (metformin).

(7) Terapi menggunakan insulin ini bisa digunakan dengan terapi insulin tunggal atau kombinasi sesuai kebutuhan dan respon individu yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar gula darah harian.

b) Macam macam insulin

Berdasarkan lama kerja insulin, Perkeni (2019) membagi menjadi sebagai berikut :

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

- (6) Insulin campuran tetap kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*)
 - (7) Insulin campuran tetap kerja ultra panjang dengan kerja cepat.
- c) Cara Penyuntikan Insulin
- (1) Pada umumnya insulin disuntikkan secara subkutan (dibawah kulit) dengan arah alat suntik tegak lurus.
 - (2) Dalam keadaan tertentu bisa di berikan insulin secara *intramuscular* atau *drip* insulin campuran (*mixed insulin*) yang merupakan kombinasi antara insulin kerja pendek dan menengah dengan perbandingan dosis tertentu, apabila tidak terdapat sediaan insulin campuran tersebut atau diperlukan dosis perbandingan lain, maka dapat dilakukan pencampuran sendiri antara kedua jenis insulin tersebut.
 - (3) Penyuntikan insulin yang menggunakan semprit insulin beserta jarumnya, sebaiknya hanya digunakan sekali meskipun dapat digunakan 2 - 3 kali oleh penyandang diabetes yang sama, sejauh sterilitas penyimpanannya yang terjamin. Penyuntikan insulin dengan menggunakan pen, jarum suntik perlu penggantian setiap kali melakukan pemakaian, meskipun dapat

digunakan 2 - 3 kali oleh penyandang yang sama asalkan sterilitas tetap terjaga.

- (4) Kesesuaian konsentrasi insulin di dalam kemasan (jumlah unit/mL) dengan semprit yang dipakai (jumlah unit/mL dari semprit) harus diperhatikan dan dianjurkan memakai dengan konsentrasi yang tetap. Sediaan insulin saat ini yang tersedia hanya U100 yang berarti 100 unit/mL.
- (5) Penyuntikan insulin dapat dilakukan pada daerah sekitar pusat sampai ke samping, kedua lengan atas bagian luar, kedua paha bagian luar.

2. Agonis GLP-1 (*Incretin Mimetic*)

Inkretin adalah hormon peptida yang disekresi gastrointestinal setelah makanan dicerna, yang mempunyai potensi untuk meningkatkan sekresi insulin melalui stimulasi glukosa. Dua macam inkretin yang dominan adalah *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide* (GLP)-1.

Agonis GLP-1 mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, menghambat nafsu makan, dan memperlambat pengosongan lambung sehingga menurunkan kadar glukosa darah postprandial. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang

termasuk golongan ini adalah *Liraglutide*, *Exenatide*, *Albiglutide*, *Lixisenatide* dan *Dulaglutid*. Agonis GLP-1 (*Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonis* (GLP-1 RA) adalah obat yang disuntikkan subkutan untuk menurunkan kadar glukosa darah, dengan cara meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah. Berdasarkan cara kerjanya golongan obat ini dibagi menjadi 2 yakni kerja pendek dan kerja panjang. Agonis GLP-1 kerja pendek memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam yang diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari, contohnya adalah *exenatide* *exenatide*, sedangkan agonis GLP-1 kerja panjang diberikan 1 kali dalam sehari, contohnya adalah *liraglutide* dan *lixisenatide*, serta ada sediaan yang diberikan 1 kali dalam seminggu yaitu *exenatide* LAR, *dulaglutide* dan *semaglutide* serta ada sediaan yang diberikan 1 kali dalam seminggu yaitu LAR, *dulaglutide* dan *semaglutide*. Dosis berbeda untuk masing-masing terapi, dengan dosis minimal, dosis tengah, dan dosis maksimal. Penggunaan golongan obat ini dititiasi perminggu hingga mencapai dosis maksimal tanpa efek samping dan dipertahankan. Golongan obat ini dapat dikombinasi dengan semua jenis oral anti diabetik kecuali penghambat DPP-4, dan dapat dikombinasi dengan insulin. Pemakaian agonis GLP-1 dibatasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang berat, yaitu LFG kurang dari 30 mL per menit per 1,73 m².

3. Terapi Kombinasi

Penatalaksanaan DM, pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama, pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini bisa diberikan bersamaan apabila diperlukan dalam teraapi. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah terlebih dahulu, kemudian bisa dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respon kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Apabila sasaran kadar glukosa darah dalam keadaan tertentu belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, maka dapat diberikan insulin dengan kombinasi dua obat antihiperglikemia. Penggunaan terapi tiga kombinasi obat anti hiperglikemia oral dapat digunakan pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dan insulin tidak memungkinkan untuk dipakai. Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur, atau diberikan pada pagi hari sesuai dengan kenyamanan pasien. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi

adalah 6 - 10 unit kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil.

Apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target yang diinginkan maka, dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit). Terapi insulin basal dan prandial diperlukan apabila dalam penggunaan insulin basal belum dapat mengendalikan glukosa darah sepanjang hari, sedangkan pemberian obat antihiperqlikemia oral terutama golongan Sulfonilurea dihentikan dengan hati-hati.

Pada terapi kombinasi Insulin Basal dengan Agonis GLP-1 Insulin basal berfungsi menurunkan glukosa darah puasa, sedangkan agonis GLP-1 akan menurunkan glukosa darah setelah makan, dengan target akhir adalah menurunkan *HbA1c*. Manfaat lain adalah rendahnya risiko hipoglikemia dan potensi peningkatan berat badan. Pemberian secara terpisah memiliki keuntungan dalam pengaturan dosis yang fleksibel serta menghindari dari kemungkinan terjadinya interaksi obat, namun pasien kurang nyaman karena harus menyuntikkan 2 obat sehingga dapat mengakibatkan *clinical inertia*. *Ko-formulasi* rasio tetap insulin dan agonis GLP-1 yang tersedia saat ini adalah *IdegLira*, *ko- formulasi* antara insulin *degludeg* dengan

liraglutide dan *IGlarLixi*, ko-formulasi antara insulin *glargine* dan *lixisenitide*.

2.2.3 Rasionalitas Obat

Menurut *World Health Organization* (WHO), penggunaan obat yang rasional adalah apabila pasien menerima pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang sesuai dengan kebutuhan, dalam periode waktu yang sesuai, dan dengan biaya yang terjangkau oleh pasien tersebut dan oleh kebanyakan masyarakat (Kemenkes RI, 2006).

WHO memperkirakan bahwa lebih dari separuh dari seluruh obat di dunia diresepkan, diberikan, dan dijual dengan cara yang tidak tepat dan separuh dari pasien menggunakan obat secara tidak tepat. Adanya penggunaan obat yang rasional yaitu untuk menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang terdekat, serta dengan harga yang terjangkau (Kemenkes RI, 2011).

Evaluasi penggunaan obat sangat penting dilakukan oleh apoteker untuk menjamin ketepatan peresepan dan penggunaan obat, *cost effectiveness*, serta untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan (Florensia, 2016). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011 yang mengacu pada WHO, evaluasi penggunaan obat dapat dilakukan dengan cara meninjau dari segi tepat diagnosa, tepat indikasi,

tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, tepat informasi, tepat harga, tepat cara dan lama pemberian, serta waspada efek samping.

a. Tepat Diagnosa

Tepat diagnosa adalah penggunaan obat tersebut dianggap rasional ketika penggunaannya berdasarkan diagnosa yang tepat. Apabila diagnosa yang ditegakkan tidak benar, maka pemilihan obat akan mengacu pada diagnosa yang tidak tepat tersebut, dan tidak mampu memenuhi kebutuhan pasien (Kemenkes RI, 2011).

b. Tepat Indikasi

Evaluasi ketepatan indikasi, dilihat dari perlunya pasien diberi obat tersebut atau tidak. Ketepatan dalam memutuskan pemberian obat harus berdasarkan alasan medis dan terapi farmakologi yang dibutuhkan pasien (Kemenkes RI, 2011).

c. Tepat Pasien

Tepat pasien merupakan ketepatan dalam pemilihan obat dengan mempertimbangkan keadaan pasien agar tidak menimbulkan kontra indikasi kepada pasien secara individu. Hal ini dikarenakan respon tiap individu berbeda terhadap efek obat sangatlah beragam (Sumawa, 2015).

d. Tepat Obat

Ketepatan pemilihan obat adalah keputusan pemilihan obat yang diambil setelah diagnosa ditegakkan dengan benar, dikatakan tepat apabila obat yang dipilih berdasarkan pertimbangan manfaat

dan resiko, evaluasi pemilihan obat ditinjau berdasarkan kesesuaian pemilihan obat, dengan mempertimbangkan diagnosa yang tertulis (Sumawa, 2015).

e. Tepat Dosis

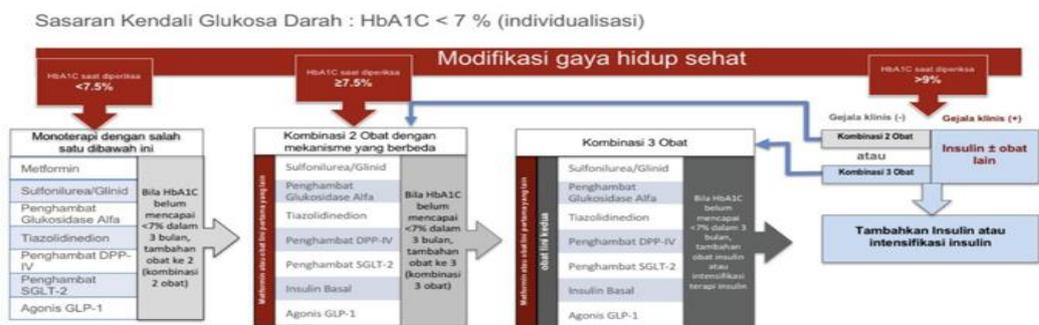
Kriteria tepat dosis yaitu tepat dalam frekuensi pemberian, dosis yang diberikan serta cara pemberian. Pemberian dosis yang berlebihan khususnya untuk orang yang mempunyai indek terapi sempit, akan sangat beresiko menimbulkan efek samping. Begitu juga sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak menjamin tercapainya efek terapi yang optimal dan diharapkan (Kemenkes RI, 2011).

f. Waspada efek samping

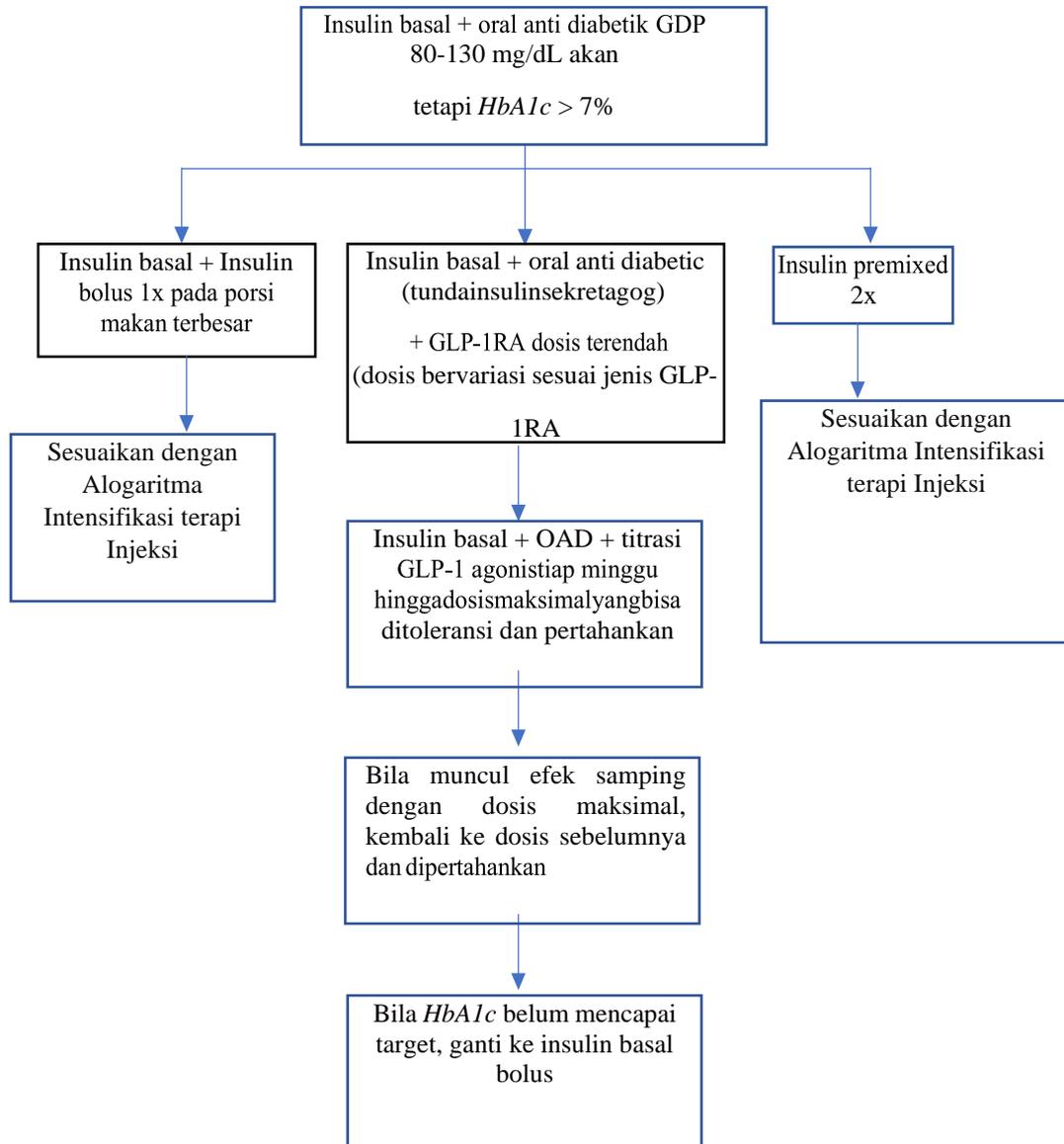
Pemberian obat, potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek yang tidak diinginkan terjadi pada saat pemberian obat dengan dosis terapi (Swastika, 2012).

2.2.4 Algoritma Terapi DM

Berikut adalah gambar algoritma terapi DM tipe 2 dan terapi DM tipe 2 dengan insulin menurut Pekerni (2019).



Gambar 2.1 Tatalaksana Terapi DM Tipe 2 (Perkeni, 2019)



Gambar 2.2 Intensifikasi Terapi Injeksi GLP-1RA DM tipe 2 (Perkeni,2019)

2.3 Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)

JKN (Jaminan Kesehatan Nasional) adalah program pemerintah yang mempunyai tujuan memberikan kepastian jaminan kesehatan yang menyeluruh bagi semua rakyat Indonesia agar mendapatkan hidup yang sehat, produktif dan sejahtera (Kemenkes RI, 2016).

Permenkes 71 tahun 2013 tentang Pelayanan Kesehatan pada Jaminan Kesehatan Nasional menyebutkan bahwa penyelenggara pelayanan kesehatan meliputi semua fasilitas kesehatan yang bekerja sama dengan BPJS Kesehatan berupa Fasilitas Kesehatan tingkat pertama dan Fasilitas Kesehatan rujukan tingkat lanjutan. Fasilitas Kesehatan tingkat pertama dapat berupa Puskesmas, praktek dokter/dokter gigi, klinik pratama dan rumah sakit (RS) kelas D. Sementara fasilitas kesehatan tingkat lanjutan berupa klinik utama, RSUD dan RS khusus.

2.4 Landasan Teori

DM merupakan penyakit kronis yang serius yang terjadi ketika pankreas tidak cukup menghasilkan insulin (suatu hormon yang mengatur glukosa atau gula darah) atau ketika insulin yang dihasilkan tidak dapat digunakan oleh tubuh secara efektif (WHO, 2016). Gangguan sekresi insulin merupakan ciri khas DM tipe 2. Hal ini terjadi karena adanya hiperinsulinemia, tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke jaringan dikarenakan adanya resistensi insulin yang berakibat defisiensi relatif insulin. Ada beberapa terapi DM tipe 2, salah satunya adalah terapi farmakologi, terapi farmakologi ini terdiri dari

terapi heperglukemia dalam bentuk sediaan obat oral serta terapi dalam bentuk sediaan obat suntik (Perkeni, 2015).

Dasar dari pemikiran terapi insulin adalah sekresi insulin fisiologis dimana terdiri dari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diharapkan bisa menyuplai sekresi insulin yang fisiologis dimana terjadi defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal berakibat terjadinya hiperglikemia pada saat puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial berakibat terjadinya hiperglikemi pada saat sudah makan. Terapi menggunakan insulin ini bisa digunakan dengan terapi insulin tunggal atau kombinasi sesuai kebutuhan pasien (Perkeni, 2019).

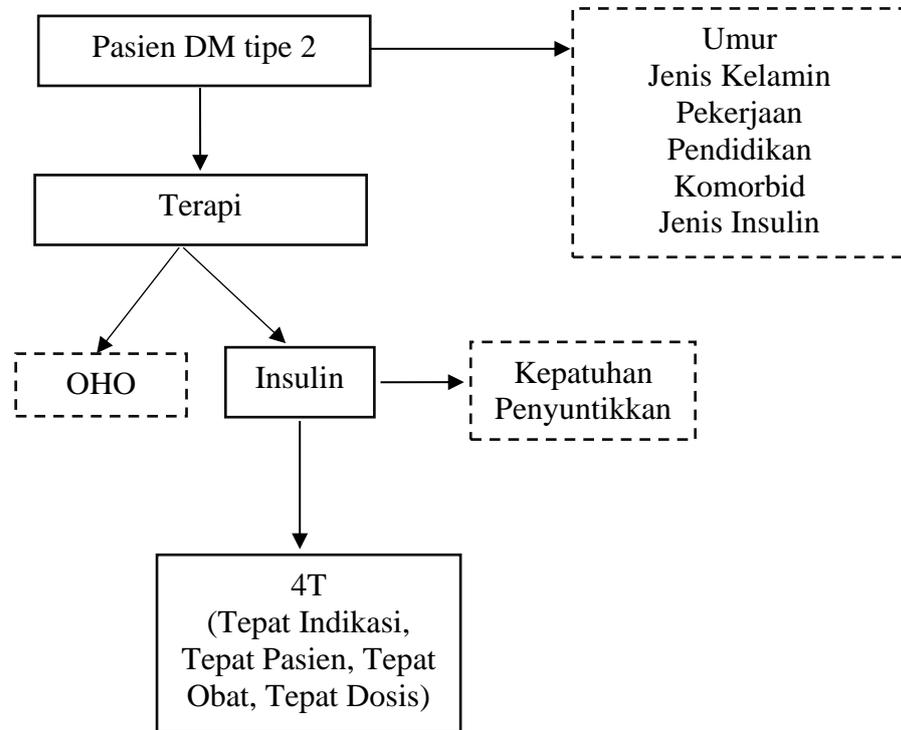
Terapi obat oral berdasarkan cara kerjanya meliputi obat pemacu sekresi insulin, peningkat sensitivitas terhadap insulin, penghambat *alfa glukosidase*, penghambat enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* dan penghambat enzim *Sodium Glucose co - Transporter 2*. Insulin merupakan salah satu terapi antihyperglukemia suntik. Sasaran pertama pada terapi ini adalah mengendalikan gula darah basal (puasa atau sebelum makan), insulin yang dipergunakan adalah insulin basal atau insulin yang mempunyai lama kerja sedang atau panjang. Apabila sasaran glukosa darah basal telah tercapai, sedangkan *HbA1c* belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial. Insulin yang dipakai untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja cepat yang disuntikkan 5-10 menit sebelum makan atau insulin kerja pendek yang disuntikkan 30 menit sebelum makan. Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien

dan respon individu yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian. Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan insulin antara lain adalah kenaikan berat badan, hipoglikemi (Perkeni, 2019).

Penelitian yang dilakukan Rahayuningsih (2013) terkait rasionalan pengobatan DM tipe 2 pada pasien rawat inap di RSUD dr. Soekardjo Tasikmalaya periode Juli-Desember 2013. Pada penelitian tersebut diperoleh hasil bahwa obat antidiabetik yang paling banyak digunakan pada periode Juli 2013 – Desember 2013 yaitu Insulin sebanyak 35 pasien (56,45%), obat hipoglikemik tunggal sebanyak 14 pasien (22,58%), kombinasi (OHO) dengan Insulin sebanyak 13 pasien (29,96%). Penggunaan obat DM bisa di katakan rasional tepat indikasi (88,71%), tepat obat (100%), tepat dosis (100%), dan tepat pasien (100%) dan tepat cara pemberian (100%).

Penggunaan obat yang rasional menurut Kemenkes (2011), yang mengacu pada WHO adalah penggunaan obat yang sesuai dengan kebutuhan klinis pasien dalam jumlah dan untuk masa yang memadai, dan dengan biaya yang terendah Evaluasi penggunaan obat yang terarah dapat digunakan untuk mengidentifikasi masalah penggunaan obat tertentu atau pengobatan penyakit tertentu. WHO menyatakan bahwa penggunaan obat yang rasional adalah pasien memperoleh pengobatan yang tepat sesuai indikasi klinisnya dengan dosis dan jangka waktu yang memenuhi syarat serta harga terjangkau, dengan kata lain unsur-unsur dalam penggunaan obat rasional adalah tepat pasien, tepat indikasi, tepat obat, tepat dosis.

2.4.1 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

Keterangan :

—————	Variabel diteliti
- - - - -	Variabel Tidak diteliti
—————>	Mempengaruhi

2.4.2 Keterangan Empirik

Berdasarkan landasan teori yang telah diuraikan, maka dapat disusun keterangan empirik sebagai berikut :

1. Mendapatkan informasi persentase ketepatan terapi obat insulin pada pasien DM tipe 2 RSUD Asy Syifa Boyolali sesuai dengan parameter tepat indikasi.

2. Mendapatkan informasi persentase ketepatan terapi obat insulin pada pasien DM tipe 2 RSUD Syifa Boyolali sesuai dengan parameter tepat pasien.
3. Mendapatkan informasi persentase ketepatan terapi obat insulin pada pasien DM tipe 2 RSUD Syifa Boyolali sesuai dengan parameter tepat obat.
4. Mendapatkan informasi persentase ketepatan terapi obat insulin pada pasien DM tipe 2 RSUD Syifa Boyolali sesuai dengan parameter tepat dosis.