

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal (PERKENI, 2015). Diabetes mellitus, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang bercirikan hiperglikemia (glukosa-darah terlampau meningkat) dan khususnya menyangkut metabolisme hidratang (glukosa) di dalam tubuh (Tjay dan Raharja, 2008).

Penyakit diabetes mellitus adalah suatu penyakit yang ditandai oleh kadar glukosa yang meningkat secara kronis. Kadar glukosa darah puasa pada berbagai keadaan adalah sebagai berikut, diabetes $\geq 7,0$ mmol/L, normal < 6 mmol/L, kadar glukosa 2 jama setelah pemberian 75 g glukosa ke dalam plasma adalah diabetes $\geq 11,1$ mmol/L, toleransi glukosa terganggu 7.8-11.1 mmol/L, normal < 7.8 mmol/L (Davey, 2002). Diabetes mellitus di klasifikasikan menjadi 4 macam berdasarkan pathology dan etiology : Diabetes Mellitus tipe 1, Diabetes Mellitus tipe 2, Diabetes Mellitus Gestational dan Diabetes tipe lain (Masharani dan German, 2011). Diabetes merupakan penyakit yang progresif, jika tidak boleh dengan baik maka cepat jatuh pada komplikasi khususnya penyakit pembuluh darah. Secara garis besar ada 2 tipe diabetes yang utama, yaitu diabetes mellitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Diabetes mellitus tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan oleh karena kerusakan sel beta, sehingga terjadi kegagalan fungsi sel beta dalam mensekresikan insulin secara mutlak. Pasien seperti ini memerlukan insulin untuk hidupnya. Mekanisme diabetes mellitus tipe 2 umumnya didahului oleh resistensi insulin dan akhirnya akan terjadi disfungsi sel beta untuk mencukupi kebutuhan insulin endogen. Demikian juga yang terjadi diabetes mellitus tipe 2. Meskipun pada pasien diabetes

mellitus tipe 2 belum terjadi kekurangan insulin endogen yang mutlak, namun dalam perjalanannya sebagian besar akan membutuhkan insulin untuk mengendalikan glukosa darahnya (PERKENI, 2011).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes

2.1.2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes Mellitus Tipe 1 atau yang dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*. Pada tipe ini terdapat destruksi dari sel beta pancreas, sehingga tidak memproduksi insulin lagi dengan akibat sel-sel tidak bisa menyerap glukosa dari darah. Karena itu kadar glukosa dalam darah meningkat diatas 10 mmol/l, yakni nilai *ambang-ginjal*, sehingga glukosa berlebihan dikeluarkan lewat urin bersama dengan banyak air (*glicosuria*) (Tjay dan Rahardja, 2008). Diabetes mellitus tipe 1 adalah kerusakan selektif sel beta (sel B) dan defisiensi insulin yang parah atau absolute. Diabetes tipe 1 dibagi lebih lanjut menjadi kausa imun dan kausa idiopatik. Bentuk imun adalah bentuk tersering diabetes tipe 1. Meskipun kebanyakan pasien berusia kurang dari 30 tahun saat didiagnosis. Diabetes tipe 1 dijumpai pada semua kelompok etnik, tetapi insidens tertinggi adalah pada orang eropa utara dan dari sirdinia. Kerentanan tampaknya melibatkan suatu keterkaitan genetic multifactor, tetapi hanya 10-15% dari pasien memperlihatkan riwayat keluarga yang positif (Katzung, 2013)

2.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus Tipe 2 atau yang dikenal dengan nama *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)* Diabetes ini akan menyebabkan penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (insulin resisten) dan sepanjang hidupnya tidak perlu pengobatan insulin (ADA, 2011). Pada umumnya yang menderita diabetes tipe 2 ini usianya diatas 40 tahun dengan insidensi lebih besar pada orang gemuk (*overweight*), dengan BMI > 27 dan pada usia lebih lanjut (Tjay dan Rahardja, 2008).

2.1.2.3 Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes kehamilan (GDM) pada wanita hamil dengan penyakit gula regulasi glukosa yang ketat adalah penting sekali untuk menurunkan risiko akan keguguran spontan, cacat dan *overweight* bayi atau kematian perinatal (Tjay dan Raharja, 2008). Diabetes gestasional didefinisikan sebagai setiap kelainan dalam kadar glukosa yang diketahui pertama kali sewaktu kehamilan. Diabetes gestasional didiagnosis pada sekitar 7% dari semua kehamilan di AS. Selama kehamilan, plasenta dan hormon-hormon plasenta menciptakan suatu resistensi insulin yang paling nyata pada trimester terakhir (Katzung, 2013).

2.3 Epidemiologi Diabetes Mellitus

Dalam Diabetes Atlas 2000 (*International Diabetes Federation*) tercantum perkiraan penduduk Indonesia diatas 20 tahun sebesar 125 juta dan dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6% diperkirakan pada tahun 2000 berjumlah 5,6 juta. Berdasarkan pola pertambahan penduduk seperti saat ini, diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4,6% akan didapatkan 8,2 juta pasien diabetes (Suyono, 2011).

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007, angka prevalensi Diabetes Mellitus tertinggi terdapat di provinsi Kalimantan Barat dan Maluku Utara (masing-masing 11,1%), diikuti Riau (10,4%) dan NAD (8,5%). Prevalensi Diabetes Mellitus terendah ada di provinsi Papua (1,7%), diikuti NTT (1,8 %). Prevalensi Diabetes di Sulawesi Utara berdasarkan profil kesehatan provinsi Sulawesi Utara tahun 2008 di dapatkan angka lebih tinggi di tingkat provinsi Sulawesi Utara (1,6 %) daripada angka nasional (1,0%). Prevalensi diabetes mellitus di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 adalah 5,7%. Riskesdas juga melaporkan bahwa penderita diabetes mellitus di provinsi Riau berada di urutan nomor tiga tertinggi di Indonesia. Prevalensi DM tertinggi di Indonesia terdapat di Kalimantan Barat dan Maluku Utara yaitu 11,1%, kemudian Riau sekitar 10,4% sedangkan prevalensi terkecil terdapat di Provinsi Papua sekitar 1,7%.



Gambar 2.1 Prevalensi Diabetes mellitus di Indonesia 2007-2013

(Kemenkes,2013)

2.4 Etiologi Diabetes Mellitus

Diabetes merupakan sindroma gangguan metabolisme dengan hiperglikemia yang tidak semestinya sebagai akibat suatu defisiensi sekresi insulin atau berkurangnya efektivitas biologis dari insulin. Berdasarkan penyebabnya diabetes di bagi menjadi dua golongan yaitu :

2.4.1 Diabetes Tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus / IDDM*)

Diabetes yang tergantung insulin di tandai oleh penghancuran sel-sel beta pancreas disebabkan oleh :

a. Faktor genetik

Penderita Diabetes Mellitus tidak mewarisi penyakit diabetes mellitus itu sendiri tapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetik ke arah terjadinya Diabetes Mellitus tipe I. Ini ditemukan pada individu yang mempunyai tipe antigen HLA (*Human Leucocyte Antigen*) tertentu. HLA merupakan suatu kumpulan gen yang bertanggung jawab atas antigen transplantasi dan diproses imun lainnya (Schteingart,2006).

b. Faktor Imunologi

Respon abnormal oleh tubuh dimana antibodi mengarah ke jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi terhadap jaringan tersebut yang dianggap seolah-olah sebagai jaringan asing (Hinson, 2007).

c. Faktor lingkungan

Virus atau toksin tertentu dapat memicu proses autoimun yang menimbulkan destruksi sel beta (Scoot et al., 2000).

2.4.2 Diabetes Tipe II (*Non Insulin Dependent Mellitus / NIDDM*)

Mekanisme yang tepat yang menyebabkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin pada diabetes tipe II belum diketahui. Faktor genetik diperkirakan memegang peranan dalam proses terjadinya resistensi insulin. selain itu terdapat faktor-faktor risiko tertentu yang berhubungan yaitu :

a. Usia

Umumnya manusia mengalami penurunan fisiologis yang secara dramatis menurun dengan cepat pada usia setelah 40 tahun. Penurunan ini yang akan beresiko pada penurunan fungsi endokrin pankreas untuk memproduksi insulin (Kasper et al., 2005).

b. Riwayat Keluarga

Pada anggota keluarga dekat pasien diabetes tipe 2 (dan pada kembar no identik), risiko menderita penyakit ini 5 hingga 10 lebih besar daripada subyek (dengan usia dan berat yang sama) yang tidak memiliki riwayat penyakit dalam keluarganya. tidak seperti diabetes tipe 1, penyakit ini tidak berkaitan dengan gen HLA. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa diabetes tipe 2 tampaknya terjadi akibat sejumlah defek genetik, masing-masing member kontribusi pada risiko dan masing-masing juga dipengaruhi oleh lingkungan (Hinson, 2007).

2.5 Patofisiologi Diabetes

2.5.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe I timbul akibat destruksi autoimun sel-sel beta pankreas yang menyebabkan defisiensi sekresi insulin yang mengakibatkan gangguan metabolik yang disertai IDDM, selain hilangnya sekresi insulin fungsi α - sel pankreas juga abnormal dan ada sekresi berlebihan glukagon IDDM pada pasien. Biasanya hiperglikemia mengarah ke glukagon mengurangi sekresi namun pada pasien dengan IDDM sekresi glukagon tidak ditekan oleh hiperglikemia (Raju dan Raju, 2010).

2.5.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes Mellitus tipe 2 berkaitan dengan kegemukan. Selain itu pengaruh genetik yang menentukan kemungkinan seseorang mengidap penyakit ini, cukup kuat. Individu yang menderita diabetes tipe II menghasilkan antibodi insulin yang berikatan dengan reseptor insulin, menghambat akses insulin ke reseptor, tetapi tidak merangsang aktivitas pembawa (Kasper et al., 2005).

2.6 Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis menurut Sutanto (2013) terbagi menjadi 3 bagian, yaitu:

1. Polidipsi (Peningkatan rasa haus)

Polidipsi yaitu gejalanya orang sering minum karena rasa haus yang disebabkan oleh ginjal yang menarik cairan dari dalam tubuh sehingga secara otomatis tubuh akan merasa kehausan.

Poliuria yaitu gejalanya di tandai dengan sering buang air kecil (kencing) terutama pada malam hari yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah yang tidak bisa di toleransi oleh ginjal dan ginjal harus menarik banyak cairan dari dalam tubuh agar urin yang dikeluarkan tidak terlalu pekat.

2. Polifagia (Peningkatan rasa lapar)

Polifagia yaitu gejalanya ditandai dengan sering makan karena merasa lapar. Sel-sel tubuh tidak dapat menyerap glukosa membuat tubuh secara keseluruhan merasa lemas dan kekurangan energi sehingga sel-sel akan mengirim sinyal lapar ke otak dan otakpun mengirim sinyal untuk menggerakkan penderita untuk makan terus-menerus.

2.7 Komplikasi Diabetes Mellitus

1. Komplikasi Diabetes terjadi akibat gangguan metabolic akut (hipoglikemia atau hiperglikemia) atau pada tahap lanjut, akibat kerusakan kronis (mikrovaskular) dan akut Poliuria (Peningkatan pengeluaran urin)

(makrovaskular). Yang termasuk komplikasi akut (makrovaskular) adalah Diabetes Ketoasidosis (DKA), Koma Hiperosmolar Nonketotik (HONK), dan Hipoglikemia.

Yang termasuk komplikasi kronis (mikrovaskuler) adalah retinopati, nefropati dan neuropati.

2.7.1 Komplikasi Akut (Makrovaskular)

a. Ketoasidosis diabetis

Pada pasien Diabetes Mellitus biasanya diabetes ketoasidosis adalah akibat dari defisiensi absolut insulin dan oleh karena itu hanya ditemukan pada diabetes tipe 1 dan bukan tipe 2. Kekurangan insulin menyebabkan hiperglikemia (diuretic osmotic dan dehidrasi) dan meningkatkan jumlah benda keton sehingga merangsang terjadinya asidosis metabolik. Gejala yang dialami muntah, nyeri abdomen, penurunan kesadaran dan poliuria (Davey, 2002).

b. Koma hiperosmolar nonketotik (HNOK)

HNOK ditandai dengan kadar insulin yang tidak cukup untuk mencegah hiperglikemia tetapi cukup untuk mencegah terjadinya ketosis. gejalanya rasa haus dan poliuria (Davey, 2002).

2.7.2 Komplikasi Kronis

1. komplikasi Mikrovaskuler

a. Retinopati

Retinopati terjadi akibat penebalan membran basal kapiler, yang menyebabkan pembuluh darah mudah bocor (pendarahan dan eksudat padat), pembuluh darah tertutup (iskemia retina dan pembuluh darah baru) dan edema macula. Retinopati dibagi menjadi dua, yaitu retinopati nonproliferasif (ditandai dengan bercak *cotton-wool* (iskemia retina merusak transport aksoplasmik) dan retinopati proliferasif (ditandai dengan iskemia retina mendorong terbentuknya pembuluh darah baru yang rapuh dan mudah pecah), terjadi pelepasan retina akibat tarikan jaringan parut yang menyebabkan pendarahan lebih lanjut. semakin mendekati terhadap diskus, semakin bahaya terhadap penglihatan (Davey, 2002).

b. Kerusakan ginjal (Nefropati)

Diabetes mellitus kronis yang menyebabkan kerusakan ginjal sering di jumpai, dan nefropati diabetik merupakan salah satu penyebab terjadinya gagal ginjal. Di ginjal, yang paling parah mengalami kerusakan adalah kapiler glomerulus akibat

hipertensi dan glukosa plasma yang tinggi menyebabkan penebalan membran basal dan pelebaran glomerulus (PERKENI, 2011).

Kategori	Urin 24 jam (mg/24 jam)	Urin dalam waktu tertentu (μ g/menit)	Urin sewaktu (μ g/menit kreatinin)
Normal	<30	<20	<30
Mikroalbuminurea	30-299	20-199	30-299
Makroalbuminurea	\geq 300	\geq 200	\geq 300

Table 2.1 Klasifikasi Albuminurea

c. Kerusakan sistem saraf (Neuropati)

Neuropati diabetik adalah kerusakan pada pembuluh darah kecil dan saraf dapat timbul pada berbagai tempat, yang pada akhirnya menimbulkan defek pada semua organ dan jaringan perifer (Davey, 2002).

2. Komplikasi Makrovaskuler

a. Infark Jantung

Pada komplikasi ini berakibat dinding arteri timbul benjolan-benjolan yang mengganggu sirkulasi darah dan akhirnya terjadi *artherosclerosis* (Tjay dan Raharjda, 2008)

b. Hipertensi

Hipertensi adalah peningkatan darah arteri. Berdasarkan JNC 7 di definisikan hipertensi pada orang dewasa secara umum adalah apabila tekanan darah \geq 140 mmHg untuk tekanan systole dan \geq 90 mmHg untuk tekanan diastole (Depkes RI, 2009)

c. Hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah peningkatan salah satu atau lebih kolesterol, kolesterol ester, fosfolipid, atau trigliserid (ISO Farmakoterapi, 2008).

Hiperlipidemia terjadi pada pasien Diabetes Mellitus karena defisien insulin dimana insulin sendiri memiliki peranan dalam metabolisme lemak (ADA, 2011).

2.8 Terapi Diabetes

Terapi Diabetes terbagi dua macam terapi yaitu : Terapi farmakologi dan terapi non farmakologi.

2.8.1 Golongan Obat Antidiabetes Oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetes di bagi menjadi 5 golongan :

- a. Pemicu sekresi insulin : sulfonilurea dan glinid
- b. Peningkatan sensitivitas terhadap insulin : metformin dan tiazolidindion
- c. Penghambat glukoneogenesis (metformin)
- d. Penghambat absorpsi glukosa : penghambat glukosidase alfa
DPP-4 inhibitor

2.8.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan (gaya hidup sehat). Terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan (insulin) (Perkeni, 2012).

1. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemiadan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan golongan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan hati, dan ginjal) (PERKENI, 2015).

Efek Samping yang terjadi adalah gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, mulas anoreksia, diare dan rasa logam mungkin terjadi dengan pemberian sulfonilurea dan biasanya ringan serta tergantung dosis, nafsu makan dapat meningkat dan berat badan meningkat mungkin terjadi. Ruam kulit dan priuritas mungkin dan fotosensitivitas telah dilaporkan. Ruam biasanya reaksi hipersensitivitas dan dapat berkembang jadi gangguan yang lebih serius. Kemerahan pada wajah dapat terjadi pada pasien dengan pemberian sulfonilurea terutama klorpropamid (Sweetman, 2009).

Beberapa sediaan sulfonilurea yaitu Klorpropamid, Gliklazid, Glikuidon. Banyak interaksi telah dilaporkan dengan pemakaian sulfonilurea, sebagian besar baik interaksi farmakokinetik (karena perpindahan antidiabetes dari protein plasma

atas perubahan dalam metabolisme atau sekresi) atau interaksi farmakologi dengan obat-obatan yang memiliki efek tergantung pada glukosa darah. Dalam laporan studi terdahulu dilaporkan yang paling dikonsentrasikan pada golongan sulfonilurea yang kuno seperti klorpropamid dan tolbutamid, meskipun kemungkinan reaksi dengan obat-obat baru harus ditinjau ulang (Sweetman, 2009).

2. Glinid

Glinid merupakan obat yang kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoate) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Efek samping dari obat golongan ini adalah berat badan naik dan hipoglikemia (PERKENI, 2011).

Glinid merupakan obat generasi baru yang kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama golongan ini terdiri dari 2 macam obat:

1. Nateglinid

a. Penggunaan dan Cara Pemberian

Nateglinid merupakan golongan Meglitinid, yang mekanismenya sama dengan sulfonilurea tetapi struktur kimianya sangat berbeda. Golongan meglitinid digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2. Cara pemberiannya diberikan dalam waktu 30 menit sebelum makan dalam dosis oral 60 atau 120 mg tiga kali sehari. Dosis tersebut dapat di tingkatkan sampai 180 mg tiga kali sehari jika diperlukan (Sweetman, 2009).

b. Interaksi

Seperti dengan obat antidiabetik oral lain khasiat nateglinid mungkin akan terpengaruh oleh obat-obatan secara mandiri meningkatkan atau menurunkan konsentrasi glukosa darah (Sweetman, 2009).

2. Repaglinid

a. Penggunaan dan Cara Pemberian

Repaglinid adalah antidiabetes meglitinid digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus type 2. Repaglinid memiliki struktur kimia yang berbeda dari sulfonilurea, tetapi tanpanya memiliki modus tindakan yang serupa (Sweetman, 2009). Regimen dosis tetap ada secara berkala memantau glukosa darah untuk menentukan dosis efektif minimum. Untuk pasien sebelumnya yang mempunyai kadar HbA1c <8%, dosis awal dapat diberikan 0.5 mg setiap kali sebelum makan. Untuk pasien yang sebelumnya yang mempunyai kadar HbA1c >8%, dosis awal repaglinid dapat diberikan 1-2 mg setiap kali sebelum makan (Tatro,2003).

b. Interaksi

Obat-obat yang merupakan inhibitor metabolisme repaglinid antara lain Eritromicin, ketoconazole, miconazole. Obat-obat yang dapat meningkatkan metabolisme repaglinid antara lain barbiturate, carbamazepine, rifampisin, troglitazone. Obat-obat yang dapat memperkuat efek hipoglikemik repaglinid antara lain protein terikat obat (misalnya NSAID salisilat, Sulfonamida, Probenicid, Penghambat MAO, memblockir β -adrenergic) (Tatro, 2003).

c. Efek Samping

Repaglinid dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal atau gangguan saluran cerna termasuk sakit perut, mual, muntah, konstipasi dan diare. Repaglinid dapat menyebabkan efek samping pada respiratory atau saluran nafas termasuk sinusitis, rhinitis, dan bronchitis (Tatro,2003). Selain itu juga dapat menyebabkan punggung dan nyeri sendi, termasuk reaksi hipersensitivitas pruritis, ruam dan urtikaria (Sweetman, 2009).

3. Biguanid

Mekanisme kerja pasti dari biguanid masih belum diketahui, tetapi efek primer obat golongan ini adalah mengurangi produksi glukosa hati melalui pengaktifan enzim AMP- *activated protein kinase* (AMPK, protein kinase yang diaktifkan oleh AMP) (Katzung, 2013). Golongan ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan

glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus diabetes mellitus tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1.73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti : GFR <30 mL/menit/1.73 m², adanya gangguan hati, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis dan gagal jantung). Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti gejala dispepsia (PERKENI, 2015).

Efek Samping pada saluran cerna termasuk anoreksia, mual, muntah, dan diare, mungkin terjadi penurunan berat badan. Terganggunya penyerapan zat-zat makanan termasuk vitamin B12. Reaksi pada kulit jarang dilaorkan. Pada hipoglikemia, biguanide jarang diberikan sendirian. Pada kasus metformin terjadi pada pasien dengan kontraindikasi obat, terutama pasien dengan gangguan ginjal (Sweetman, 2009).

Interaksi penggunaan biguanide dengan obat lain yang lebih rendah konsentrasi gula darah meningkatkan resiko hipoglikemia, sementara obat yang meningkatkan glukosa darah dapat mengurangi efek terapi biguanide, alcohol dapat meningkatkan resiko asidosis laktat serta hipoglikemia (Sweetman, 2009).

4. **Inhibitor α -glukosidase (Acarbose)**

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorbs glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penhambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan GFR \leq 30ml/min/1.73 m², gangguan faal ginjal yang berat. Efek samping yang terjadi berupa penumpukan gas dalam usus sehingga sering menimbulkan flatus. Untuk mengurangi efek samping pada awal diberikan dosis kecil (PERKENI, 2015). Efek samping dari golongan obat ini adalah flatulens, tinja lembek (PERKENI, 2011).

Efek Samping dari obat ini adalah menyebabkan gangguan pencernaan, terutama karena aksi bakteri tidak diabsorpsi sehingga menyebabkan perut kembung karbohidrat dalam usus besar. Ditensi abdomen, diare dan nyeri dapat terjadi reaksi kulit telah jarang terjadi. Sangat jarang edema telah dilaporkan (Sweetman, 2009).

Interaksi dari acarbose dapat meningkatkan efek dari obat antidiabetik lainnya, termasuk insulin dan pengurangan dosis mereka mungkin diperlukan. Gunakan dengan adsorben pencernaan dan persiapan enzim pencernaan dapat mengurangi efek dari acarbose dan pengurangan dalam dosis yang mungkin diperlukan. Acarbose dapat menghambat penyerapan (Sweetman, 2009).

5. **Thiazolidindion**

Thiazolidindion 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. Thiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati secara berkala (PERKENI, 2015). Golongan ini mempunyai efek terapi menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer. Efek samping dari golongan ini adalah Edema (PERKENI, 2011).

Pioglitazone adalah antidiabetik oral yang thiazolidindion mirip dengan rosiglitazone. Hal ini digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus type 2. Obat ini diberikan sebagai pioglitazone hidroklorida tetapi dosis dinyatakan dalam hal dasar, pioglitazone hidroklorida 1.1 mg setara dengan sekitar 1 mg pioglitazone. Obat ini diberikan secara oral sebagai monoterapi, khususnya pada pasien yang kelebihan berat badan. Dosis umum adalah 15 atau 30 mg sekali sehari. ini dapat ditingkatkan sampai maksimum 45 mg sekali sehari jika perlu. Pioglitazone dapat diminum dengan atau tanpa makanan (Sweetman, 2009).

Efek samping dari pioglitazone pada kontrasepsi serum lipid tampak berbeda dari setiap orang rosiglitazone. Efek merugikan lainnya yang dilaporkan meliputi saluran pernafasan bagian atas, hematuria, dan gangguan visual. Fungsi hati harus di monitor secara berkala karena memiliki laporan terisolasi telah disfungsi hati, dan

obat yang harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan hati (Sweetman, 2009).

Rosiglitazone adalah antidiabetik oral yang thiazolidindion yang meningkatkan sensitifitas insulin dan digunakan untuk pengobatan diabetes mellitus type 2. Biasanya di berikan rosiglitazone maleat tetapi ditunjukkan dengan dosis dalam hal dasar, rosiglitaazone 1.32 mg setara dengan sekitar 1 mg rosiglitazone. Rosiglitazone diberikan secara oral sebagai monoterapi, khususnya pada pasien yang kelebihan berat badan. Dosis awal yang biasa adalah 4 mg, diberikan dalam dosis tunggal atau dua dosis terbagi. Dosis ini dapat ditingkatkan sampai maksimum 8 mg jika diperlukan (Sweetman, 2009).

Efek samping rosiglitazone adalah dapat menyebabkan hipoglikemia, sakit kepala, berat badan, dan anemia. Hal ini juga dapat menyebabkan pusing, gangguan pencernaan, kram otot, dan mialgia, paraesthesia, gatal, hypercoleterolemia. Sangat jarang urtikaria dan angioedema telah dilaporkan. Rosiglitazone dapat meningkatkan resiko patah tulang pada wanita. Rosiglitazone dapat menyebabkan edema, yang dapat memperburuk atau endapan gagal jantung. Karena itu harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan edema, dan tidak boleh digunakan pada pasien dengan riwayat gagal jantung (Sweetman, 2009).

6. Dipeptidyl peptidase four inhibitor (DPP- 4)

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glucagon. Namun demikian, secara cepat GLP-1 diubah oleh enzim *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), menjadi metabolit GLP-1 yang tidak aktif. Sekresi GLP-1 menurun pada DM tipe-2, sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP-1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat dicapai dengan pemberian obat yang menghambat kinerja enzim DPP-4) penghambat DPP-4), atau memberikan hormon asli. Berbagai obat yang masuk golongan DPP-4 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga

GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glucagon. Efek samping yang bisa terjadi yaitu muntah (PERKENI, 2011).

2.8.3 Terapi Kombinasi

Pemberian OAD maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Bersamaan dengan pengaturan diet dan kegiatan jasmani, bila diperlukan dapat dilakukan pemberian OAD tunggal atau kombinasi OAD sejak dini. Terapi dengan OAD kombinasi (secara terpisah ataupun *fixed combination* dalam bentuk tablet tunggal), harus dipilih dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja berbeda. Bila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai, dapat pula diberikan kombinasi tiga OAD dari kelompok yang berbeda atau kombinasi OAD dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis di mana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dengan kombinasi tiga OAD dapat menjadi pilihan. Untuk kombinasi OAD dan insulin, yang banyak dipergunakan adalah kombinasi OAD dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Dengan pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat diperoleh kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 610 unit yang diberikan sekitar jam 22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Bila dengan cara seperti di atas kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali, maka OAD dihentikan dan diberikan terapi kombinasi insulin (PERKENI, 2011).

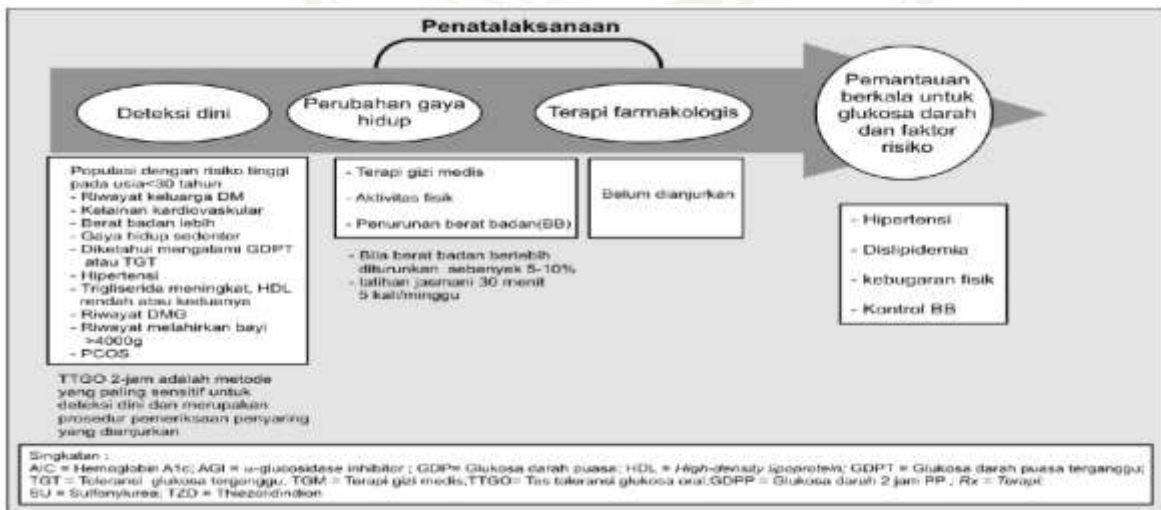
2.8.4 Non Farmakologi

Terapi diabetes dilakukan dengan memberikan terapi yang elektif dan konsisten dalam suatu regimen sehingga terikat pada kepatuhan pasien untuk menciptakan terapi yang optimal. Terapi antidiabetes meliputi hal sebagai berikut:

1. Menurut Perkeni (2006) cara mengidentifikasi dan mengurangi faktor resiko seperti:

- a. faktor resiko yang tidak bisa dimodifikasi riwayat keluarga dengan diabetes
 - b. umur. Resiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. usia ≥ 45 harus dilakukan pemeriksaan diabetes mellitus.
 - c. Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita diabetes mellitus gestasional (DMG)
- Faktor resiko yang bias dimodifikasi
- a. berat badan lebih (IMT >23 kg/m²)
 - b. Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg)
 - c. Dislipidemia (HDL ≤ 35 mg/dl dan trigliserida ≥ 250 mg/dl)
 - d. Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat meningkatkan resiko menderita prediabetes dan diabetes mellitus tipe 2
2. aktivitas fisik kurang modifikasi gaya hidup:
 - a. program penurunan berat badan
 - b. Diet sehat
 - c. latihan jasmani
 - d. menghentikan merokok

2.8.5 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

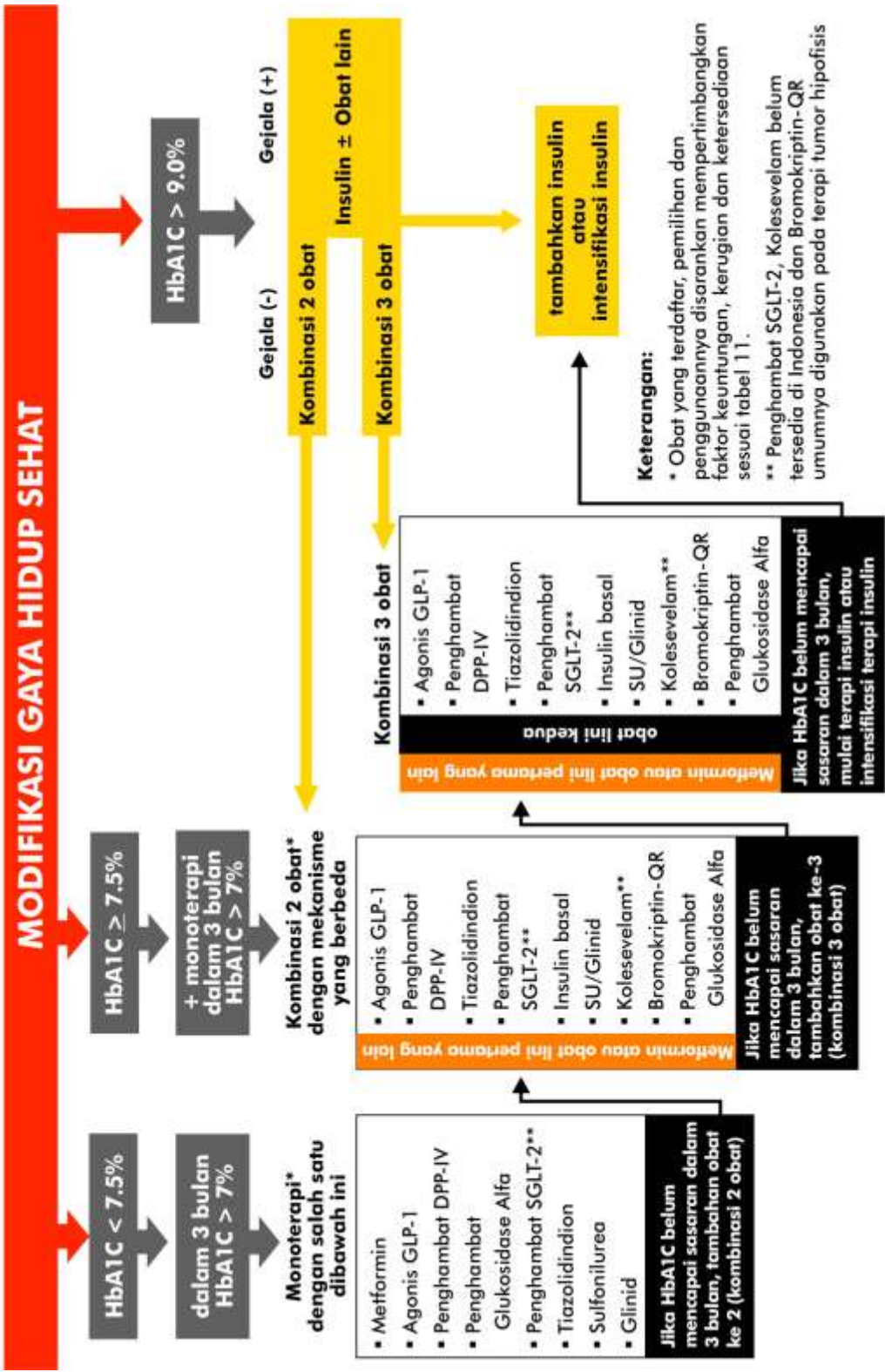


Gambar 2.2 Penatalaksanaan Diabetes (PERKENI, 2012).

Tabel 2.3 Golongan Obat Diabetes (PERKENI, 2012).

Golongan	Generik	Nama Dagang	(mg/tab)	Dosis Harian
Sulfonilurea	Glibenklamid	Daonil	2.5-5	2.5-15
		Glipizid	5-10	5-20
	Glikazid	Glucotrol	5-10	5-20
		Diamicon	80	80-320
		Diamicon-MR	30-60	30-120
		Glukuidon	30	30-120
	Glimepirid	Amaryl	1-2-3-4	0.5
		Gluvas	1-2-3-4	1-6
		Amadiab	1-2-3-4	1-6
		Metrix	1-2-3-4	1-6
Glinid	Repaglinid	Dexanorm	1	1.5-6
	Nateglinid	Starlix	120	360
Tiazolidindion	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45
		Deculin	15-30	15-45
		Pionis	15-30	15-45
Inhibitor α-glukosidase	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300
		Eclid	50-100	100-300
Biguanid	Metformin	Glucophage	500-850	250-3000
		Glumin	500	500-300
	Metformin XR	Glucophage XR	500-750	-
		Glumin XR	500	500-200
Inhibitor DPP-4	Vildagliptin	Galvus	50	50-100
	Sitagliptin	Januvia	25, 50, 100	25-100
	Saxagliptin	-	5	-
	Metformin	+ Onglyza	250/1.25	5
	Glibenklamid	+ Glucovance	500/2.5	
			500/5	
			1/250	
	Glimepirid	+ Amaryl- Met FDC	2/500	
			15/500	
	Pioglitazone	+ Pionix	30/850	
Metformin	+ Sitagliptin	50/500		
Metformin	+ Janumet	50/1000		
		Vidagliptin	50/500	
		Metformin	50/850	
		Metformin	50/100	

Konsensus Perkeni 2015: Algoritme Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia



n Gambar 2.3 Algoritme Pengelolaan Diabetes Tipe 2

2.9 Tinjauan Resep

2.9.1 Definisi

Resep adalah permintaan tertulis dari seorang dokter, dokter gigi, dokter hewan, kepada apoteker, baik dalam bentuk *paper* maupun *electronic* untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku (Permenkes No. 58/Menkes/Per/ 2014).

2.9.2 Ketentuan Resep

Resep yang benar adalah ditulis secara jelas, dapat dibaca, lengkap dan memenuhi peraturan perundangan serta kaidah yang berlaku. Adapun ketentuan resep yang dapat dilayani oleh apoteker, diantaranya adalah :

1. Resep harus ditulis dengan jelas dan lengkap
2. Apabila resep tidak dapat dibaca dengan jelas atau tidak lengkap, apoteker wajib menanyakan kepada penulis resep.
3. Apabila apoteker menganggap bahwa dalam resep terdapat kekeliruan atau penulisan yang tidak tepat, apoteker harus memberikan kepada dokter penulis resep.
4. Apabila dokter penulis resep tetap pada pendiriannya, tanggung jawab sepenuhnya dipikul oleh dokter yang bersangkutan (dokter wajib menyatakannya secara tertulis atau membubuhkan tanda tangan yang lazim di atas resep).
5. Apabila apoteker menganggap pada resep tersebut terdapat kekeliruan yang berbahaya dan tidak dapat menghubungi dokter penulis, penyerahan obat dapat ditunda (Permenkes No. 26/Menkes/Per/11/1981).

2.9.3 Kelengkapan Resep

Suatu resep dikatakan lengkap apabila memenuhi persyaratan sebagai berikut:

1. Nama, alamat dan nomor izin praktik dokter, dokter gigi atau dokter hewan.
2. Tanggal penulisan resep (*inscription*)
3. Tanda R/ pada bagian kiri setiap penulisan resep (*invocation*)

4. Nama setiap obat dan komposisinya (*praescriptio/ordonatio*)
5. Aturan pemakaian obat yang tertulis (*signatura*)

2.10 Tinjauan Rumah Sakit

2.10.1 Definisi

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 58/Menkes/Per/2014, Rumah Sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.

Pengaturan pelayanan rumah sakit bertujuan untuk :

- a. Mempermudah akses masyarakat untuk mendapatkan pelayanan kesehatan
- b. memberikan perlindungan terhadap keselamatan pasien, masyarakat, lingkungan rumah sakit dan sumber daya manusia di rumah sakit.
- c. meningkatkan mutu dan mempertahankan standar pelayanan rumah sakit.
- d. memberikan kepastian hukum, masyarakat, sumber daya manusia rumah sakit, dan rumah sakit.

2.10.2 RSUD dr. Haryoto Lumajang

RSUD dr. Haryoto Lumajang terletak di jalan Basuki Rahmat No. 5 berdiri pada tahun 1955, sehingga sudah cukup memiliki banyak pasien. Di rumah sakit ini terdapat tempat tidur, dan ada juga beberapa ruangan-ruangan khusus seperti ruangan isolasi, kamar bayi baru lahir dan ruangan ICU (*Intensive Care Unit*).

RSU dr. Haryoto Lumajang merupakan salah satu Rumah Sakit milik Pemprop Lumajang yang bermodel RSU, dikelola oleh Pemerintah Kabupaten dan tercatat kedalam Rumah sakit kelas B. Rumah sakit ini telah teregistrasi semenjak 28/01/2016 dengan nomor izin P2T/2/03.23/01/1/2014 dari Gubernur Jatim dengan sifat tetap, dan berlaku sampai 30 januari 2019. Setelah melakukan metode AKREDITASI RS seluruh Indonesia dengan proses pentahapan II (12 pelayanan) akhirnya diberikan status lulus akreditasi rumah sakit. RSU ini berlokasi di Jl. Basuki Rahmat No. 5, Lumajang, Indonesia.

RSUD dr. Haryoto lumajang adalah rumah sakit negeri kelas B. Rumah sakit ini mampu memberikan pelayanan kedokteran spesialis dan subspesialis terbatas. Dan juga menampung pelayanan rujukan dari rumah sakit lain.

