

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Mellitus**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah (Purwakanthi *et al.*, 2020).

DM terjadi ketika karbohidrat, protein, dan metabolisme lemak terganggu akibat resistensi insulin, hal itu dikategorikan ke dalam DM tipe 2, sedangkan jika terjadi defisiensi insulin, maka hal tersebut dikategorikan DM tipe 1, hal tersebut karena tidak dapat digunakannya glukosa sebagai energi dan juga tidak bisa berakumulasi di dalam darah, kemudian mengarah kepada hyperglycemia dan juga mengakibatkan terjadinya 1 glikosuria (Hidayah N dan Nisak R, 2019).

##### **2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2020, terdapat beberapa klasifikasi DM, termasuk DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain (Alkhour, 2020). Namun, yang paling umum di antara jenis DM tersebut adalah DM tipe 1 dan DM tipe 2.

a. DM tipe 1 (*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)

DM tipe 1 disebabkan oleh autoimun reaksi di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta penghasil insulin dari pankreas. Akibatnya, tubuh memproduksi sangat sedikit atau tidak ada insulin. Penyebab dari proses destruktif ini tidak sepenuhnya dipahami tetapi penjelasan yang mungkin adalah kombinasi dari kerentanan genetik (disebabkan oleh sejumlah besar gen) dan pemicu lingkungan, seperti infeksi virus, memulai reaksi autoimun. DM tipe 1 merupakan proses autoimun atau idiopatik dapat menyerang orang semua golongan umur, namun lebih sering terjadi pada anak-anak. Penderita DM tipe 1 membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol glukosa darahnya (IDF, 2021).

b. DM tipe 2 (*Non-Insulin-Dependent-Diabetes Mellitus*)

Pada diabetes tipe 2, hiperglikemia pada awalnya disebabkan oleh ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk merespons insulin secara optimal, kondisi ini dikenal sebagai 'resistensi insulin'. Selama fase resistensi insulin, hormon ini tidak bekerja dengan efektif dan, pada akhirnya, menyebabkan peningkatan produksi insulin. Seiring berjalannya waktu, produksi insulin yang tidak mencukupi dapat terjadi karena sel beta pankreas mengalami kegagalan dalam memenuhi kebutuhan tubuh. Diabetes tipe 2 biasanya lebih sering terjadi pada orang dewasa di

atas usia 40 tahun, namun saat ini semakin banyak terjadi pada anak-anak dan orang dewasa muda. Hal ini disebabkan oleh peningkatan tingkat obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang tidak sehat (IDF, 2021).

c. DM Gestational

DM Gestasional adalah salah satu jenis diabetes yang terjadi pada ibu selama kehamilan. Menurut definisi dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013, DM Gestasional didefinisikan sebagai tingkat apapun intoleransi glukosa yang muncul atau diakui pertama kali selama masa kehamilan. Kehamilan itu sendiri merupakan situasi yang memberikan tekanan pada metabolisme karbohidrat ibu. Selama kehamilan, terjadi peningkatan produksi hormon-hormon yang memiliki efek antagonis terhadap insulin, termasuk progesteron, estrogen, human placenta lactogen, dan kortisol. Peningkatan hormon-hormon tersebut mengakibatkan resistensi terhadap insulin dan peningkatan kadar glukosa dalam darah (Rahmawati *et al.*, 2016)

d. DM Tipe lain

Menurut laporan terbaru dari WHO mengenai klasifikasi DM mencantumkan beberapa spesifik lainnya dalam DM tipe lain, diantaranya :

- 1) Diabetes yang disebabkan oleh penyakit eksokrin pankreas, seperti pankreatitis, trauma, infeksi, kanker pankreas, dan pankreatektomi.
- 2) Diabetes yang disebabkan oleh obat dan bahan kimia dari obat yang mengganggu sekresi insulin atau kerja insulin.
- 3) Diabetes terkait infeksi yang disebabkan oleh infeksi virus yang berhubungan dengan penghancuran sel beta.
- 4) Diabetes disebabkan oleh kelainan endokrin yang menyebabkan kelebihan sekresi hormon yang berlawanan dengan insulin.
- 5) Bentuk spesifik yang tidak umum dari diabetes yang diperantarai kekebalan tubuh (misalnya gangguan imunologi selain penyebab penyakitnya Diabetes disebabkan oleh kelainan endokrin yang menyebabkan kelebihan sekresi hormon yang berlawanan dengan insulin. diabetes tipe 1).
- 6) Sindrom genetik lain yang kadang berhubungan dengan diabetes (yaitu sindrom Prader-Willi, sindrom Down, ataksia Friedreich) (IDF, 2021).

### **2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus Tipe II**

Menurut Perkeni (2019) mengenai pengelolaan dan pencegahan DM tipe 2 pada dewasa di Indonesia, etiologi DM bervariasi, dan berawal dari dominasi resistensi insulin disertai oleh kekurangan

sekresi insulin yang relatif, hingga dominasi dengan efek sekresi insulin yang disertai dengan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah suatu keadaan di mana terjadi gangguan dalam respons metabolik terhadap kerja insulin, yang mengakibatkan diperlukannya jumlah insulin yang lebih banyak dari yang normal untuk menjaga kadar glukosa darah dalam rentang normal (euglikemi), terutama pada tingkat tertentu. Resistensi insulin dapat muncul akibat gangguan pada tiga tahap utama, yaitu pre-reseptor, reseptor, dan post-reseptor :

- a. Gangguan pre-reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin itu sendiri.
- b. Gangguan reseptor terjadi karena jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun terhadap insulin.
- c. Gangguan post-reseptor muncul akibat gangguan dalam proses fosforilasi dan transduksi sinyal di dalam sel otot.

Daerah utama di mana resistensi insulin terjadi adalah pada post-reseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan pada tahap post-reseptor ini menyebabkan kompensasi dengan peningkatan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, yang pada akhirnya mengakibatkan hiperinsulinemia, baik dalam keadaan puasa maupun setelah makan (postprandial) (Merentek, 2006).

#### 2.1.4 Faktor Resiko

Faktor resiko DM tipe 2 secara garis besar terbagi menjadi dua diantaranya faktor resiko yang tidak dapat diubah dan faktor resiko yang dapat diubah (Nuraisyah, 2018).

##### a. Faktor resiko yang tidak dapat diubah

###### 1) Riwayat keluarga dengan DM

Peran genetik riwayat keluarga dapat meningkatkan risiko kejadian DM. Apabila keluarga ada yang menderita DM maka akan lebih beresiko mengalami DM. Hal ini dibuktikan dengan penentu genetik diabetes ada kaitannya dengan kompleks antigen leukosit yang spesifik (Nuraisyah, 2018).

###### 2) Umur

Umur meningkatkan risiko mengalami diabetes. Tjekyan (2014) mengatakan bahwa pada negara berkembang usia yang berisiko adalah usia di atas 45 tahun dan pada negara maju penduduk yang berisiko adalah usia 65 tahun ke atas (Nuraisyah, 2018).

##### b. Faktor resiko yang dapat diubah

###### 1) Obesitas

Obesitas ialah penumpukan lemak dalam tubuh yang sangat tinggi. Kalori yang masuk ke tubuh lebih tinggi dibandingkan aktivitas fisik yang dilakukan untuk



membakarnya sehingga lemak menumpuk dan meningkatkan risiko DM tipe 2. Kriteria Obesitas yakni  $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$  atau ukuran lingkar perut  $\geq 80 \text{ cm}$  bagi wanita serta  $\geq 90 \text{ cm}$  bagi pria (Nuraisyah, 2018).

#### 2) Kurang aktivitas fisik

Kurangnya aktivitas fisik yang dapat membakar kalori menaikkan risiko DM Tipe 2. Lapisan masyarakat berpenghasilan tinggi umumnya jarang melakukan aktivitas fisik. Strategi terbaik untuk mencegah DMT2 ialah dengan mengendalikan berat badan serta menjalankan aktivitas fisik minimal 30 menit perhari (Nuraisyah, 2018).

#### 3) Hipertensi

Menurut studi penelitian dari setyaningrum (2015) ditemukan bahwa riwayat hipertensi memiliki ikatan erat dengan kasus DM Tipe II. Risikonya menjadi 2,629 kali lebih tinggi dibanding bukan pengidap hipertensi (Nuraisyah, 2018).

#### 4) Dislipidemia

Dislipidemia ialah keadaan kadar lemak darah meningkat. Hal ini dapat berisiko menyebabkan DM tipe 2. Dislipidemia tidak menimbulkan gejala sehingga harus melaksanakan pemeriksaan darah atau check up sehingga

dapat mendeteksi dini dislipidemia. Dislipidemia sering mengiringi DM, baik dislipidemia primer (akibat kelainan genetik) maupun dislipidemia sekunder (akibat DM, karena resistensi maupun defisiensi insulin). Toksisitas lipid memicu proses aterogenesis menjadi lebih progresif. Lipoprotein akan mengalami pergantian akibat perubahan metabolik pada DM seperti proses glikasi beserta oksidasi. Hal ini dapat menyebabkan risiko resistensi insulin semakin tinggi sehingga menjadi DM tipe 2 (Nuraisyah, 2018).

5) Kebiasaan merokok

Merokok adalah faktor risiko yang paling sering ditemui dalam berbagai penyakit termasuk DM Tipe 2. Penelitian mengemukakan bahwa sensitivitas insulin dapat turun oleh nikotin dan bahan kimia berbahaya lain di dalam rokok. Nikotin dapat meningkatkan kadar hormon katekolamin dalam tubuh, antara lain adrenalin dan noradrenalin. Naiknya tekanan darah, denyut jantung, glukosa darah, dan pernapasan merupakan efek yang ditimbulkan dari pelepasan adrenalin tersebut (Nuraisyah, 2018).

6) Pengelolssn stres



Ketika penderita DM tipe 2 mengalami stres mental, gula darah penderita akan meningkat. Adrenalin dan kortisol adalah hormon yang akan muncul ketika stress. Hormon tersebut berfungsi meningkatkan gula darah untuk meningkatkan energi dalam tubuh (Nuraisyah, 2018).

### **2.1.5 Patogenesis**

DM merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Kekurangan insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu :

- a. Rusaknya sel-sel B pankreas karena pengaruh dari luar seperti virus, zat kimia, dll.
  - b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
  - c. Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer
- (Fatimah R, 2015)

### **2.1.6 Patofisiologi**

Dalam patofisiologi Diabetes Mellitus tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan penting yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel B pankreas. DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, melainkan karena sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu dalam merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai “Resistensi Insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari

obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 2. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah R, 2015).

Pada awal DM tipe 2, sel B menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik maka selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel B pankreas. Kerusakan sel-sel B pankreas akan terjadi secara progresif sering kali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi (Fatimah R, 2015).

### **2.1.7 Manifestasi Klinis**

Berbagai gejala dapat ditemukan pada penderita DM. Kecurigaan adanya DM dapat muncul melalui berbagai keluhan, seperti yang disebutkan oleh Perkeni (2021) :

- a. Gejala klasik DM berupa : Poliurea, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
  - 1) Poliuria (banyak kencing) merupakan salah satu gejala awal diabetes. Hal ini terjadi ketika kadar glukosa melebihi

ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.

2) Polidipsia (banyak minum) disebabkan tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh karena tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin.

3) Polifagia (banyak makan) disebabkan rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan ATP, akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak lagi dalam waktu yang relative lebih singkat dari orang normal

b. Gejala lain seperti Kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg (Fatimah R, 2015).

### 2.1.8 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler menggunakan glukometer. Penting untuk dicatat bahwa diagnosis DM tidak dapat ditegakkan berdasarkan kehadiran glukosuria (kadar glukosa dalam urin), karena glukosuria dapat terjadi dalam berbagai kondisi selain diabetes (Kemenkes RI, 2020). Kriteria diagnosis DM sebagai berikut :

a. Glukosa Puasa (*Fasting Blood Glucose*, FBG)

Diagnosis DM dapat ditegakkan jika kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL. Pemeriksaan dilakukan setelah puasa selama minimal 8 jam (Kemenkes RI, 2020).

b. Glukosa 2 Jam Setelah Beban (*2-Hour Postprandial Glucose*)

Diagnosis DM dapat ditegakkan jika kadar glukosa darah 2 jam setelah makan (postprandial)  $\geq 200$  mg/dL. Pemeriksaan ini dilakukan 2 jam setelah mengonsumsi makanan atau minuman yang mengandung glukosa (Kemenkes RI, 2020).

c. Glukosa Sewaktu (*Random Blood Glucose*)

Diagnosis DM dapat ditegakkan jika kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dan disertai gejala klasik DM seperti poliuria (sering buang air kecil), polidipsi (haus berlebihan), dan

penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan (Kemenkes RI, 2020).

d. Pemeriksaan HbA1C

Hasil pemeriksaan HbA1c sebesar  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode *high-performance liquid chromatography* (HPLC) yang telah distandardisasi oleh National *Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) mengindikasikan bahwa kadar HbA1c dalam darah berada pada tingkat yang tinggi. HbA1c adalah parameter penting yang mencerminkan kontrol gula darah jangka panjang pada penderita diabetes. Kriteria diagnostik yang umum digunakan untuk DM adalah HbA1c  $\geq 6,5\%$ , hal ini menunjukkan bahwa kadar rata-rata glukosa darah selama 2 hingga 3 bulan terakhir telah mencapai tingkat yang lebih tinggi dari batas normal. Kadar HbA1c yang tinggi adalah indikator kurangnya kontrol gula darah dan peningkatan risiko komplikasi diabetes jangka panjang (Lestari *et al.*, 2022).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau DM dapat digolongkan ke dalam kelompok prediabetes. Prediabetes menggambarkan kegagalan kompensasi sel beta pankreas pada keadaan resistensi insulin. Pemeriksaan yang dilakukan untuk mendiagnosis prediabetes adalah glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam setelah TTGO. Kriteria untuk diagnosis prediabetes adalah bila glukosa darah

puasa 100-125 mg/dL, atau glukosa darah 2 jam setelah TTGO 140-200 mg/dL, atau HbA1c 5,7-6,4%. Prediabetes dapat dibedakan menjadi glukosa puasa terganggu (GPT), toleransi glukosa terganggu (TGT) dan campuran keduanya. Glukosa puasa terganggu (GPT) bila hasil pemeriksaan glukosa puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa 2 jam < 140 mg/dL. Toleransi glukosa terganggu (TGT) bila hasil pemeriksaan glukosa 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/Dl (Kemenkes RI, 2020).

Cara pelaksanaan TIGO :

1. Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan (dengan karbohidrat yang cukup) dan melakukan kegiatan fisis seperti kebiasaan sehari-hari).
2. Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan. Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan.
3. Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit.
4. Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.



5. Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah dua jam sesudah beban glukosa. Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok (Kemenkes RI, 2020)

### 2.1.9 Komplikasi Diabetes Mellitus

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Menurut Perkenni (2021) komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu :

#### a. Komplikasi Akut

- 1) Hipoglikemia, adalah kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal ( $< 50$  mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali per minggu, Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.

- 2) Hiperglikemia, adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, *Koma Hiperosmoler Non Ketotik* (KHNK) dan kemolako asidosis.

#### b. Komplikasi Kronik

- 1) Komplikasi makrovaskuler, komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita DM adalah

trombosit otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

- 2) Komplikasi mikrovaskuler, komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

#### **2.1.10 Penatalaksanaan dan Pengobatan**

Tujuan dari penatalaksanaan pengobatan DM secara umum, seperti yang dijelaskan oleh Perkeni (2021), adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Tujuan penatalaksanaan mencakup tiga aspek utama:

- a. Tujuan Jangka Pendek
  - 1) Menghilangkan keluhan dan tanda-tanda DM, sehingga pasien merasa lebih nyaman.
  - 2) Mencapai target pengendalian glukosa darah yang sesuai dengan rekomendasi medis. Ini melibatkan menjaga kadar glukosa darah dalam rentang normal (euglikemi) sesuai dengan target yang ditentukan (Perkeni, 2021).

- b. Tujuan Jangka Panjang

Mencegah atau memperlambat progresivitas penyulit mikroangiopati (komplikasi yang memengaruhi pembuluh darah kecil) dan makroangiopati (komplikasi yang memengaruhi pembuluh darah besar). Penyulit mikroangiopati melibatkan

kerusakan pada mata, ginjal, dan saraf, sementara penyulit makroangiopati melibatkan penyakit jantung, stroke, dan penyakit vaskular perifer (Perkeni, 2021).

c. Tujuan Akhir

Mengurangi morbiditas (tingkat penyakit) dan mortalitas (tingkat kematian) yang disebabkan oleh DM. Tujuan akhir adalah mencegah komplikasi serius dan meningkatkan harapan hidup pasien diabetes (Perkeni, 2021).

Penatalaksanaan diabetes melibatkan berbagai aspek, termasuk perubahan gaya hidup, diet yang sehat, aktivitas fisik teratur, pengawasan glukosa darah, dan penggunaan obat-obatan atau insulin sesuai kebutuhan. Hal ini penting untuk mencapai tujuan-tujuan tersebut dan untuk mengendalikan diabetes dengan baik (Perkeni, 2021).

Menurut Fatimah R (2015) pengobatan DM tipe 2 adalah sebagai berikut :

a. Terapi Tanpa Obat

1) Diet

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya

keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin. Standar yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat 60-70%, lemak 20-25% dan protein 10-15%. Untuk menentukan status gizi, dihitung dengan BMI (Body Mass Indeks). Indeks Massa Tubuh (IMT) atau Body Mass Index (BMI) merupakan alat atau cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya yang berkaitan dengan kekurangan dan kelebihan berat badan (Bhatt *et al.*, 2016).

### 2) *Exercise* (latihan fisik/olahraga)

Penderita Diabetes dianjurkan latihan secara rutin (3-4 kali dalam seminggu) selama kurang lebih 30 menit, yang sifatnya sesuai dengan Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance (CRIPE). Training sesuai dengan kemampuan pasien. Sebagai contoh adalah olah raga ringan jalan kaki biasa selama 30 menit. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan (Bhatt *et al.*, 2016).

### 3) Pendidikan Kesehatan

Pendidikan kesehatan sangat penting dalam pengelolaan Diabetes. Pendidikan kesehatan pencegahan

primer harus diberikan kepada kelompok masyarakat resiko tinggi. Pendidikan kesehatan sekunder diberikan kepada kelompok pasien DM. Sedangkan pendidikan kesehatan untuk pencegahan tersier diberikan kepada pasien yang sudah mengidap DM dengan penyulit menahun (Bhatt *et al.*, 2016).

b. Terapi menggunakan obat

Jika pasien telah melakukan pengaturan makan dan latihan fisik tetapi tidak berhasil mengendalikan kadar gula darah maka dipertimbangkan pemakaian obat hipoglikemik. Obat-obat DM sebagai berikut :

1) Antidiabetik Oral

Obat-obat Antidiabetik Oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM tipe II. DM tipe II ringan sampai sedang yang gagal dikendalikan dengan pengaturan asupan energi dan karbohidrat serta olah raga. Obat golongan ini ditambahkan bila setelah 4-8 minggu upaya diet dan olah raga dilakukan, kadar gula darah tetap di atas 200 mg% dan HbA1c di atas 8%. Jadi obat ini bukan menggantikan upaya diet, melainkan membantunya. Pemilihan obat antidiabetik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Pemilihan terapi menggunakan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan satu jenis obat atau kombinasi.

Pemilihan dan penentuan regimen antidiabetik oral yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit DM serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada. Dalam hal ini obat hipoglikemik oral adalah termasuk golongan sulfonilurea, biguanid, inhibitor  $\alpha$ -glukosidase dan insulin sensitizing (Fatimah R, 2015).

Menurut Perkeni (2021), Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan yaitu :

- a) Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida.
- b) Sesiester insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolinidion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara efektif.
- c) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia *post-prandial*.



### 1) Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea (SU) merupakan obat golongan insulin sekretagog yang bekerja memacu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Mekanisme kerja SU adalah menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin, dengan cara mengikat reseptor SU (SUR), yang merupakan subunit kanal kalium yang tergantung pada ATP (potassium ATP dependent (KATP) dan terdapat di membran sel beta pankreas. Ikatan antara SU dengan SUR akan mengakibatkan kanal kalium tertutup dan kanal kalsium terbuka sehingga memfasilitasi influks  $Ca^{2+}$  ke dalam sel. Hal ini akan mengakibatkan sel beta pankreas mengalami depolarisasi dan memicu eksositosis insulin. Golongan SU merupakan obat antidiabetik yang paling efektif dalam menurunkan glukosa darah, namun keefektifan obat ini akan berkurang bila fungsi sel beta pankreas sudah menurun. Penurunan HbA1c pada pemberian SU juga cukup efektif, yaitu sekitar 0,4-1,2%. Sulfonilurea dapat dikombinasikan dengan obat antidiabetik oral lainnya ataupun insulin. Pemberian SU sebagai obat lini pertama bahkan

perlu dipertimbangkan pada pasien DM tipe 2 yang tidak mengalami kelebihan berat badan (overweight) dan ada riwayat keluarga juga menderita DM tipe 2. Golongan sulfonilurea juga memiliki risiko hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Obat ini harus diberikan 30 menit sebelum makan, karena bekerja pada sekresi insulin fase pertama. Pasien DM memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi untuk mengalami gangguan kardiovaskular dan serebrovaskular. Obat SU generasi modern seperti glimepiride, gliclazide dan glibenclamide, selain dapat mengurangi risiko gangguan vaskular, juga dapat melindungi jantung setelah serangan infark miokard melalui mekanisme ischaemic cardiac preconditioning. Keadaan prekondisi iskemik (ischemic preconditioning (IP)) merupakan mekanisme kardioprotektif endogen yang melindungi jantung dari kerusakan yang mematikan bila terjadi iskemia atau infark (Kemenkes RI, 2020)

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia

dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal). Contoh obat dalam golongan ini adalah glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide (Perkeni, 2021)

## 2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun 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) (Perkeni, 2021). Metabolisme utama glinid terjadi di dalam hati dengan enzim CYP 3YP3A4 dan enzim CYP2C9. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Efikasi penurunan HbA1c dapat mencapai 0.5-1%, dan mampu menurunkan glukosa darah puasa maupun prandial. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara

cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat dihentikan bila LFG kurang dari 30 ml/menit. (Kemenkes RI, 2020).

### 3) Golongan Biguanid

Golongan Biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan glukosa di jaringan perifer. Satu-satunya senyawa biguanida yang masih sering dipakai sebagai obat hipoglikemik oral saat ini adalah metformin. (Isnani *et al.*, 2021). 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. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30-60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG <30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular,

sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain (Perkeni, 2021).

#### 4) Tiazolinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati.

Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer.

Tiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV).

Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone (Perkeni, 2021).

#### 5) Penghambat $\alpha$ -Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada

keadaan LFG S 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome* (IBS). Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya dapat diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose (Perkeni, 2021).

6) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase IV*).

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 posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran brush border ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dalam



bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin (Perkeni, 2021).

7) Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

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. Pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan menggunakan obat ini bila LFG kurang dari 45 ml/menit karena dapat menyebabkan penyakit ketoasidosis (Perkeni, 2021).

2) Obat Antidiabetes Suntik

a) Insulin

Insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul 5808 pada manusia. Insulin mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai yang dihubungkan dengan jembatan disulfide, terdapat perbedaan asam amino kedua rantai tersebut. Untuk pasien yang tidak terkontrol dengan diet atau pemberian hipoglikemik oral, kombinasi insulin dan obat-obat lain bisa sangat efektif. Insulin dijadikan pilihan sementara, misalnya selama kehamilan. Namun pada pasien DM tipe II yang memburuk, penggantian insulin total menjadi kebutuhan. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein dan lemak. Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif, menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa (Bhatt *et al.*, 2016).

b) Penggunaan GLP-1 RA pada Diabetes

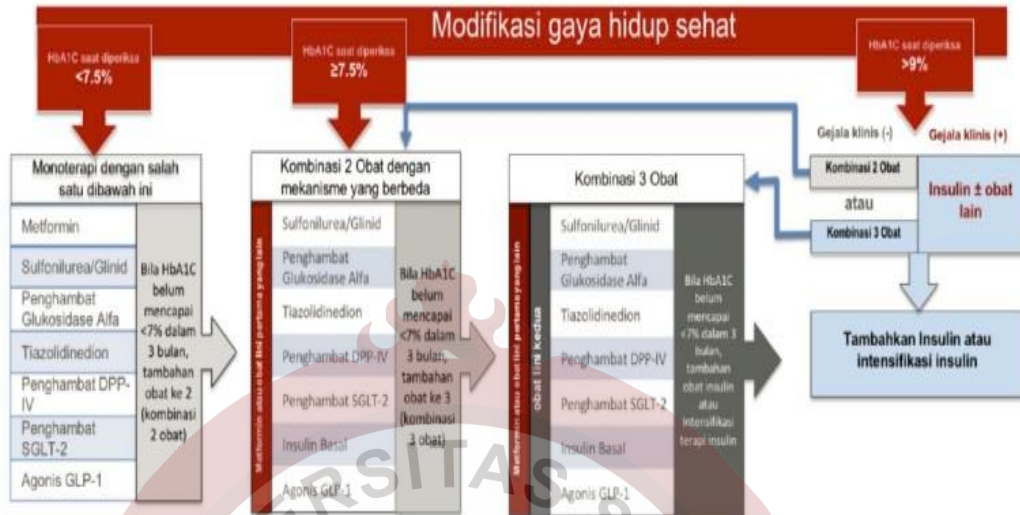
GLP-1 RA adalah obat yang disuntikkan secara subkutan untuk menurunkan kadar glukosa darah, dengan cara meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah.

Berdasarkan cara kerjanya golongan obat ini dibagi menjadi 2 yakni kerja pendek dan kerja panjang. GLP-1 RA kerja pendek memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam yang diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari, contohnya adalah exenatide, sedangkan GLP-1 RA 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 (Perkeni, 2021).

### 3) Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi obat antidiabetes oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antidiabetes dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dan insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, maka dapat diberikan kombinasi tiga obat oral (Perkeni, 2021).

Sasaran Kendali Glukosa Darah : HbA1C < 7 % (individualisasi)



**Gambar 2. 1** Algoritma pengobatan DM

## 2.2 Rumah Sakit

### 2.2.1 Definisi Rumah Sakit

Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat. Pelayanan kesehatan paripurna tersebut meliputi promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif (Kemenkes RI, 2020).

### 2.2.2 Tugas dan Fungsi Rumah Sakit

Rumah Sakit bertujuan menghasilkan layanan kesehatan yang sepenuhnya memenuhi kebutuhan dan harapan pasien dari berbagai segi yang melibatkan aspek mutu, baik yang bersifat medis maupun non-medis, jenis pelayanan, prosedur pelayanan, harga, dan informasi yang diperlukan pasien (Supriyanto, 2010).

Pasal 4 Undang-Undang No 44 tahun 2009 tentang Rumah Sakit menjelaskan bahwa rumah sakit memiliki tugas utama untuk memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara menyeluruh. Dalam menjalankan tugas tersebut, rumah sakit memiliki beberapa fungsi, antara lain:

- a. Menyelenggarakan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit.
- b. Melakukan pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan tingkat kedua dan ketiga sesuai dengan kebutuhan medis.
- c. Menyelenggarakan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia untuk meningkatkan kemampuan dalam memberikan pelayanan kesehatan.
- d. Menjalankan kegiatan penelitian dan pengembangan, serta menilai teknologi di bidang kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan.

### **2.2.3 Jenis dan Klasifikasi Rumah Sakit**

Secara umum, terdapat lima jenis Rumah Sakit di Indonesia, yakni Rumah Sakit Umum, Rumah Sakit Khusus atau Spesialis, Rumah Sakit Pendidikan dan Penelitian, Rumah Sakit Lembaga atau Perusahaan, dan Klinik (Haliman, 2012).

a. Rumah Sakit Umum

Rumah Sakit Umum melayani segala jenis penyakit umum, memiliki institusi perawatan darurat yang siaga selama 24 jam (Ruang gawat darurat). Untuk memberikan pertolongan pertama dan dapat mengatasi bahaya dalam waktu yang secepat-cepatnya. Rumah sakit umum juga terdapat layanan rawat inap, dan perawatan intensif, fasilitas bedah, laboratorium, ruang bersalin dan sarana-prasarana lain.

b. Rumah Sakit Khusus atau Spesialis

Rumah Sakit Khusus atau Spesialis yaitu rumah sakit yang hanya melakukan perawatan kesehatan untuk bidang-bidang tertentu. Misalnya, Rumah Sakit untuk trauma (*trauma center*), Rumah Sakit untuk Ibu dan Anak, Rumah Sakit Manula, Rumah Sakit Kanker, Rumah Sakit Jantung, Rumah Sakit Gigi dan Mulut, Rumah Sakit Mata, Rumah Sakit Jiwa.

c. Rumah Sakit Pendidikan dan Penelitian, dan lain-lain;

Rumah Sakit ini berupa Rumah Sakit Umum yang terkait dengan pendidikan dan penelitian di Fakultas Kedokteran pada suatu Universitas atau Lembaga Pendidikan Tinggi.

d. Rumah Sakit Lembaga atau Perusahaan

Rumah Sakit ini adalah Rumah Sakit yang didirikan oleh suatu lembaga atau perusahaan untuk melayani pasien-pasien yang merupakan anggota lembaga tersebut.



e. Klinik

Klinik merupakan tempat pelayanan kesehatan yang hampir mirip dengan Rumah Sakit, namun fasilitas medisnya lebih terfokus.

Menurut ketentuan pasal 16 Permenkes No. 3 Tahun 2020 tentang Klasifikasi dan Perizinan Rumah Sakit :

- a. Rumah Sakit Umum Kelas A merupakan rumah sakit umum dengan fasilitas dan kemampuan pelayanan medis minimal, termasuk 4 spesialis dasar, 5 spesialis penunjang medik, 12 spesialis lain, dan 13 subspecialis. Selain itu, rumah sakit ini memiliki jumlah tempat tidur minimal sebanyak 250 buah.
- b. Rumah Sakit Umum Kelas B adalah rumah sakit umum yang memiliki fasilitas dan kemampuan pelayanan medis minimal, termasuk 4 spesialis dasar, 4 spesialis penunjang medik, 8 spesialis lain, dan 2 subspecialis dasar. Jumlah tempat tidur minimal yang dimiliki oleh rumah sakit ini adalah 200 buah.
- c. Rumah Sakit Umum Kelas C merupakan rumah sakit umum dengan fasilitas dan kemampuan pelayanan medis minimal, termasuk 4 spesialis dasar dan 4 spesialis penunjang medik. Jumlah tempat tidur minimal yang dimiliki oleh rumah sakit ini adalah 100 buah.
- d. Rumah Sakit Umum Kelas D adalah rumah sakit umum dengan fasilitas dan kemampuan pelayanan medis minimal, termasuk 2

spesialis dasar. Rumah sakit ini memiliki jumlah tempat tidur minimal sebanyak 50 buah.

### **2.3 Profil Rumah Sakit dr. Oen Solo Baru**

Rumah Sakit dr. Oen Solo Baru tidak dapat dilepaskan dari nama besar dr. Oen Boen Ing sebagai tokoh pendiri. Rumah Sakit dr. Oen Solo Baru mempunyai visi yaitu memberikan pelayanan kesehatan sebagai wujud pengeabdian berbangsa dan bernegara. Rumah Sakit ini berada dibawah Yayasan Kesehatan Panti Kosala. Pembangunan tahap pertama berhasil dimulai pada bulan Januari 1991 dan diresmikan oleh Bapak Menteri Kesehatan RI pada saat itu yaitu Bapak Dr. Adhyatama, MPH pada tanggal 19 November 1992.

Rumah Sakit dr. Oen Solo Baru terletak di Jl. Baki Daleman Kompleks Perumahan Solo Baru, Kecamatan Grogol, Kabupaten Sukoharjo, Jawa Tengah. Rumah Sakit dr. Oen Solo Baru memiliki pelayanan umum seperti rawat jalan, rawat inap, IGD, Poli Spesialis, Poli Umum, Poli Gigi, Klinik Ibu dan Anak, Pelayanan Tumbuh Kembang Anak, Pelayanan Rehabilitasi Medis, dan Pelayanan Gizi.

### **2.4 Landasan Teori**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2019, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Insulin merupakan hormon yang mengatur glukosa. Insulin

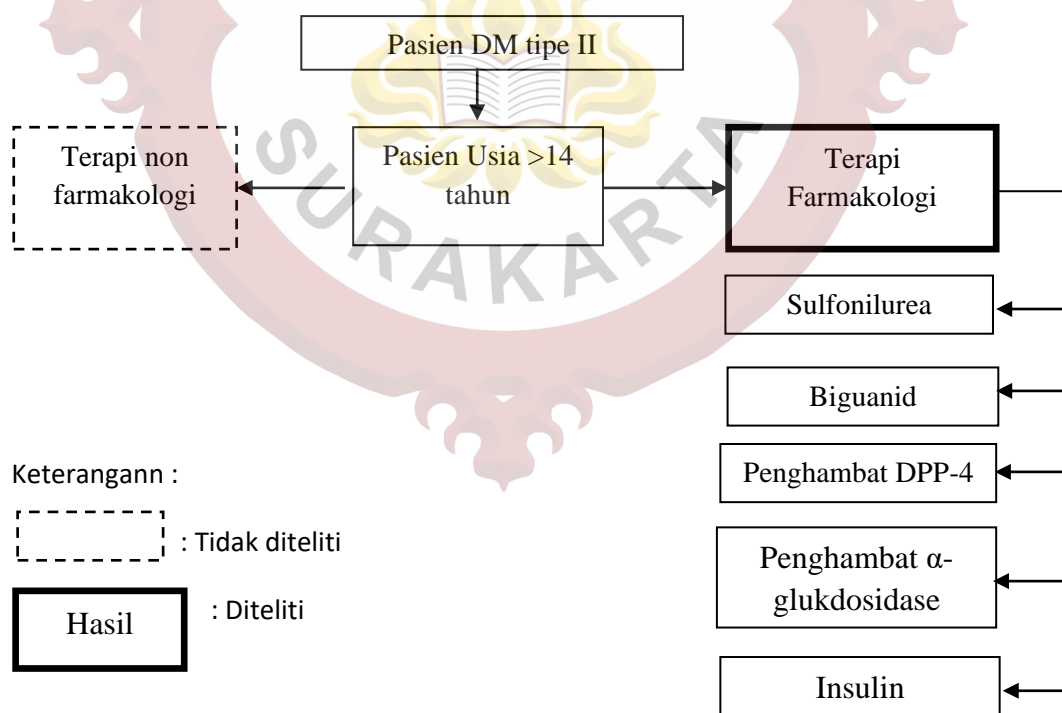
yang tidak bekerja dengan adekuat akan membuat kadar glukosa di dalam darah tinggi. Kadar glukosa darah normal adalah 70-110 mg/dL pada saat berpuasa (Fatimah R, 2015).

Penelitian sebelumnya dari Malinda dkk (2015) tentang gambaran penggunaan obat antidiabetik pada pengobatan pasien DM tipe II rawat jalan di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo Makasar menunjukkan pola penggunaan obat dengan persentase tertentu. Golongan obat yang paling sering digunakan dalam terapi adalah Biguanid, dengan Metformin mencapai persentase sebesar 43,8%. Sementara itu, penggunaan Insulin mencapai 27,5%, dengan jenis obat yang paling banyak diberikan adalah Insulin detemir (13,1%), diikuti oleh Insulin kerja cepat (8,5%), Insulin Glargine (4,6%), dan Insulin Premix (1,3%). Selanjutnya, golongan obat Sulfonilurea juga digunakan dengan presentase sebesar 23,5%. Obat-obat dalam golongan ini meliputi Glibenklamide (12,4%), Glimepiride (7,2%), dan Glikazida (3,9%). Golongan obat Penghambat  $\alpha$ -glukosidase, yang mencakup Acarbose, digunakan sebesar 3,3%. Terakhir, golongan obat Kombinasi OHO (*Oral Hypoglycemic Agents*), dengan Gliburide-Metformin dan Vildagliptin-Metformin masing-masing mencapai persentase sebesar 0,7%.

Penelitian lain sebelumnya dari Annisa B dkk (2021) tentang profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat jalan di RSUD Provinsi NTB tahun 2018 menunjukkan presentase penggunaan obat yang paling banyak mendapatkan terapi yaitu golongan Biguanid dengan obat yang diberikan Metformin sebesar (33,85%),

selanjutnya Insulin sebesar (29,75%) dengan jenis insulin yang diberikan yaitu lispro sebesar (0,51%), insulin aspart sebesar (13,33%), insulin reguler sebesar (1,03%), insulin glargine sebesar (6,67%), insulin detemir sebesar (8,21%). Selanjutnya ada golongan Sulfonilurea dengan presentase (28,21%) dengan obat yang diberikan Gliklazid sebesar (1,54%), Gliquidone sebesar (1,54%), Glimepirid sebesar (25,13%), selanjutnya terdapat golongan Tiazolidindion dengan obat yang diberikan Pioglitazone sebesar (6,67%), dan terakhir terdapat golongan Penghambat  $\alpha$ -glukosidase dengan obatnya Acarbose sebesar (1,54%).

## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 2.1 Kerangka Konsep**

## 2.6 Keterangan Empiris

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan informasi mengenai gambaran penggunaan obat pada pasien rawat jalan dengan diagnosis DM tipe II yang ditinjau dari terapi farmakologi yang diberikan di instalasi RS dr. Oen Solo Baru periode Januari-Juni 2023.

