

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Diabetes melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh ketidakseimbangan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang ditandai dengan kadar gula darah melebihi kadar normal, kejadian tersebut biasanya disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin yang cukup atau ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin secara efektif (PERKENI, 2019). Berbagai komplikasi dapat timbul akibat kadar gula yang tidak terkontrol, seperti neuropati, nefropati, retinopati, jantung koroner, dan lain sebagainya (Irawan, 2010).

Diabetik neuropati adalah gejala atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer, adanya gangguan baik klinis maupun subklinis, yang terjadi pada diabetes melitus tanpa penyebab neuropati perifer yang lain, gangguan neuropati ini termasuk manifestasi somatik dan otonom dari sistem saraf perifer (Ririn, 2018). Menurut IDF (2017), diabetik neuropati merujuk pada istilah yang menunjukkan adanya gangguan aktivitas normal saraf distal anggota gerak, terutama di kaki yang dapat mengubah fungsi otonom, motorik, atau sensorik. Berdasarkan *Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy*, diabetik neuropati didefinisikan sebagai polineuropati sensorimotorik simetrik distal yang

diakibatkan oleh perubahan metabolik dan mikrovaskuler sebagai akibat dari hiperglikemi kronis dan risiko kardiovaskuler (Tesfaye and Selvarajah, 2012).

2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus

Faktor risiko diabetes dapat dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain ras dan suku, usia, jenis kelamin, riwayat keluarga diabetes, riwayat reproduksi bayi besar, dan riwayat reproduksi bayi berat lahir rendah (BBLR) (Kemenkes RI, 2013). Risiko menderita intoleransi glukosa akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia, dimana fungsi tubuh secara fisiologis semakin menurun dan terjadi penurunan sekresi atau resistensi insulin sehingga kemampuan fungsi tubuh untuk mengendalikan kadar glukosa darah yang tinggi kurang optimal (Gusti , 2014). Pada faktor resiko riwayat keluarga, ibu yang terkena diabetes melitus mempunyai risiko lebih besar 10-30% daripada ayah dengan diabetes melitus dikarenakan penurunan gen sewaktu dalam kandungan lebih besar dari seorang ibu (Trisnawati, 2013).

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

Diperkirakan ketika seseorang didiagnosis menderita diabetes, sebenarnya dia telah menderita penyakit tersebut selama 9 tahun atau lebih. Untuk pasien dengan pradiabetes, glukosa darah postprandial (PPG) mengacu pada kadar glukosa darah setelah makan. Biasanya mencapai puncaknya 1 jam

setelah makan dan kemudian secara bertahap menurun. Kadar glukosa darah 2 jam setelah makan mendekati darah puasa kadar glukosa Diabetes tipe 2 adalah alami Perjalanan penyakit menunjukkan peningkatan kadar PPG dan peningkatan sekresi insulin dari sel pankreas (Amaliyah, 2019).

Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas, DM tipe-2 disebabkan oleh gangguan pada reseptor sel β pankreas sehingga sel tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah dan kualitas mencukupi, DM tipe-3 disebabkan oleh intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan (diabetes gestasional), dan DM tipe lain disebabkan oleh berbagai faktor yang menyebabkan jumlah atau kualitas insulin tidak mencukupi. DM tipe lain ini antara lain disebabkan oleh defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, akibat kerja obat atau zat kimia, infeksi, imunologi dan sindroma genetik lain (Dedy, 2016).

2.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut Infodatin terdapat dua kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Sedangkan diabetes melitus tipe 2 disebabkan dari penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh dan merupakan 90% dari seluruh diabetes melitus (Kemenkes RI, 2013).Klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association* 2010 dalam (Ndraha, 2014) yaitu :

- a. Tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Millitus* / IDDM.

Diabetes Melitus (DM) Tipe 1 disebabkan adanya destruksi sel pankreas yang disebabkan autoimun. Pada DM tipe I ini terdapat sedikit atau bahkan tidak ada sama sekali sekresi insulin, ditentukan dengan level protein C peptida yang jumlah sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali, manifestasi pertama yang muncul yaitu ketaosidosis.

b. Diabetes Melitus tipe 2 atau insulin Non Dependent Diabetes Millitus

Diabetes Melitus (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 menghambata produksi glukosa oleh hati. Oleh 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 pada adanya glukosa dengan bahan sekresi insulin lain yang berakibat sel beta pankreasakan mengalami desenfikasi terhadap glukosa yang ada. Onset DM tipe ini mempunyai gejala asimtomatik yaitu perlahan-lahan. Resistensi yang perlahan berakibat sensitivitas 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. Diabetes Melitus tipe lain

Diabetes ini terjadi karena etiologi lain contohnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, inveksi virus, penyakit metabolik endokrtin lain: penyakit autoimun serta kelainan genetik.

d. Diabetes Melitus gestasional.

Diabetes ini terjadi selama masa kehamilan dimana glukosa mengalami intoleransi dan didapat pertama kali pada saat kehamilan, biasanya terjadi pada trimester kedua dan ketiga. Diabetes Melitus (DM) ini berkaitan dengan komplikasi yang meningkat saat perinatal. Penderita yang mengalami DM tipe ini berpotensi lebih besar terkena diabetes yang menetap dalam waktu 5 – 10 tahun setelah melahirkan.

2.1.5 Faktor Resiko

Pedoman pengendalian diabetes militus dan penyakit metabolik Kemenkes 2008 menerangkan ada faktor resiko dan terdiri dari:

- a. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi yaitu berat badan yang berlebih, obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidensia, 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 yaitu ras dan tenik, jenis kelamin, umur, riwayat keluarga dengan DM, riwayat melahirkan bagi > 400 g, riwayat lahir dengan berat badan rendah < 250 g.

- c. Faktor lain yang terkait dengan diabetes ialah Penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) penderita sindrom metabolik yang mempunyai riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT), memiliki riwayat kardiovaskuler seperti penyakit jantung korona, stroke, *Peripheral Arterial Disease* (PAD) faktor stress, kebiasaan merokok konsumsi alkohol, jenis kelamin konsumsi kopi dan juga cafein.

2.2 Tata Laksana Terapi Diabetes Melitus

Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan DM dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (Ndraha, 2014).

2.2.1 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.

2.2.2 Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari 3g, dan diet cukup serat sekitar 25g/hari.

2.2.3 Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, jogging, bersepeda dan berenang. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin.

2.2.4 Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan peningkatan pengetahuan pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Terapi farmakologi menurut perkeni 2019 meliputi :

a. Obat Antihiperglikemia Oral

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

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)

Tiazolidinedion 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. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam

usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

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

Dipeptidil 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

5) 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.

Pemberian obat anti nyeri dikelompokkan menjadi 2 cara yaitu pemberian obat anti nyeri tunggal dan pemberian obat anti nyeri kombinasi. Pasien yang menerima terapi obat antinyeri tunggal adalah pasien yang menerima satu jenis obat, sedangkan pasien yang menerima terapi obat antinyeri kombinasi adalah pasien menerima lebih dari satu jenis obat (Ririn , 2018).

2.3 Tata Laksana Terapi Diabetes Melitus Dengan Neuropati

Nyeri neuropatik terjadi akibat disfungsi sistem saraf. Nyeri neuropatik bertanggung jawab pada 40% nyeri kronik dalam praktik sehari-hari dan memberikan dampak yang signifikan bagi penyandanganya berupa gangguan tidur, depresi, dan gangguan dalam aktivitas sosial. Penatalaksanaan yang lebih baik diharapkan mampu memperbaiki kualitas hidup penderitanya. Penatalaksanaan yang rasional adalah yang mempertimbangkan efektivitas, keamanan pengobatan, dan biaya pengobatan (Rizaldy, 2014).

Terapi yang diberikan kepada pasien berupa peningkatan pola hidup yang lebih baik dan terapi farmakologi, pola hidup yang lebih baik dapat dilakukan pada pasien diabetes melitus meliputi pengaturan pola makan (diet), pemantauan kadar gula darah, terapi obat, perawatan kaki, dan Latihan fisik (olah raga). Pengaturan pola makan bertujuan untuk mengontrol metabolik sehingga kadar gula darah dapat dipertahankan dengan normal. Pemantauan kadar gula darah bertujuan untuk mengetahui aktivitas yang dilakukan sudah efektif atau belum, latihan fisik bertujuan untuk meningkatkan kadar sensitivitas reseptor insulin sehingga dapat beraktivitas dengan baik. Aktivitas yang dilakukan oleh pasien Diabetes Melitus lebih mengutamakan pengontrolan gula darah dan pencegahan komplikasi (Reny, 2017).

Terapi farmakologi yang diberikan menurut *American Diabetes Asosiation* (2017), merekomendasikan penggunaan Gabapentin, pregabalin, duloxetine, amitriptilin, nortriptilin, desipramine, Venlafaxine, Trapentadol, Tramadol untuk manajemen neuropati diabetik.

a. Gabapentin

Gabapentin adalah obat yang digunakan sebagai anti epilepsi tapi sekarang juga direkomendasikan sebagai lini pertama pada nyeri neuropati, termasuk neuropati diabetik dan post herpetic neuralgia. Antikonvulsan gabapentin memiliki struktur yang analog dengan *Gamma Amino Butiric Acid* (GABA) dan berperan dalam meningkatkan konsentrasi serta kecepatan sintesis GABA pada otak (Zhulhajsyirah, 2018). Gabapentin memiliki mekanisme kerja secara struktural berhubungan dengan neurotransmitter GABA, namun tidak berpengaruh pada pengikatan uptake maupun degradasi GABA. Study in vitro telah menunjukkan gabapentin mengikat subunit saluran kalsium $\alpha_2\delta$ dengan afinitas tinggi namun efek pengikatan ini belum menjelaskan efek dari gabapentin (Neurontin, 2015).

Efek samping yang sering terjadi pada pasien yang menggunakan gabapentin adalah *dizziness*, *somnolence*, edema perifer, dan *ataxia*. Dosis awal penggunaan gabapentin 25 – 75 mg/hari bila belum terjadi perubahan yang signifikan maka dosis dinaikkan menjadi 300 - 600 mg/hari (ADA, 2017).

b. Pregabalin

Pregabalin (3-isobutil gamma) merupakan molekul sintetik baru yang merupakan analog *γ -aminobutyric acid* (GABA), suatu inhibitor neurotransmitter, seperti halnya gabapentin yang dapat berperan sebagai penghambat hipereksitabilitas. Pregabalin berperan pada subunit $\alpha_2\text{-}\delta$ presinaps dari *voltage-gated calcium channel* dengan afinitas pengikatan dan potensi 6

kali lebih kuat daripada gabapentin, peranan pregabalin terhadap subunit $\alpha 2\text{-}\delta$ memodulasi masuknya kalsium pada saraf terminal, dan menurunkan pelepasan beberapa neurotransmitter seperti glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin, dan substansi P sehingga implus nyeri bisa dihambat (Widyadharna I, 2015).

Dosis pregabalin 300 mg dan 600 mg/hari menghasilkan perbaikan skala nyeri yang dititiasi selama 6 hari. Perbaikan ditemukan sejak minggu pertama dan bertahan selama 5 minggu periode studi. Tidak ditemukan bukti dosis 600 mg lebih baik dibandingkan 300 mg, sebaliknya efek samping ditemukan tergantung dosis (Widyadharna I, 2015).

c. Duloxetine

Duloxetine adalah antidepresan dan *anxiolytik* golongan *selective serotonin and norepinephrine-reuptake inhibitor* (SNRI) yang digunakan untuk meredakan gangguan depresi, gangguan kecemasan, nyeri neuropati (pada pasien deasa ddiabetik dengan neuropati), fibromyalgia dan *stress urnary incontinense*. Mekanisme kerja duloxetine berperan sebagai penghambat reuptake norepinefrin dan serotonin selektif. Duloxetine menunjukkan kemanjuran pada dosis 60 dan 120 mg / hari menunjukkan efikasi dalam pengobatan nyeri yang terkait dengan *Distal Symmetric Polyneuropathy* (DSPN) dalam uji coba acak multisenter (ADA, 2017).

d. Amitripilin

Amitriptyline adalah antidepresan trisiklik ketiga. Tindakan utamanya adalah untuk meningkatkan aktivitas neuron serotonergik dan noradrenergik

dengan menghambat serotonin sentral dan reuptake noradrenalin di sinaps, Mekanismenya sebagai antidepresan diduga melalui peningkatan kadar serotonin sentral. Efek analgesik kurang dipahami dengan baik. Satu teori adalah bahwa serotonin dan noradrenalin terlibat dalam memblokir jalur nyeri sumsum tulang belakang (ADA, 2017).

Dosis awal yang diberikan 10 – 25 mg/hari. Tetapi dalam sebuah *review cochrane* baru-baru ini mempertanyakan kualitas bukti pada amitriptyline, mengingat ukuran sampel yang kecil di sebagian besar dan menyimpulkan bahwa pada kenyataannya tidak ada bukti yang jelas untuk keuntungan efektif untuk amitriptyline pada nyeri DSPN (ADA, 2017).

e. Desipramine

Desipramine adalah Antidepresan trisiklik (TCA) kedua, Mekanisme kerja nortriptyline sebagian besar didasarkan pada penghambatan reuptake NA. Penghambatan reuptake NA meningkatkan efek analgesik, terutama melalui dua mekanisme. Pertama, ia bekerja pada α Reseptor 2-adrenergik di tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Itu α Reseptor 2-adrenergik digabungkan ke protein G penghambat, yang pada gilirannya menghambat Ca gerbang tegangan presinaptik. $2+$ saluran yang menghambat pelepasan neurotransmitter rangsang dari serat aferen primer. Kedua, peningkatan NA bekerja pada lokus coeruleus dan meningkatkan fungsi system penghambatan noradrenergik yang terganggu. Aktivasi α Reseptor 2-adrenergik sangat efektif melawan allodynia dan hiperalgesia yang berhubungan dengan nyeri neuropatik (Khdour M, 2019).

f. Northypilin

Northypilin adalah Antidepresan trisiklik (TCA) kedua. Sama halnya dengan desipramine, northypilin juga memiliki Mekanisme kerja sebagian besar didasarkan pada penghambatan reuptake NA. Penghambatan reuptake NA meningkatkan efek analgesik, terutama melalui dua mekanisme. Pertama, ia bekerja pada α Reseptor 2-adrenergik di tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Itu α Reseptor 2-adrenergik digabungkan ke protein G penghambat, yang pada gilirannya menghambat Ca gerbang tegangan presinaptik. 2+ saluran yang menghambat pelepasan neurotransmitter rangsang dari serat aferen primer. Kedua, peningkatan NA bekerja pada lokus coeruleus dan meningkatkan fungsi system penghambatan noradrenergik yang terganggu. Aktivasi α Reseptor 2-adrenergik sangat efektif melawan allodynia dan hiperalgesia yang berhubungan dengan nyeri neuropatik (Khdour M, 2019).

Dosis awal yang diberikan kepada pasien sebesar 50-150 mg/ hari dan tergantung pada usia pasien (Ernawati, 2013).

g. Venlafaxine

Venlafaxine merupakan antidepresan dan *anxiolytik* golongan *selective serotonin and norepinephrine-reuptake inhibitor* (SNRI) yang digunakan untuk meredakan gangguan depresi, gangguan kecemasan, phobia, obesitas, gangguan vasomotor pada anita dengan kanker payudara dan postmenopausal (Effexor, 2014). Penghambat reuptake serotonin yang manjur Ia juga menghambat pengambilan kembali noradrenalin pada dosis sedang hingga tinggi. Studi

review mengungkapkan bahwa venlafaxine pada 150 - 225 mg / hari secara signifikan lebih efektif daripada plasebo, dengan pengurangan nyeri sebesar 50% (Maher R. Khmour, 2019). Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan venlafaxine adalah anoreksia, astenia, konstipasi, *dizziness*, mulut kering insomnia, gelisah, dan berkeringat. Venlafaxine membutuhkan 2 - 4 minggu untuk pengobatan yang efektif, dan ketika menghentikan pengobatan, pasien harus mengurangi dosis secara bertahap untuk mencegah risiko efek samping (Effexor, 2014).

h. Trapentadol

Trapentadol adalah analgesik opioid memiliki tiga reseptor klasik berupa μ - reseptor, δ - reseptor, dan κ - reseptor, yang semuanya memodulasi pengalaman nyeri. Reseptor μ - opioid memblokir pelepasan GABA dalam PAG yang bekerja pada reseptor asetilkolin nikotinik dan muskarinik di dalam sumsum tulang belakang, yang berkontribusi secara signifikan terhadap efek analgesik. Trapentadol tidak bergantung pada enzim untuk menyediakan metabolit aktif karena obat induknya yang memberikan efek analgesik (Schembri E, 2018).

i. Tramadol

Tramadol adalah analgesik sintetik yang bekerja secara sentral. Tramadol digunakan sebagai pereda nyeri sedang hingga berat (nyeri pasca operasi, nyeri kanker) pada pasien dewasa yang memerlukan terapi nyeri “*around the clock*” untuk waktu yang Panjang. Mekanisme kerja tramadol adalah pengikatan senyawa

aktivitas agonis reseptor opioid dan penghambatan norepinefrin dan reuptake serotonin, Tramadol akan dimetabolisme oleh jalur CYP2D6 yang sangat polimorfik untuk menghasilkan O-dimetil tramadol, yang memiliki afinitas enam kali lebih tinggi untuk μ - reseptor opioid dibandingkan dengan obat induk (Schembri E, 2018).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan tramadol adalah *dizziness*, *nausea*, konstipasi, nyeri kepala, dan *somnolence*, tramadol adalah agen yang efektif dalam pengobatan neuropati perifer diabetik yang menyakitkan. Bahwa dosis 50 mg/hari lebih signifikan dalam mengurangi nyeri DPN dan menemukan dosis tramadol efektif pada 210 mg/hari (ADA, 2017). Kebanyakan pedoman internasional menganggap tramadol sebagai terapi lini kedua, diperuntukkan bagi mereka yang tidak merespons atau mengalami gejala putus obat dari terapi lini pertama dikarenakan profil keamanan dan potensi penyalahgunaannya (Khdour M, 2019).

2.4 Profil Rumah Sakit

Rumah Sakit Umum Asy Syifa Sambi merupakan rumah sakit umum yang berada di Sambi Kota Boyolali. Rumah sakit umum Asy Syifa Sambi dirintis pertama kali pada tahun 1983 oleh ibu bidan Hj. Mukirah. Pada saat itu pelayanan yang sudah dilaksanakan adalah pelayanan persalinan, Kesehatan Ibu dan Anak (KIA), keluarga berencana (KB) dan imunisasi. Pada awalnya praktek bidan swasta tersebut hanya memiliki fasilitas satu ruang persalinan dengan dua bed sampai kemudian dapat

berkembang dengan memiliki ruang dengan kapasitas enam bed dan terus menambah fasilitas kesehatan sesuai dengan aturan yang berlaku.

Seiring dengan perjalanan waktu dan dengan ijin Allah SWT praktek bidan swasta tersebut dikembangkan menjadi sebuah rumah bersalin dengan nama Rumah Bersalin Asy Syifa pada tanggal 1 Maret 2004. Dengan fasilitas pelayanan meliputi persalinan bidan, persalinan Dokter Spesialis Kebidanan dan Kandungan (Obsgyn), Keluarga Berencana (KB), Kesehatan Ibu dan Anak (KIA), Imunisasi, Pelayanan poliklinik Obsgyn dan Anak.

Sampai dimulailah pembangun RSU Asy Syifa Sambi pada tahun 2007. Pembangunan dilakukan secara bertahap, disesuaikan dengan keuangan yang dimiliki oleh Yayasan Kartika Husada. Pertengahan juni 2008 dimulailah penyusunan perijinan pendirian rumah sakit. Pada awalnya pendirian rumah sakit itu direncanakan berbentuk Rumah Sakit Ibu dan Anak (RSIA), akan tetapi mengingat berbagai pertimbangan dan masukan dari berbagai pihak akhirnya untuk mendirikan Rumah Sakit Umum.

Pada Januari 2009, dimulailah uji coba operasional rumah sakit umum Asy Syifa Sambi Boyolali dengan berbekal ijin prinsip yang dikeluarkan surat ijin Operasional sementara dari pemerintah provinsi Jawa Tengah melalui Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, dengan Surat Keputusan Gubernur Jawa Tengah Tengah No. 503/3406/2009/5.2.

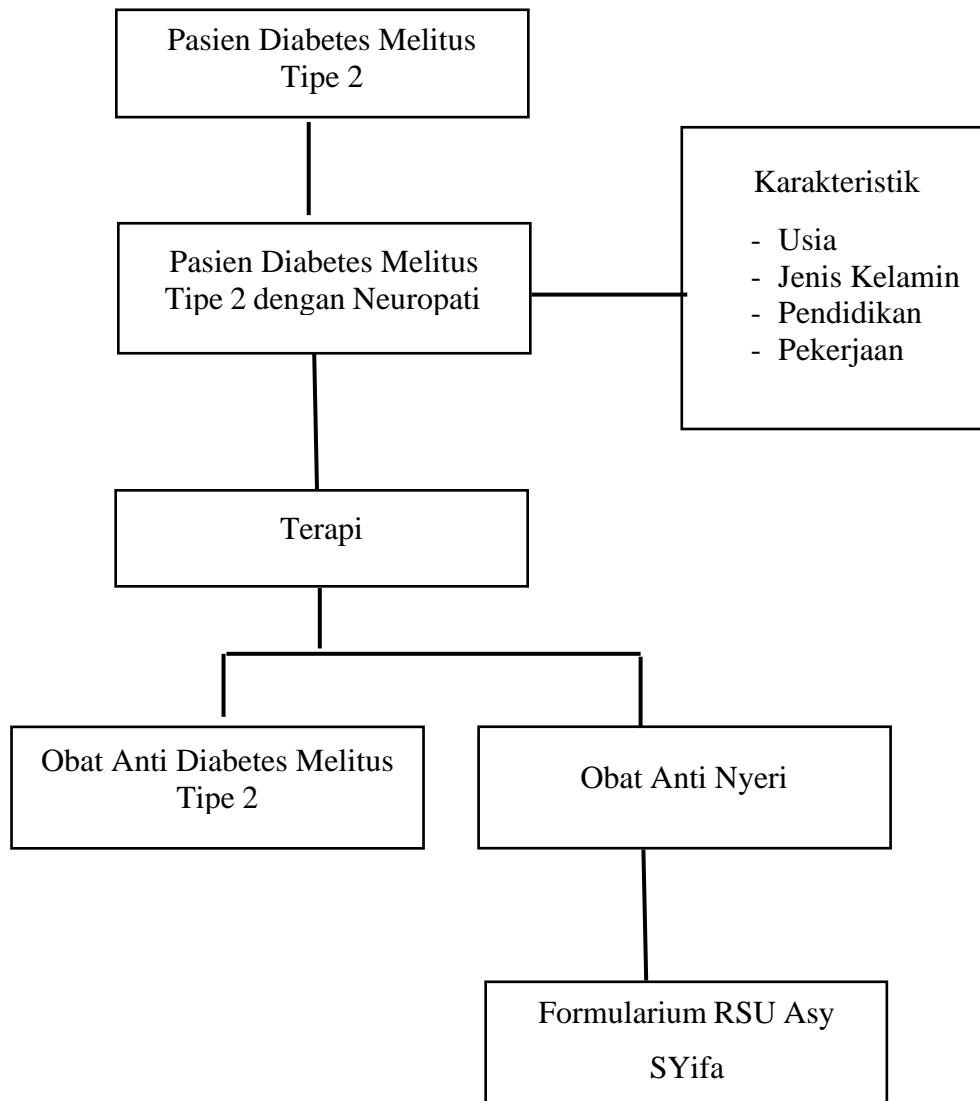
2.5 Landasan Teori

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh kadar glukosa yang menumpuk dalam darah sehingga gagal masuk ke dalam sel. Kegagalan tersebut terjadi karena hormon insulin yang jumlahnya kurang atau cacat fungsi, dalam metabolisme tubuh hormon insulin bertanggung jawab dalam mengatur kadar glukosa darah. Hormon ini diproduksi dalam pankreas kemudian dikeluarkan untuk digunakan sebagai sumber energi. Apabila di dalam tubuh kekurangan hormone insulin maka dapat menyebabkan hiperglikemia (Lathifah, 2019) Menurut Infodatin terdapat dua kategori utama diabetes melitus yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan kurangnya produksi insulin. Sedangkan diabetes melitus tipe 2 disebabkan dari penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh dan merupakan (90%) dari seluruh diabetes melitus (Kemenkes RI, 2013).

Diabetik neuropati adalah kerusakan saraf yang terjadi pada penderita diabetes melitus, kerusakan tersebut disebabkan adanya kelemahan dan kerusakan dinding pembuluh darah kapiler yang memberi nutrisi ke saraf (Dewi dan Dwi, 2018). Kerusakan saraf otonom menyebabkan perubahan tekstur dan turgor kulit yang menyebabkan kulit menjadi kering, pecah-pecah dan kapalan. Gejala akibat kerusakan saraf motorik berupa kelemahan otot, atropi dan akhirnya terjadi deformitas. Gejala dari kerusakan saraf sensorik dibedakan menjadi dua yaitu nyeri hebat dan tanpa nyeri. Rasa kebas merupakan gejala yang paling lazim dan biasanya muncul lebih dini pada penderita diabetik neuropati (Putri dkk, 2020).

Menurut *American Diabetes Association (ADA)* 2017, merekomendasikan penggunaan Gabapentin, pregabalin, duloxetine, amitriptilin, nortriptilin, desipramine, Venlafaxine, Oxycodone, Tramadol untuk manajemen neuropati diabetic. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Thomas (2013) pengendalian nyeri untuk pasien penderita diabetes melitus dengan neuropati diberikan pemberian obat-obatan anti nyeri seperti antikonvulsan analgesik non opiat, adjuvant, opiat dan NSAID. Rumah sakit Asy Syifa merupakan rumah sakit tipe D yang didukung beberapa dokter. Pada penelitian kali ini penulis ingin melakukan penelitian tentang profil penggunaan obat anti nyeri pasien diabetes dengan neuropati perifer pada pasien rawat jalan di RSUD Asy Syifa Sambu, ditinjau dari aspek tepat indikasi ,tepat pasien,tepat obat dan tepat dosis.

2.6 Kerangka konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

2.7 Keterangan Empiris

Berdasarkan Landasan teori yang telah diuraikan, maka keterangan empirik pada penelitian ini adalah didapatkannya data profil penggunaan obat anti nyeri pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan neuropati di Instalasi Rawat Jalan RSUD Syifa Sambi.