

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Mellitus**

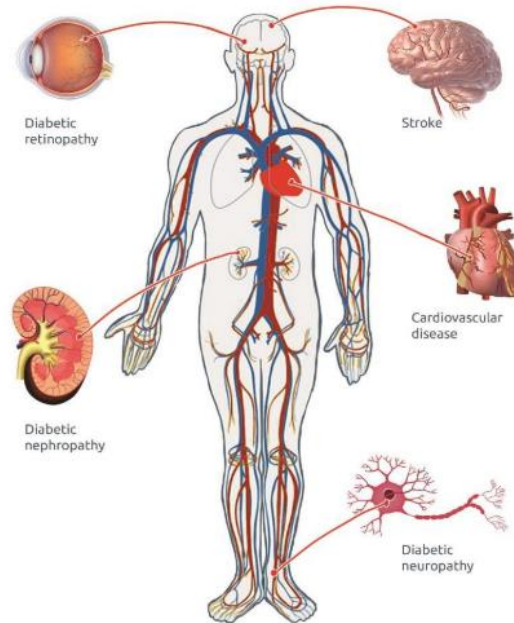
##### **2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus adalah sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dan diidentifikasi oleh adanya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat kerusakan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes adalah penyakit kronis yang kompleks dan membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan berbagai risiko selain pengendalian glikemik. (American Diabetes Association, 2011) (WHO, 2019).

##### **2.1.2 Gejala Diabetes Mellitus**

Gejala hiperglikemia ditandai dengan sering kencing (poliuria), sering haus (polidipsi), cepat lapar (polifagi), penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas, mudah lemas dan berkurang tenaga, dan penglihatan kabur. Gangguan pertumbuhan dan kerentanan terhadap infeksi tertentu juga dapat menyertai hiperglikemia kronis. Konsekuensi akut, yang mengancam jiwa dari kadar gula darah yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis. Ketoasidosis diabetik muncul jika tubuh tidak menghasilkan insulin yang cukup untuk mengubah glukosa menjadi sebagai sumber energi utama ke dalam sel-sel tubuh. Tanpa insulin yang cukup, tubuh akan mulai memecah lemak sebagai bahan bakar. Proses ini menyebabkan penumpukan asam darah yang disebut keton yang dapat menyebabkan dehidrasi, koma, dan jika tidak ada pengobatan yang efektif akan menyebabkan kematian. (American Diabetes Association, 2011) (WHO, 2019) (Kemenkes RI, 2019).

### 2.1.3 Komplikasi Diabetes Mellitus



Gambar 1 Komplikasi Diabetes Mellitus

Diabetes dapat mempengaruhi banyak sistem organ dalam tubuh dan akhirnya akan menyebabkan komplikasi serius. Efek spesifik yaitu kerusakan, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. Komplikasi diabetes jangka panjang dari diabetes termasuk retinopati dengan potensi kehilangan penglihatan, nefropati yang menyebabkan gagal ginjal, neuropati perifer dengan risiko ulkus kaki, amputasi, dan Charcot sendi, neuropati otonom yang menyebabkan gejala gastrointestinal, genitourinari, dan kardiovaskular serta disfungsi seksual. Penderita diabetes juga berisiko lebih tinggi terhadap penyakit lain termasuk jantung, penyakit arteri perifer dan serebrovaskular, obesitas, katarak, disfungsi ereksi, dan penyakit hati berlemak nonalkohol. (American Diabetes Association, 2011) (WHO, 2019) (Kemenkes RI, 2019)

Komplikasi dari diabetes dapat diklasifikasikan sebagai mikrovaskuler atau makrovaskuler. (Kemenkes RI, 2019)

A. Komplikasi mikrovaskuler yaitu kerusakan mata (retinopati), kerusakan sistem ginjal (nefropati) dan kerusakan sistem saraf (neuropati).

### **1. Retinopati**

Retinopati diabetik adalah komplikasi mikrovaskuler yang paling umum di antara penderita diabetes dan menyebabkan lebih dari 10.000 kasus baru kebutaan per tahun. Retinopati terkait dengan hiperglikemia berkepanjangan, dan beberapa bukti menyatakan bahwa retinopati dapat dimulai 7 tahun sebelum diagnosis klinis diabetes tipe 2. Lamanya menderita diabetes adalah prediktor yang paling signifikan terhadap terjadinya gangguan penglihatan pada orang-orang dengan diabetes tipe 2.

### **2. Nefropati**

Nefropati diabetik didefinisikan sebagai proteinuria persisten (lebih dari 500 mg protein atau 300 mg albumin per 24 jam) pada pasien tanpa infeksi saluran kemih atau penyakit lain yang menyebabkan proteinuria. Pada pasien dengan diabetes tipe 1, perkembangan nefropati klinis terjadi relatif terlambat; namun, pada pasien dengan diabetes tipe 2, proteinuria diabetes dapat terjadi saat diagnosis. Nefropati diabetik juga terkait dengan risiko peningkatan tekanan darah dan hipertensi.

### **3. Neuropati**

Neuropati perifer adalah komplikasi yang paling umum terlihat pada pasien DM tipe 2 di klinik rawat jalan. Paresthesia, mati rasa, atau nyeri merupakan gejala yang dominan. Kaki lebih sering terkena dibandingkan tangan. Manifestasi klinis dari neuropati otonom diabetes termasuk takikardia pada saat istirahat, intoleransi terhadap latihan, hipotensi ortostatik, konstipasi, gastroparesis, disfungsi ereksi, disfungsi sudomotor (anhidrosis, intoleransi panas, berkeringat dan/atau kulit kering), gangguan fungsi neurovaskular, dan kegagalan otonom hipoglikemia.

- B. Komplikasi makrovaskuler yaitu termasuk penyakit kardiovaskular, stroke dan penyakit vaskular perifer. Penyakit vaskular perifer dapat menyebabkan memar atau cedera yang tidak sembuh, gangren, dan akhirnya amputasi. Risiko untuk penyakit jantung koroner/PJK (coronary heart disease/ CHD) 2 sampai 4 kali lebih besar pada pasien diabetes dibandingkan pada individu nondiabetes. PJK merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan DM. Studi terbaru menunjukkan bahwa beberapa intervensi faktor risiko (pengendalian lipid dan hipertensi, terapi antiplatelet, berhenti merokok) dapat mengurangi komplikasi makrovaskular yang berlebihan

#### **2.1.4 Klasifikasi Diabetes Mellitus**

Menurut *International Diabetes Federation* dan WHO, diabetes mellitus diklasifikasikan menjadi :

##### **1. Diabetes Mellitus Tipe 1**

Diabetes tipe 1 sebelumnya dikenal sebagai *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dapat berkembang pada usia berapa pun, tetapi paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Ketika menderita diabetes tipe 1, ditandai oleh hiperglikemia karena defisiensi absolut hormon insulin atau sedikitnya insulin yang diproduksi oleh pankreas, yang berarti bahwa memerlukan suntikan insulin seumur hidup untuk menjaga kadar glukosa darah tetap terkendali. Pada diabetes tipe 1 dapat terjadi gejala berat seperti koma atau ketoasidosis, selain itu pasien berisiko tinggi mengalami komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskular.

##### **2. Diabetes Mellitus Tipe 2**

Diabetes tipe 2 atau sebelumnya bernama diabetes mellitus *non-insulin dependent* (NIDDM). Diabetes tipe 2 lebih umum terjadi pada orang dewasa dan menyumbang sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Ketika menderita

diabetes tipe 2, ditandai dengan hiperglikemia karena defek sekresi insulin yang biasanya disertai dengan resistensi insulin. Landasan pengobatan diabetes tipe 2 adalah gaya hidup sehat, termasuk peningkatan aktivitas fisik dan diet sehat untuk mengontrol kadar glukosa darah. Namun, seiring waktu sebagian besar orang dengan diabetes tipe 2 akan membutuhkan obat-obatan oral dan / atau insulin untuk menjaga kadar glukosa darah tetap terkendali. Diabetes tipe 2 terkait dengan obesitas, penurunan aktivitas fisik dan diet yang tidak sehat akan menyebabkan resistensi insulin. Pasien berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.

### **3. Diabetes Mellitus Gestasional**

Gestational diabetes (GDM) adalah jenis diabetes yang terdiri dari glukosa darah tinggi selama kehamilan dan dikaitkan dengan komplikasi pada ibu dan anak. GDM biasanya menghilang setelah kehamilan tetapi wanita yang terkena dan anak-anak mereka berisiko lebih tinggi terkena diabetes tipe 2 di kemudian hari.

Selain ketiga tipe diabetes tersebut, berdasarkan Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2015 menyebutkan bahwa ada diabetes tipe lain yang disebabkan karena defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pancreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, imunologi (jarang), sindroma genetik lain yang terkait dengan DM. (Kemenkes RI, 2019)

### **2.1.5 Pengobatan Diabetes Mellitus**

#### **A. Non Farmakoterapi**

##### **1. Pengaturan makan**

Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi yang baik. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel  $\beta$  terhadap stimulus glukosa. Salah satu penelitian melaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6% (HbA1c adalah salah satu parameter status DM), dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup. (Kemenkes RI, 2019)

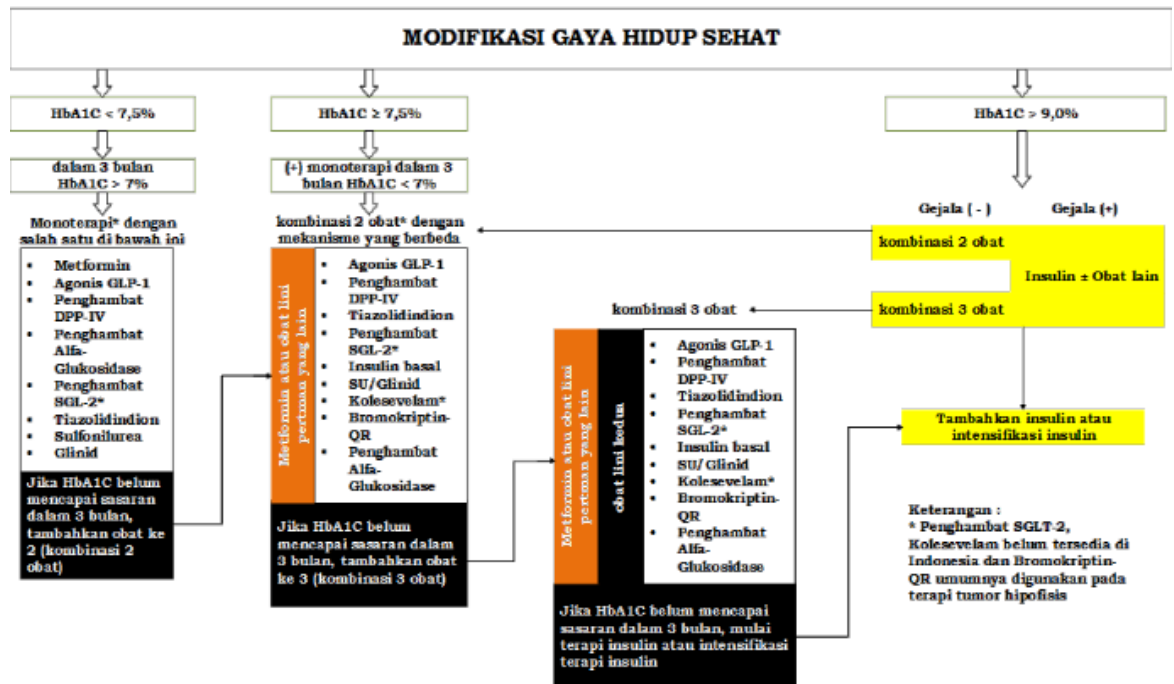
##### **2. Latihan Jasmani**

Latihan jasmani merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 apabila tidak kontraindikasi. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah sebelum latihan jasmani. Apabila kadar glukosa darah  $<100$  mg/dL pasien harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila  $>250$  mg/dL dianjurkan untuk menunda latihan jasmani. Kegiatan sehari-hari atau aktivitas sehari-hari bukan termasuk dalam latihan jasmani meskipun dianjurkan untuk selalu aktif setiap hari. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas

sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti: jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara mengurangi angka 220 dengan usia pasien. Pada penderita DM tanpa kontraindikasi (contoh: osteoarthritis, hipertensi yang tidak terkontrol, retinopati, nefropati) dianjurkan juga melakukan resistance training (latihan beban) 2-3 kali/perminggu sesuai dengan petunjuk dokter. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Intensitas latihan jasmani pada penyandang DM yang relatif sehat dapat ditingkatkan, sedangkan pada penyandang DM yang disertai komplikasi intensitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu. (Kemenkes RI, 2019)

## B. Farmakoterapi

### Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Mellitus menurut Pedoman Pelayanan Kefarmasian Pada Diabetes Mellitus Kemenkes



Gambar 2 Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

## C. Terapi Obat Diabetes Oral

### 1. Golongan Sulfonilurea

Kerja utama sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin sehingga efektif hanya jika masih ada aktivitas sel beta pancreas dan pada pemberian jangka lama sulfonilurea juga memiliki kerja di luar pankreas. Semua golongan sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia, tetapi hal ini tidak biasa terjadi dan biasanya menandakan kelebihan dosis. Hipoglikemia akibat sulfonilurea dapat menetap berjam-jam dan pasien harus dirawat di rumah sakit.



## 2. Golongan Meglitinid

Nateglinid dan repaglinid menstimulasi pelepasan insulin. Kedua obat ini mempunyai mula kerja cepat dan kerja singkat, dan diminum dekat sebelum tiap kali makan. Repaglinid diberikan sebagai monoterapi pada pasien yang tidak kelebihan berat badan atau pada pasien yang kontraindikasi atau tidak tahan dengan metformin, atau dapat diberikan kombinasi dengan metformin. Nateglinid hanya disetujui digunakan bersama metformin.

## 3. Golongan Biguanid

Kerja utama adalah menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Karena kerjanya hanya bila ada insulin endogen, maka hanya efektif bila masih ada fungsi sebagian sel islet pankreas. Metformin merupakan obat pilihan pertama pada pasien diabetes mellitus tipe 2 termasuk pasien dengan berat badan berlebih dalam kondisi diet ketat gagal untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa juga digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal. Juga digunakan untuk diabetes yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi sulfonilurea.

## 4. Golongan Tiazolidindion

Tiazolidindion dan pioglitazon, menurunkan resistensi insulin perifer, menyebabkan penurunan kadar glukosa darah. Obat ini juga digunakan tunggal atau kombinasi dengan metformin atau dengan sulfonilurea (jika metformin tidak sesuai), kombinasi tiazolidindion dan metformin lebih baik dari kombinasi tiazolidindion dan sulfonilurea terutama pada pasien dengan berat badan berlebih. Respon yang tidak memadai terhadap kombinasi metformin dan sulfonilurea menunjukkan kegagalan pelepasan insulin, pemberian pioglitazon tidak begitu penting pada keadaan ini dan pengobatan dengan insulin tidak boleh ditunda. Kontrol glukosa darah dapat memburuk sementara jika tiazolidindion diberikan sebagai pengganti obat antidiabetik oral yang sebelumnya digunakan dalam bentuk kombinasi dengan antidiabetik lain. Keuntungan penggunaan jangka panjang tiazolidindion belum diketahui.

5. Golongan Penghambat  $\alpha$ -glukosidase

Akarbosa, merupakan penghambat alpha-glukosidase intestinal, yang memperlambat absorpsi karbohidrat dan sukrosa. Akarbosa mempunyai efek kecil tapi bermakna dalam menurunkan glukosa darah dan dapat digunakan tunggal atau sebagai penunjang terapi jika metformin atau sulfonilurea tidak memadai. Hiperglikemia postprandial pada diabetes tipe 1 (tergantung insulin) dapat dikurangi dengan akarbosa, tetapi sekarang jarang digunakan. Terjadinya flatulensi menghalangi penggunaan akarbosa walaupun efek samping ini cenderung menurun dengan waktu.

6. Golongan Inhibitor Dipeptidyl Peptidase - 4 (DPP-IV)

7. Golongan Penghambat Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT2)

#### **D. Terapi Insulin**

Dasar pemikiran terapi insulin :

1. Sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diupayakan mampu menyerupai pola sekresi insulin yang fisiologis.
2. Defisiensi insulin mungkin berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan.
3. Terapi insulin untuk substitusi ditujukan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi.
4. Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa, sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang atau panjang).
5. Penyesuaian dosis insulin basal untuk pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan menambah 2-4 unit setiap 3-4 hari bila sasaran terapi belum tercapai.

6. Apabila sasaran glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan HbA1c belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja cepat (rapid acting) yang disuntikan 5-10 menit sebelum makan atau insulin kerja pendek (short acting) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan.
7. Insulin basal juga dapat dikombinasikan dengan obat antihiperglikemia oral untuk menurunkan glukosa darah prandial seperti golongan obat peningkat sekresi insulin kerja pendek (golongan sulfonilurea), atau penghambat penyerapan karbohidrat dari lumen usus (akarbose), atau metformin (golongan biguanid).
8. Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian.

#### **E. Terapi Kombinasi**

Dalam penatalaksanaan Diabetes Mellitus, kadang diperlukan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat antihiperglikemia oral. Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang).

Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 6-10 unit. Kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, sedangkan pemberian obat antihiperglikemia oral dihentikan dengan hati-hati. Belakangan ini telah dipasarkan sediaan *Fixed dose combination* yakni 2 golongan obat oral antidiabetik dalam 1 kemasan. Sediaan ini dibuat untuk meningkatkan kepatuhan penderita karena cara minum obat yang lebih sederhana. Pemberian *Fixed dose combination* ini hanya ditujukan pada pasien diabetes mellitus yang telah stabil dengan jenis obat diabetes mellitus dengan dosis tertentu.

## **2.2 Kepatuhan**

Kepatuhan terhadap terapi adalah penentu utama keberhasilan pengobatan. Kepatuhan adalah sejauh mana pasien mengikuti instruksi medis dan dapat digambarkan melalui sejauh mana perilaku seseorang minum obat, mengikuti diet, dan / atau menjalankan perubahan gaya hidup, sesuai dengan rekomendasi yang disepakati dari penyedia layanan kesehatan. Banyak pasien dengan penyakit kronis termasuk asma, hipertensi, diabetes dan HIV / AIDS, mengalami kesulitan untuk mematuhi rejimen yang direkomendasikan kepada mereka dan hal tersebut menyebabkan manajemen dan kontrol penyakit yang kurang optimal. Kepatuhan yang buruk mengurangi manfaat klinis yang optimal dan karena itu mengurangi efektivitas sistem kesehatan secara keseluruhan. Kepatuhan yang buruk juga menyebabkan komplikasi medis dan psikososial penyakit, mengurangi kualitas

hidup pasien, dan menyia-nyiakan sumber daya perawatan kesehatan. Beberapa faktor yang menyebabkan kepatuhan berkaitan dengan dengan pasien, karakteristik penyakit dan perawatannya, atribut dari sistem perawatan kesehatan dan pemberian layanan juga memiliki pengaruh besar. Tiga penyakit kronis yang lazim memiliki kepatuhan rendah yaitu diabetes, hipertensi, dan asma. (WHO, 2003) (Kemenkes RI, 2019).