

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Diabetes Mellitus**

##### **2.1.1. Pengertian**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit gangguan metabolik yang disebabkan oleh rusaknya sel beta di kelenjar pankreas, yang mengakibatkan tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara efektif. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas yang berfungsi untuk memasukan glukosa yang diperoleh dari makanan ke dalam sel kemudian akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya (Fandinata et al., 2020). Diabetes Mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kadar gula dalam darah normal dalam keadaan puasa pagi hari  $>126$  mg/dL atau 2 jam setelah makan berkisar antara  $>200$  mg/dL (Mamun & Hasanuzzaman, 2020).

##### **2.1.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus Tipe II**

Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut (Sistem et al., 2018) adalah sebagai berikut :

###### **a. Diabetes Mellitus Tipe I**

Diabetes Mellitus (DM) terjadi karena adanya kerusakan atau destruksi sel beta di pankreas. Kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi absolut, penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik. Pada diabetes mellitus tipe 1, faktor keturunan atau genetik memegang peranan penting.

b. Diabetes Mellitus Tipe II

Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja sama secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh. Definisi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DM tipe 2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut.

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus (DM) tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana tubuh mengalami intoleransi terhadap glukosa pada saat kehamilan pertama, biasanya terjadi selama trimester kedua dan ketiga. Etiologi dari DM tipe ini berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. penderita DM Gestasional memiliki resiko menderita DM secara permanen dalam jangka waktu 5-10 tahun mendatang setelah melahirkan.

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

Etiologi Diabetes Mellitus merupakan gabungan antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Etiologi lain dari Diabetes Mellitus yaitu sekresi atau kerja insulin, abnormalitas metabolik yang mengganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria dan sekelompok lain yang mengganggu toleransi glukosa. Diabetes Mellitus dapat muncul akibat penyakit eksokrin pankreas ketika terjadi kerusakan pada mayoritas islet dari pankreas. Hormon yang bekerja sebagai antagonis insulin dapat juga menyebabkan diabetes mellitus (Lestari et al., 2021).

Diabetes Mellitus dapat menyebabkan sekretolit insulin cacat genetik secara progresif dari latar belakang insulin resisten. Diabetes Mellitus merupakan dampak dari ketidakseimbangan insulin dalam tubuh akibat obesitas, gaya hidup dan pola makan. Konsumsi karbohidrat yang berlebih menyebabkan ketidakseimbangan ikatan insulin dan karbohidrat dalam darah. Diabetes tipe lain disebabkan karena penyebab dari penyakit lain,

misalnya cacat genetik pada fungsi sel  $\beta$ , cacat genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas seperti fibrosis kistik serta dampak penyakit dan obat-obatan kimia seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ. Klasifikasi yang terakhir adalah Diabetes Mellitus kehamilan, tingginya gula darah hanya terjadi pada masa kehamilan dan akan hilang sendiri setelah melahirkan (Hoffman, 2016)

Adapun faktor resiko yang di alami :

a. Kelainan Genetik

Diabetes Mellitus juga dipengaruhi oleh genetik, karena mempunyai keluarga atau orang tua yang menderita Diabetes Mellitus dan memiliki gen resesif yang bersifat homozigot dan berhubungan dengan agregasi familia. Orang yang mempunyai gen seperti itu berpeluang mendapat resiko 2-6 kali menderita Diabetes Mellitus (Wahidah, 2021).

b. Usia

Umur yang semakin bertambah dapat meningkatkan resiko untuk menderita diabetes mellitus seperti pada umur >40 tahun. Hal ini dapat disebabkan karena pada umur tersebut mengalami peningkatan intoleransi glukosa. Proses penuaan dapat menyebabkan kekurangan sel  $\beta$  pankreas untuk produksi insulin. Ditemui juga pada usia yang lebih tua akan mengalami penurunan sel-sel otot 30% pada aktivitas mitokondria sehingga akan terjadi resistensi insulin (Wahidah, 2021).

c. Stres

Respon stres menyebabkan terjadinya sekresi sistem saraf simpatis yang diikuti oleh sekresi simpatis-medular. Apabila stres terus berlanjut maka sistem hipotalamus-pituitari akan diaktifkan dan akan mensekresi corticotropin releasing faktor yang menstimulasi *pituitary anterior* memproduksi *adenocorticotropin* faktor (ACTH). ACTH menstimulasi produksi kortisol, yang akan mempengaruhi peningkatan kadar glukosa darah (Sistem et al., 2018).

#### d. Jenis Kelamin

Kasus Diabetes Mellitus ini lebih beresiko terkena pada wanita karena memiliki resiko lebih besar untuk menderita DM tipe II dibandingkan laki-laki. Hal ini berhubungan dengan kehamilan yang merupakan faktor resiko untuk terjadinya penyakit diabetes mellitus. Diabetes mellitus tipe II pada wanita lebih tinggi dari laki-laki, wanita lebih beresiko mengidap DM tipe II karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan IMT (Indeks Masa Tubuh) yang lebih besar (Sumarni et al., 2016). Ditemukan perbedaan jenis kelamin penderita diabetes mellitus mengalami konsentrasi hormon menurun pada saat perempuan mengalami masa *menopause* seperti tidak mengalami menstruasi dan menimbulkan peningkatan cadangan lemak khususnya di daerah abdomen sehingga mengalami resisten insulin (Wahidah, 2021).

#### e. Minimnya Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik teratur mempunyai manfaat misalnya meningkatkan efektivitas insulin, membakar lemak dan glukosa membuat kadar gula darah menurun, meningkatkan sirkulasi darah, menurunkan lemak adiposa, mengurangi lemak sentral, mengubah jaringan otot dan membakar glukosa. Manfaat dari aktivitas fisik sangat banyak yang paling utama adalah mengatur berat badan, memperkuat sistem tubuh dan kerja jantung dengan aktivitas fisik sehingga dapat mencegah munculnya penyakit diabetes mellitus (Wahidah, 2021).

#### f. Obesitas

Obesitas atau kegemukan bisa menyebabkan tubuh seseorang mengalami resistensi terhadap hormon insulin. Sel-sel tubuh bersaing ketat dengan jaringan lemak untuk menyerap insulin, akibatnya organ pankreas akan dipacu untuk memproduksi insulin sebanyak-banyaknya sehingga menjadikan organ ini menjadi kelelahan dan akhirnya rusak (Hoffman, 2016).

g. Merokok

Merokok juga bisa membuat terjadi resistensi insulin yaitu status merokok (Wahidah, 2021). Temuan terdahulu menemukan antara diabetes dan rokok memiliki hubungan bermakna untuk memperparah penyakit diabetes, kebiasaan merokok juga telah terbukti dapat menurunkan metabolisme glukosa yang kemudian dapat menimbulkan diabetes mellitus (Hoffman, 2016).

h. Hipertensi

Hipertensi juga sebagai faktor resiko untuk penyakit diabetes mellitus dimana pendistribusian gula pada sel berjalan tidak normal karena tekanan darah tinggi membuat akumulasi kolestrol dan gula darah, akan tetapi jika tekanan darah normal maka kadar gula darah tidak meningkat karena hormon insulin sebagai pengendalian sistem renin dan angiotensin. Tekanan darah bisa terjaga karena kadar insulin yang cukup, jika tekanan darah 120/90 mmHg mempunyai peluang 2 kali menderita diabetes ketika dibandingkan dengan individu tekanan darah normal (Anwar & Masnina, 2019).

#### **2.1.4 Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe II**

Diabetes Mellitus secara umum terjadi karena adanya proses patogenesis. Ini bersamaan dengan terganggunya resistensi insulin yang menyebabkan berkurangnya produksi insulin di dalam tubuh (Cahyaningsih & Wicaksono, 2020). Secara garis besar patogenesis diabetes mellitus disebabkan oleh beberapa organ yang tidak menyenangkan sebagai berikut :

a. Kegagalan Sel Beta pankreas

Pada saat diagnosa Diabetes Mellitus ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, GLP-1 agonis dan DPP-4 inhibitor.

b. Liver

Pada penderita Diabetes Mellitus terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu *glukoneogenesis* sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP = *hepatic glucosa production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses *glukoneogenesis*.

c. Otot

Pada penderita Diabetes Mellitus didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin dan tiazolidindion.

d. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obesitas baik bagi penderita Diabetes Mellitus maupun yang tidak mengalami Diabetes Mellitus, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, Amylin dan Bromokriptin.

e. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis diabetes mellitus. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. 90% dari glukosa terfiltrasi akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co Transporter*) pada bagian konvuluted tubulus proksimal, sedangkan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita

terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor empaglifozin.

### **2.1.5 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe II**

Diabetes Mellitus dalam keadaan fisiologis, insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan normal tubuh oleh sel-sel beta pankreas. Insulin yang dihasilkan berfungsi untuk meregulasi glukosa darah agar selalu pada batas fisiologis, baik setelah makan maupun saat puasa. Sekresi insulin terjadi dalam dua fase dimana fase pertama (*acute insulin secretion response*) adalah sekresi insulin yang terjadi segera setelah adanya rangsangan dari sel beta, fase 1 dimulai dan diakhiri secara cepat yang berfungsi untuk menjaga kadar gula darah yang meningkat postprandial, setelah terjadi fase 1 maka dilanjutkan dengan fase 2 (*sustained phase, latent phase*) fase 2 berfungsi untuk menyempurnakan fase 1 apabila tidak adekuat. Pada fase 2 insulin kembali meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu yang relatif lama (Sistem et al., 2018).

Pada penderita DM terdapat gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak karena insulin tidak dapat bekerja secara optimal, jumlah insulin yang tidak memenuhi kebutuhan atau keduanya, akibatnya kadar gula dalam darah bertambah tinggi. Gangguan metabolisme tersebut dapat terjadi karena 3 hal. Penyebab pertama dikarenakan kerusakan pada sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar seperti virus, bakteri dan zat kimia. Penyebab kedua adalah penurunan reseptor insulin di jaringan perifer (Sistem et al., 2018).

Diabetes Mellitus tipe 1 terdapat ketidakmampuan untuk menghasilkan insulin karena sel-sel pankreas telah dirusak oleh proses autoimun. Glukosa yang berasal dari makanan tidak dapat disimpan dalam hati sehingga tetap dalam darah dan menimbulkan hiperglikemia postprandial (Sistem et al., 2018). Pada diabetes mellitus tipe II disebabkan karena resistensi insulin dan

gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin disebabkan oleh gangguan reseptor yang disertai dengan penurunan reaksi intrasel, sehingga insulin menjadi kurang efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan dan dibutuhkan insulin yang lebih banyak untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal, selain itu penurunan sensitivitas juga mengganggu kerja insulin sehingga sel beta mengalami kegagalan dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak mampu mempertahankan kadar glukosa darah normal, namun masih terdapat jumlah insulin yang adekuat untuk mencegah pemecahan lemak dan produksi badan keton (Tri Lasini, 2022).

Resistensi insulin serta defisiensi sekresi insulin dapat menyebabkan gangguan metabolik makronutrien seperti karbohidrat, protein dan lemak. Kegagalan *uptake* glukosa darah ke sel mengakibatkan sel kekurangan sumber energi dan terjadilah *starving cells*. Keadaan tersebut mengakibatkan pemecahan sel adiposa sebagai sumber energi alternatif, akibatnya leptin yang memberi stimulus sinyal kenyang dan sel adiposa berkurang. Hal inilah yang mengakibatkan penderita memiliki rasa lapar yang meningkat (polifagia). Glukoneogenesis berupa glikogenesis, lipolisis dan katabolisme protein di otot terus menerus dilakukan akibat kegagalan *uptake* glukosa sehingga menyebabkan penderita mengalami penurunan berat badan (Sistem et al., 2018).

Kegagalan *uptake* glukosa darah ke sel menyebabkan kadar glukosa darah tinggi dan melebihi batas maksimum filtrasi glukosa ginjal, akhirnya glukosa dapat lolos dari filtrasi glomerulus dan bergabung dengan urin. Glukosa dalam urin menyebabkan diuresis osmotik yang dapat menarik air dari tubulus ginjal sehingga volume urin meningkat, akibatnya kantung kemih cepat penuh dan merangsang penderita untuk sering buang air kecil. Kehilangan cairan ini akan mengaktifasi pusat haus sehingga menyebabkan penderita sering haus (Sistem et al., 2018).



### 2.1.6 Diagnosa Diabetes Mellitus Tipe II

Diagnosa dini penyakit diabetes mellitus sangat menentukan perkembangan penyakit DM pada penderita. Seseorang yang menderita DM tetapi tidak terdiagnosis dengan cepat mempunyai resiko yang lebih besar menderita komplikasi dan kesehatan yang memburuk (Sistem et al., 2018).

Diagnosa Diabetes Mellitus ditegakan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Berbagai keluhan dan gejala yang muncul pada penderita DM dapat membantu dalam menegakkan diagnosa, kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM, antara lain poliuri, polidipsi, polifagi dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya serta keluhan lain, seperti kelelahan, kesemutan, gatal, mata kabur dan gangguan seks (Sistem et al., 2018). Kriteria diagnosa DM menurut (Sistem et al., 2018), antara lain :

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam
- b. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik
- d. Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP).

Kadar glukosa darah yang tidak memenuhi kriteria normal dan tidak juga memenuhi kriteria diagnosa DM dikategorikan sebagai kategori prediabetes. Klasifikasi prediabetes antara lain

glukosa darah puasa terganggu, toleransi glukosa terganggu dan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4 % berdasarkan standar NGSP.

Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan pada seseorang yang mungkin menderita DM tetapi tidak menunjukkan gejala dan keluhan. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mendiagnosa DM tipe 2 dan prediabetes pada kelompok dengan faktor resiko DM yang tinggi, seperti kelompok dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) yang besar dan kelompok usia >45 (Perkeni, 2015).

### **2.1.7 Gejala dan Tanda Diabetes Mellitus Tipe II**

Gejala klinis Diabetes Mellitus tergantung dari hiperglikemia yang dialami oleh pasien, selain gejala khas diabetes (poliuria, polidipsi dan poliphagia). Beberapa keluhan dan gejala khas pada penderita DM tipe 2 (Kariadi et al., 2019). yaitu meliputi :

- a. Poliuria atau peningkatan pengeluaran urine. Kadar glukosa darah yang tinggi, jika kadar gula darah melebihi nilai ambang ginjal ( $>180$  mg/dL) gula akan keluar bersama urine, untuk menjaga agar urine yang keluar mengandung gula yang tidak terlalu pekat. Tubuh akan menarik air sebanyak mungkin ke dalam urine sehingga volume urine yang keluar banyak dan meningkatnya frekuensi bermih menjadi sering terutama pada malam hari.
- b. Polidipsia atau peningkatan rasan haus yang sering di alami oleh penderita karena banyaknya cairan yang keluar melalui sekresi urin lalu akan berakibat pada terjadinya dehidrasi intrasel sehingga merangsang pengeluaran Anti Diuretik Hormon (ADM) dan menimbulkan rasa haus.
- c. Polifagia atau peningkatan rasa lapar, pada pasien DM, pemasukan gula dalam sel-sel tubuh berkurang sehingga energi yang dibentuk kurang. Inilah sebabnya orang merasa kurang tenaga dengan demikian otak juga berfikir bahwa kurang energi itu karena kurang makan, maka

tubuh berusaha meningkatkan asupan makanan dengan menimbulkan rasa lapar. Kalori yang dihasilkan dari makanan setelah dimetabolisasikan menjadi glukosa dalam darah, tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan sehingga penderita selalu merasa lapar.

- d. Penurunan berat badan ini disebabkan karena penderita kehilangan cadangan lemak dan protein yang digunakan sebagai sumber energi untuk menghasilkan tenaga akibat kekurangan glukosa yang masuk ke dalam sel.

### **2.1.8 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Tipe II**

Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM) ini bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Peningkatan kualitas hidup pasien diabetes mellitus perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid melalui pengelolaan pasien secara komprehensif. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus menurut (Mamun & Hasanuzzaman, 2020) dibedakan menjadi 2 yaitu terapi farmakologi dan terapi non farmakologis.

- a. Terapi Farmakologis merupakan terapi yang harus diikuti dengan pengaturan pola makan dan gaya hidup yang sehat. Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan injeksi yaitu :

- a) Obat Antihyperglikemia Oral

Menurut Perkeni (2019) berdasarkan cara kerja obat ini dibedakan menjadi beberapa golongan antara lain :

1. Pemacu Sekresi Insulin

Golongan Sulfonilurea memiliki efek utama yaitu memicu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Cara kerja obat glinid sama dengan cara insulin fase pertama yang dapat mengatasi hiperglikemia post prandial.

## 2. Penurunan Sensitivitas pada insulin

Metformin memiliki efek utama yaitu mengurangi produksi glukosa hati (*Gluconeogenesis*) dan Tiazolidinon (TZD) yaitu dengan menurunkan resistensi insulin dengan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan gula dalam darah setelah makan.

## 3. Penghambat Absorpsi Glukosa

Fungsi obat ini bekerja dengan menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga memiliki efek dalam menurunkan kadar gula dalam darah setelah makan.

## 4. Penghambat DPP-IV

Obat golongan DPP-IV bekerja untuk menghambat sekresi enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 dalam meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon sesuai kadar gula darah (*Glucose Dependent*).

- b) Kombinasi Antihiperqlikemia oral dan insulin yang banyak digunakan adalah kombinasi antihiperqlikemia oral dan basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang), yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Terapi tersebut dapat mengendalikan kadar glukosa darah dengan baik jika dosis insulin kecil atau cukup. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar pukul 22.00, kemudian dilakukan evaluasi obat tersebut dengan melihat kadar glukosa darah puasa pada esok harinya. Ketika kadar glukosa darah sepanjang hari tidak terkontrol meski sudah mendapatkan terapi insulin basal, maka perlu diberikan terapi insulin basal dan prandial serta pemberian antihiperqlikemia oral dihentikan (Perkeni, 2019).

## b. Terapi Non-Farmakologi

Terapi non farmakologi menurut Kowalak (2011) dan (Mamun & Hasanuzzaman, 2020) yaitu:

### a) Edukasi

Edukasi bertujuan untuk mempromosikan kesehatan supaya hidup menjadi sehat. Hal ini perlu di lakukan untuk pencegahan dan bisa digunakan sebagai pencegahan secara holistik.

### b) Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe II perlu untuk diberikan pengetahuan tentang jadwal makan yang teratur, jenis makanan yang baik beserta jumlah kalorinya terutama pada pasien yang menggunakan obat penurun glukosa darah dan insulin.

### c) Latihan Jasmani dan Olahraga

Pasien Diabetes Mellitus Tipe II dianjurkan berolahraga secara rutin yaitu 3-5 hari dalam seminggu selama 30-45 menit.

## 2.1.9 Komplikasi

Komplikasi yang ditimbulkan oleh diabetes mellitus dibagi menjadi komplikasi metabolik akut dan komplikasi jangka panjang. Komplikasi metabolik akut yang paling serius adalah ketoacidosis diabetik, hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton (asetoasetat, hidroksibutiran dan aseton). Glukosuria dan ketoasidosis menyebabkan diuresis osmotik yang dapat menyebabkan kehilangan elektrolit hingga hipotensi dan mengalami syok. Komplikasi metabolik lain yang sering terjadi pada pasien diabetes yang melakukan terapi insulin adalah hipoglikemia (reaksi insulin, syok insulin). Hipoglikemia ditandai dengan keringat, gemetar, sakit kepala dan palpitasi yang disebabkan akibat pelepasan epinefrin.

Komplikasi vaskuler jangka panjang dari diabetes mellitus pembuluh-pembuluh darah kecil mikroangiopati dan pembuluh-pembuluh darah sedang dan besar makroangiopati. Makroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik) dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik) otot-otot serta kulit. Makroangiopati diabetik memiliki gambaran histopatologi berupa berupa gambaran arterosklerosis yang dapat mengakibatkan insufisiensi vaskuler perifer yang disertai klaudikasio intermiten dan gangren pada ekstremitas serta insufisiensi serebral dan stroke, jika yang tertekan adalah arteria koronaria dan aorta maka akan dapat mengakibatkan infark miokardium.

## **2.2 Pengertian Interaksi Obat**

Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dibagi menjadi interaksi mayor, moderate dan minor. Interaksi mayor memiliki efek besar yang dapat membahayakan nyawa atau mengakibatkan kerusakan permanen. Interaksi moderate dapat menyebabkan perubahan status klinis pasien sedangkan interaksi minor memiliki efek yang tidak terlalu mengganggu sehingga tidak memerlukan terapi tambahan (Pratiwi Philia Permaiswari, 2018).

Interaksi obat dianggap penting secara klinis bila berakibat meningkatkan toksisitas dan mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi terutama bila menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (indeks terapi yang rendah), misalnya glikosida jantung, antikoagulan dan obat-obat sitostatik.

Menurut (Pratiwi Philia Permaiswari, 2018) Mekanisme dari interaksi obat ini sendiri dibagi menjadi dua yaitu :

- a. Modifikasi efek farmakologi obat B tanpa mempengaruhi konsentrasinya
- b. Mempengaruhi konsentrasi obat B yang mencapai situs aksinya (Interaksi farmakokinetik) :

- 1) Indeks terapi obat B sempit dikarenakan interaksi ini penting secara klinis (misalnya, pengurangan sedikit saja efek akan menyebabkan kehilangan efikasi dan peningkatan sedikit saja efek akan menyebabkan toksisitas).
- 2) Kurva dosis- respon curam karena interaksi ini penting secara klinis (sehingga perubahan sedikit saja konsentrasi plasma akan menyebabkan perubahan efek secara substansial).
- 3) Peningkatan yang sedikit besar konsentrasi plasma obat yang relatif tidak toksis seperti penisilin hampir tidak menyebabkan peningkatan masalah klinis karena batas keamanannya lebar dikarenakan kondisi ini tidak ditemui pada kebanyakan obat.
- 4) Sejumlah obat memiliki hubungan dosis dan respon yang curam dan batas terapi yang sempit, interaksi obat dapat menyebabkan masalah utama contohnya obat antitrombolitik, antiepilepsi, litium, obat-obat immunosupresan dan sejumlah antineoplastik.

Interaksi obat berdasarkan level signifikan klinis atau tingkat keparahan dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tingkat yaitu :

- 1) Interaksi minor yaitu interaksi yang terjadi pada keparahan minor terjadi bila efek biasanya ringan, konsentrasi mungkin mengganggu atau tidak terlalu mencolok tetapi tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi .
- 2) Interaksi moderate yaitu interaksi yang dikatakan dalam keparahan moderate bila efek terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Pengobatan tambahan, rawat inap atau diperpanjang perawatan di rumah sakit mungkin diperlukan.
- 3) Interaksi mayor yaitu interaksi yang dikatakan dalam keparahan mayor bila terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.

### 2.3 Puskesmas

Pemerintah sebagai perwujudan negara jelas dituntut untuk selalu berperan penting dalam mengupayakan dan menyediakan pelayanan terbaik kepada rakyatnya. Berdasarkan peraturan Menteri Kesehatan tentang Pusat Kesehatan Masyarakat (Puskesmas) Nomor 75 Tahun 2014 dijelaskan bahwa fasilitas pelayanan kesehatan adalah suatu tempat yang digunakan untuk menyelenggarakan upaya pelayanan kesehatan, baik promotif, preventif, kuratif maupun rehabilitatif yang dilakukan oleh pemerintah, pemerintah daerah atau masyarakat. Puskesmas adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan persorangan tingkat pertama, dengan lebih mengutamakan upaya promotif dan preventif untuk mencapai derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya di wilayah kerjanya.

Dapat dilihat dari Permenkes RI Nomor 75 Tahun 2014 yakni pasal 32 disebutkan perihan Puskesmas yakni unit pelaksana teknis dinas kesehatan kabupaten/kota. Puskesmas berada di wilayah terkecil yakni kelurahan dan kecamatan namun puskesmas memegang peranan yang penting dalam ranah pembangunan kesehatan. Upaya pelayanan yang diselenggarakan meliputi :

- a. Pelayanan kesehatan masyarakat yang lebih mengutamakan pelayanan promotif dan preventif, dengan kelompok masyarakat serta sebagian besar diselenggarakan bersama masyarakat yang bertempat tinggal di wilayah kerja puskesmas.
- b. Pelayanan medik dasar yang lebih mengutamakan pelayanan kuratif dan rehabilitatif dengan pendekatan individu dan keluarga pada umumnya melalui upaya rawat jalan dan rujukan.

Peran dari puskesmas yakni bertanggung jawab atas satu wilayah administrasi pemerintahan, yakni kecamatan atau bagian dari kecamatan. Setiap kecamatan harus terdapat minimal satu



puskesmas untuk membangun dan menentukan wilayah kerja puskesmas, faktor wilayah, kondisi geografis dan jumlah penduduk merupakan dasar pertimbangan.

Fungsi dari Puskesmas antara lain :

- 1) Sebagai pusat pembangunan kesehatan masyarakat di wilayah kerjanya.
- 2) Membina peran serta masyarakat di wilayah kerjanya dalam rangka kemampuan untuk hidup sehat.
- 3) Memberikan pelayanan kesehatan secara menyeluruh dan masyarakat di wilayah kerjanya.

#### **2.4 Puskesmas Pajang**

Puskesmas Pajang merupakan salah satu puskesmas yang berada di wilayah kerja Dinas Kesehatan Surakarta yang berada di wilayah kecamatan laweyan surakarta. Secara umum Puskesmas Pajang memiliki visi, misi dan tujuan serta struktur yang sama dengan puskesmas lainnya yang berada di wilayah kerja Dinas Kesehatan Surakarta. Puskesmas Pajang Kota Surakarta terdiri dari 4 kelurahan binaan yaitu kelurahan Pajang, kelurahan Sondakan, kelurahan Laweyan dan kelurahan Karangasem. Luas wilayah 2.065 m<sup>2</sup> yang berupa tanah dataran rendah dengan jumlah penduduk 47.092 jiwa (Maharani.k.detweere & aria gita, 2022).

- a. Utara : kelurahan Karangasem berbatasan dengan Kecamatan colomadu, Kabupaten Karanganyar.
- b. Selatan : kelurahan Pajang berbatasan dengan Grogol Sukoharjo.
- c. Timur : kelurahan Sondakan dan Laweyan berbatas dengan kelurahan Bumi, kecamatan Laweyan, Kota Surakarta.
- d. Barat : kelurahan Pajang berbatasan dengan kelurahan Makamhaji dan kelurahan Karangasem berbatasan dengan kelurahan Gonilan.

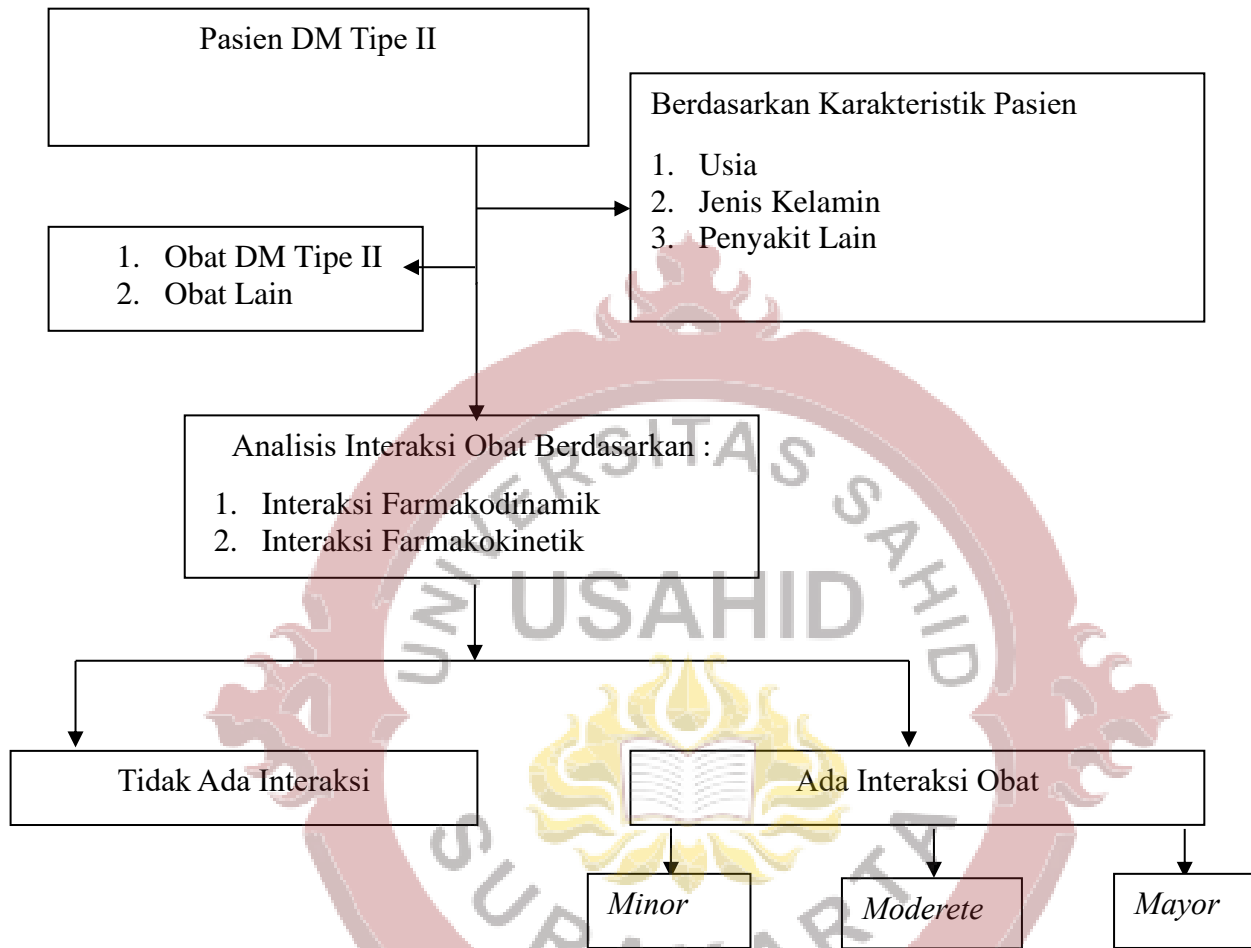
Jumlah penduduk kecamatan Laweyan pada tahun 2019 berdasarkan data yang di ambil dari 11 kelurahan yang ada dengan jumlah keseluruhan laki-laki 50,073 jiwa atau 48,95% dan perempuan 52,215 jiwa atau 51,05 %.

- a. Kelurahan Pajang jumlah Pria 12,303 jiwa dan Wanita 12,762 jiwa
- b. Kelurahan Laweyan jumlah pria 1,038 jiwa dan Wanita 1,077 jiwa
- c. Kelurahan Bumi jumlah Pria 3,092 jiwa dan Wanita 3,221 jiwa
- d. Kelurahan Panularan jumlah Pria 4,659 jiwa dan Wanita 4,850 jiwa
- e. Kelurahan Penumping jumlah Pria 1,901 jiwa dan Wanita 2,020 jiwa
- f. Kelurahan Sriwedari jumlah Pria 1,955 jiwa dan Wanita 2,089 jiwa
- g. Kelurahan Purwosari jumlah Pria 4,963 jiwa dan Wanita 5,281 jiwa
- h. Kelurahan Sondakan jumlah Pria 6,026 jiwa dan Wanita 6,192 jiwa
- i. Kelurahan Kerten jumlah Pria 4,562 jiwa dan Wanita 4,713 jiwa
- j. Kelurahan Jajar jumlah Pria 4,612 jiwa dan Wanita 4,777 jiwa
- k. Kelurahan Karangasem jumlah pria 4,962 jiwa dan Wanita 5,233 jiwa



**Gambar 2.1 Peta Puskesmas Pajang**

## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

## 2.6 Keterangan Empiris

Keterangan empiris pada penelitian ini adalah mendapatkan informasi gambaran potensi interaksi Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dengan obat lain pada pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Puskesmas Pajang.

## 2.7 Landasan Teori

Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Penyakit ini adalah jenis penyakit yang paling sering terjadi di Indonesia yaitu menempati urutan ke 4 dengan prevalensi 8,6 % dari total penduduk. Penderita Diabetes Mellitus dalam perjalanan penyakitnya jarang ditemukan dengan penyakit tunggal, karena penderita Diabetes Mellitus mempunyai peluang besar untuk mengalami komplikasi (Hoffman, 2016).

Secara umum suatu interaksi obat dapat digambarkan sebagai suatu interaksi antar suatu obat dan unsur lain yang dapat mengubah kerja salah satu atau keduanya, atau menyebabkan efek samping tak diduga. Kemungkinan terjadinya peristiwa interaksi harus selalu dipertimbangkan dalam klinik, manakala dua obat atau lebih diberikan secara bersamaan atau hampir bersamaan. Obat-obat dengan indeks terapi sempit (misalnya fenitoin) dan obat-obat yang memerlukan kontrol dosis yang ketat (antikoagulan, antihipertensi dan antidiabetes) adalah obat-obat yang paling sering terlibat (Fajarnata, 2015).

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai interaksi antara obat dengan zat lain yang mencegah obat melakukan efek seperti yang diharapkan. Definisi ini berlaku untuk interaksi obat dengan obat lain (interaksi obat-obat), serta obat dengan makanan (interaksi obat-makanan) dan zat yang lainnya (Pratiwi Philia Permaiswari, 2018).

Menurut (Pratiwi Philia Permaiswari, 2018), rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Berdasarkan rekam medis pasien yang sudah terdiagnosa Diabetes Mellitus Tipe II dapat diketahui pula obat-obat yang diberikan. Penderita Diabetes

Mellitus Tipe II komplikasi cenderung menerima polifarmasi atau terapi lebih dari 1 obat. Terapi lebih dari satu obat yang dikonsumsi seringkali dikaitkan dengan potensi yang lebih besar untuk terjadinya interaksi obat dan efek samping. Analisis untuk mengetahui adanya interaksi obat pada pasien Diabetes Mellitus Tipe II dengan obat lain ditunjukkan untuk mendukung keberhasilan terapi. Adanya terapi sebagaimana telah dijelaskan oleh (Sistem et al., 2018) bertujuan untuk memperbaiki kapasitas fungsional, kualitas hidup, morbiditas dan prognosis.

Menurut penelitian (Tri Lasini, 2022) di Pontianak, dari 1.435 resep pasien Diabetes Mellitus rawat jalan, diperoleh bahwa interaksi obat terjadi pada 62,16% resep obat yang menerima obat antidibetik oral, pada penelitian tersebut disebutkan bahwa kejadian potensi interaksi obat 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat  $\geq 5$  dibandingkan dengan resep yang mengandung jumlah obat  $\leq 5$ .

Penelitian lain yang dilakukan oleh (Tri Lasini, 2022) pada sebuah rumah sakit di Pokhara, Nepal, pasien diabetes yang berumur 51-60 tahun memiliki resiko lebih tinggi mengalami interaksi obat tingkat moderat, dimana yang paling banyak dalam potensial menyebabkan interaksi obat adalah penggunaan obat antara metformin dengan enalapril.