

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengertian Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang dengan karakteristik tingginya gula darah karena gangguan kerja insulin, ketidakmampuan pankreas untuk mensekresi insulin, atau keduanya. Dalam jangka panjang, jika berada dalam keadaan gula darah tinggi yang kronis, kerusakan atau kecacatan dapat terjadi di berbagai organ, termasuk mata, saraf, jantung, ginjal dan pembuluh darah. (American Diabetes Association, 2020)

DM adalah penyakit kondisi jangka panjang ("kronis") yang serius dimana tubuh manusia tidak dapat menghasilkan insulin dengan cukup atau tidak dapat digunakan secara efektif insulin yang dihasilkannya, yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah. Kelenjar pankreas memproduksi hormon penting yang disebut Insulin. Karena hal ini, memungkinkannya glukosa dari aliran darah dapat memasuki sel-sel tubuh dan glukosa tersebut diubah menjadi energi. Kekurangan insulin, atau kegagalan sel untuk meresponnya, menyebabkan hiperglikemia (gula darah tinggi), hal ini merupakan tanda klinis dari diabetes melitus. (International Diabetes Federation, 2019)

#### **2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus**

Menurut American Diabetes Association (ADA) 2020, kategori Diabetes Melitus adalah Diabetes Melitus tipe 1, Diabetes Melitus tipe 2, Diabetes Melitus Gestasional, dan jenis Diabetes Melitus Tipe Lain. Namun, jenis diabetes yang umum adalah Diabetes Melitus Tipe 1 dan Diabetes Melitus Tipe 2.

##### **1. Diabetes Melitus Tipe 1**

Penyebab pada diabetes tipe 1 adalah reaksi autoimun, yaitu sistem kekebalan tubuh menyerang pada sel-sel  $\beta$  yang memproduksi insulin dari pankreas. Akibatnya, tubuh akan menghasilkan sangat sedikit atau tidak ada insulin. Pada

DM tipe 1 bisa terjadi di semua kelompok usia dan lebih sering terlihat pada anak-anak dan remaja. Pada penderita DM tipe 1 tidak dapat bertahan hidup tanpa insulin, karena membutuhkan penyuntikkan insulin setiap harinya agar kadar gula darah tetap terjaga dalam kisaran yang tepat. (International Diabetes Federation, 2019)

## 2. Diabetes Melitus Tipe 2

Hiperglikemia (gula darah tinggi) pada DM tipe 2 adalah hasil dari sel-sel tubuh yang awalnya tidak merespon sepenuhnya terhadap insulin, situasi ini disebut 'resistensi insulin'. Dalam kondisi resistensi insulin, produksi insulin meningkat karena hormon tidak bekerja secara efektif. Seiring waktu, sel beta pankreas mungkin tidak memenuhi permintaan, berpotensi mengakibatkan produksi insulin tidak mencukupi. Diabetes tipe 2 paling umum pada orang tua, tetapi lebih umum terjadi pada kelompok usia anak-anak serta dewasa muda karena meningkatnya kenaikan berat badan/obesitas, kurang berolahraga, serta peningkatan diet yang tidak memadai. (International Diabetes Federation, 2019)

## 3. Diabetes Melitus Gestasional

Menurut WHO dan (FIGO) International Federation of Gynecology and Obstetrics, hiperglikemia pada kehamilan dapat dikategorikan menjadi (DMG) atau diabetes melitus gestasional. DMG pertama kali didiagnosis selama kehamilan dan dapat terjadi kapan saja selama kehamilan (kemungkinan besar setelah 24 minggu). DIP (Diabetes in Pregnancy) berlaku untuk ibu hamil yang sebelumnya telah mengetahui diabetes atau mengalami hiperglikemia yang didiagnosis pertama kali selama kehamilan. DIP juga dapat terjadi kapan saja selama kehamilan, termasuk trimester pertama. (International Diabetes Federation, 2019)

## 4. Diabetes Melitus Tipe Lain

Laporan WHO yang baru-baru ini diterbitkan tentang klasifikasi diabetes melitus mencantumkan sejumlah 'jenis spesifik lainnya' [diabetes] termasuk diabetes monogenik dan apa yang pernah disebut 'diabetes sekunder'. Diabetes monogenik, seperti namanya, hasil dari satu gen daripada kontribusi pada gen tertentu dan faktor lingkungan tertentu, seperti yang diamati pada DM tipe 1

dan DM tipe 2. Ini sering salah didiagnosis sebagai DM tipe 1 atau DM tipe 2. (International Diabetes Federation, 2019). Diabetes tipe lain ini dapat disebabkan karena penyakit pankreas eksokrin, gangguan endokrin yang menyebabkan sekresi berlebih hormon yang memusuhi insulin, obat dan diabetes yang diinduksi bahan kimia dari obat-obatan yang dapat mengganggu sekresi insulin serta dapat disebabkan oleh infeksi virus yang terkait dengan penghancuran sel beta. (International Diabetes Federation, 2019)

### **2.3 Gejala Diabetes Melitus**

DM sering muncul tanpa adanya gejala. Namun, ada gejala-gejala yang perlu diperhatikan terkait kemungkinan kondisi diabetes. Gejala khas yang sering dirasakan pada penderita DM diantaranya *poliuria* (meningkatnya frekuensi buang air kecil), *polidipsia* (rasa haus berlebih), dan *polifagia* (mudah lapar/banyak makan). Selain itu, penglihatan berkabut/penglihatan kabur, pada tangan dan kaki mengalami kesemutan, gangguan koordinasi gerakan tubuh, sering kali muncul rasa gatal yang sangat mengganggu (gatal-gatal), dan tanpa alasan yang jelas berat badan menjadi menurun. (P2PTM Kementerian Kesehatan RI, 2019)

### **2.4 Faktor Risiko Diabetes Melitus**

Seperti penyakit tidak menular lainnya, diabetes memiliki faktor risiko atau faktor pencetus yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit. Upaya pengendalian faktor risiko dapat mencegah diabetes dan menurunkan angka kematian. Faktor risiko DM terbagi menjadi faktor yang dapat diperbaiki dan tidak dapat diperbaiki. Faktor risiko yang tidak dapat diperbaiki yaitu ras, suku, jenis kelamin, usia, adanya riwayat keluarga diabetes, riwayat melahirkan bayi diatas 4.000g, dan riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah (BBLR atau kurang <2500g). Risiko yang dapat diperbaiki adalah kelebihan berat badan, obesitas, kurang olahraga, hipertensi, dislipidemia, dan tidak seimbangnya pola makan (tinggi kalori) yang merugikan kesehatan. Pradiabetes ditandai dengan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT 140-199 mg/dl) atau Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT <140mg/dl) dan merokok. (Kementerian Kesehatan RI, 2020)

## **2.5 Tatalaksana Diabetes Melitus**

Penatalaksanaan pada diabetes dapat dilakukan dengan tanpa pengobatan (non farmakoterapi) dan pengobatan dengan obat (farmakoterapi). Penatalaksanaan non farmakoterapi berupa pengaturan makan dan latihan jasmani merupakan langkah pertama yang harus dilakukan. Dengan tidak adanya kontrol non-farmakologis, terapi hipoglikemik oral, terapi insulin, atau kombinasi keduanya dapat digunakan secara paralel dengan terapi obat. (Kementerian Kesehatan RI, 2019)

### **2.5.1 Terapi Non Farmakologi**

#### **1. Pengaturan Makan**

Tidak ada diet tunggal untuk penderita diabetes dengan perawatan ini, dan perencanaan makanan harus disesuaikan dengan kebutuhan individu. (American Diabetes Association, 2020). Nutrisi yang baik adalah salah satu kunci manajemen diabetes yang efektif. Pola makan yang direkomendasikan adalah pola makanan dengan komposisi karbohidrat, protein, dan lipid yang seimbang sesuai dengan status gizi, yaitu karbohidrat (10-67%), protein (10-15%) dan lipid (20-25%). Penurunan berat badan tampaknya memiliki potensi untuk meningkatkan respons sel  $\beta$  terhadap rangsangan glukosa dan dapat menurunkan resistensi insulin. (Kementerian Kesehatan RI, 2019)

#### **2. Latihan jasmani**

Merupakan termasuk salah satu pilar manajemen DM tipe 2 dengan tidak memiliki kontraindikasi. Aktivitas fisik harian dan olahraga dilakukan secara teratur, sekitar 30 - 45 menit, 3-5 kali seminggu. Dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah sebelum berolahraga. Selain menjaga kebugaran, olahraga juga meningkatkan kontrol gula darah karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan dapat membantu dalam menurunkan berat badan. (Kementerian Kesehatan RI, 2019)

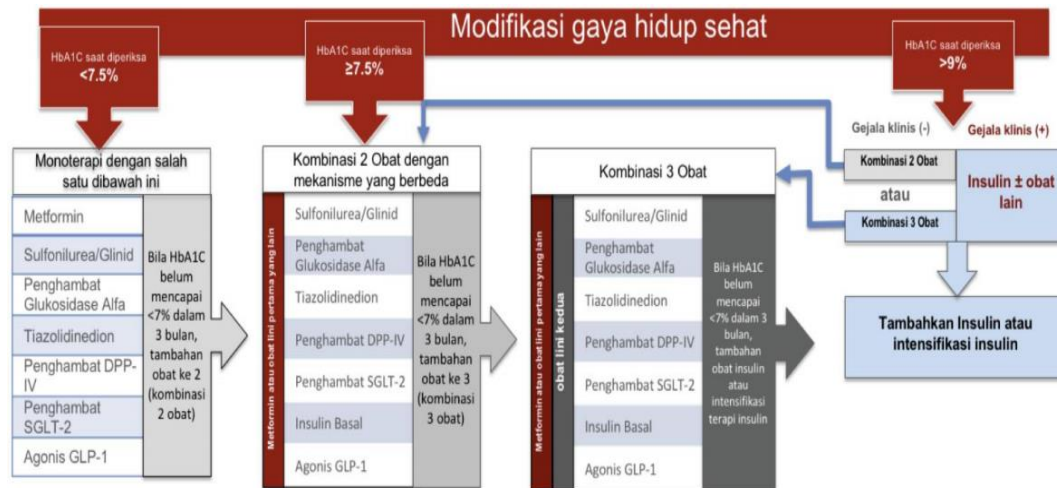
### **2.5.2 Terapi Farmakologi**

Penting untuk ditinjau bahwa daftar obat algoritme ini tidak menunjukkan dalam urutan pemilihan. Pilihan obat bersifat individual, efektivitas obat, efek samping obat, efek kenaikan berat badan, risiko hipoglikemia, kemampuan kebijakan harga obat, dan kearifan lokal tetap harus diperhatikan. Oleh karena itu, pemilihan obat

dilakukan (individual) sesuai dengan kebutuhan/kepentingan individu pasien DM. (Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia [PERKENI], 2019)

**Gambar 2. 1 Algoritma Tatalaksana DM Tipe 2**

(Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia [PERKENI], 2019)



Penatalaksanaan pengobatan non-obat berupa pengaturan diet dan olahraga mengambil langkah-langkah berikut berupa pengelolaan terapi dengan obat yaitu terapi hipoglikemik oral, terapi insulin atau kombinasi keduanya jika kontrol glukosa darah pasien gagal. Tujuannya adalah untuk mengatur kadar gula darah dan mencegah komplikasi. (American Diabetes Association, 2020).

## 1. Obat Antidiabetik Oral

### a) Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan golongan yang digunakan sebagai farmakoterapi dalam pengobatan awal diabetes, terutama ketika gula darah tinggi. Kerja utama sulfonilurea ialah meningkatkan sekresi insulin. Oleh karena itu, hanya efektif apabila masih terdapat aktivitas sel beta pankreas. Selain itu sulfonilurea bekerja di luar pankreas bila diberikan untuk waktu yang lama.

### b) Glongan Meglitinid

Mekanisme kerja pada golongan meglitinid sama dengan golongan sulfonilurea. Karena memiliki durasi kerja yang singkat, sehingga obat golongan ini digunakan setelah makan (postprandial). Nateglinid dan Repaglinid juga bertindak untuk

merangsang pelepasan insulin. Kedua obat tersebut memiliki onset yang cepat dan efek short-acting, yang diminum sebelum makan. Keduanya adalah obat yang bekerja dalam menurunkan gula darah setelah makan, dengan memiliki efek hipoglikemik yang minimal.

c) Golongan Biguanid

Tindakan utama golongan biguanid adalah mengurangi produksi glukosa dan meningkatkan penggunaan glukosa dalam jaringan. Ia bekerja hanya dengan adanya insulin endogen dan hanya efektif jika sel-sel beta masih berfungsi. Metformin adalah obat pilihan pertama untuk pasien diabetes tipe 2, termasuk pasien obesitas yang gagal mengelola diabetesnya. Metformin juga digunakan bagi penderita diabetes dimana yang tidak dapat mengatur terapi sulfonilurea.

d) Golongan Tiazolidindion

Kelompok ini bekerja dengan cara mengurangi resistensi insulin perifer, sehingga dapat terjadinya penurunan gula darah. Tiazolidindion dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi. Kombinasi dapat dilakukan dengan metformin ataupun sulfonilurea (apabila tidak sesuai pada metformin). Tiazolidindion dikombinasikan dengan metformin lebih unggul daripada dikombinasikan dengan sulfonilurea, terutama bagi penderita dengan berat badan berlebih. Efek samping dari tiazolidindion yaitu penambahan berat badan, peningkatan plasma darah dan edema serta memburuknya gagal jantung kongestif.

e) Glukoside-alfa inhibitor

Acarbose adalah inhibitor glukosida-alfa yang bekerja dengan menghambat penyerapan karbohidrat dan sukrosa dengan menghambat alfa-glukosidase intestinal. Efek kecil acarbose penting untuk menurunkan kadar gula darah, juga dapat diberikan tunggal atau terapi kombinasi/tambahan apabila sulfonilurea atau metformin sudah tidak memadai.

f) DPP-4 Inhibitor

Monoterapi dengan inhibitor DPP4 memiliki efek positif pada penurunan kadar HbA1c (hemoglobin A1c). Penggunaan penghambat DPP4 dalam waktu lama dapat memiliki efek samping yang rendah, seperti hipoglikemia, gangguan gastrointestinal, penambahan berat badan dan edema. Pada pasien dengan fungsi

ginjal yang parah dan disfungsi hati, penyesuaian dosis kelas obat ini harus berhati-hati dalam penggunaan obat DPP4.

g) Sodium-Glucose Co-transporter-2 inhibitor

Obat golongan inhibitor SGLT- 2 ialah tipe baru obat antidiabetik oral dengan aktivitas yang membatasi reabsorpsi glukosa pada ginjal (tubulus distal) dengan metode membatasi kinerja transporter glukosa SGLT-2.

**Tabel 2. 1 Obat Antidiabetik Oral**

Pedoman Pelayanan Kefarmasian pada Diabetes Melitus (Kementerian Kesehatan RI, 2019)

No.	Golongan	Obat	mg/tab	Efek Samping
1	<b>Sulfonilurea</b>	Glibenclamide	2,5 dan 5	BB naik, hipoglikemia
		Glipizid	5 dan 10	
		Gliquidone	30	
		Glicazid	30; 60; 80	
		Glimepirid	1, 2, 3 dan 4	
2	<b>Glinid</b>	Nateglinide	60-120	BB naik, hipoglikemia
		Repaglinide	0,5; 1 dan 2	
3	<b>Biguanide</b>	Metformin	500; 850 dan 1000	Dispepsia, diare, asidosis laktat
4	<b>Alfa-glukosidase inhibitor</b>	Acarbose	50 dan 100	Flatulens, tinja lembek
5	<b>Tiazolidindion</b>	Pioglitazone	15 dan 30	Edema
6	<b>DPP-4 inhibitor</b>	Sitagliptin	25; 50 dan 100	Muntah
		Vildagliptin	50	
		Linagliptin	5	
7	<b>SGLT-2 inhibitor</b>	Dapaglifozin	5 dan 10	Dehidrasi, infeksi saluran kemih

## **2. Kombinasi Antidiabetik Oral**

Pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi kadang diperlukan dalam penatalaksanaan Diabetes Melitus. Pemberian Obat hipoglikemik oral atau pemberian insulin harus mulai dengan dosis yang rendah dan ditingkatkan secara berkala sesuai dengan respons terhadap kadar glukosa darah. Ketika digunakan dalam kombinasi dengan dosis tetap, baik secara tunggal atau dalam kombinasi dengan agen glikemik oral, wajib memakai 2 berbagai obat dengan tiap-tiap obat mempunyai mekanisme kerja yang berbeda. Jika kombinasi dua macam obat dalam situasi tertentu kadar glukosa darah tidak mencapai target, kombinasi dua macam obat antidiabetik oral dengan insulin dapat diberikan. Pasien yang memiliki alasan klinis karena tidak dapat menggunakan insulin dapat menggunakan kombinasi dengan tiga macam obat antidiabetik oral. (Kementerian Kesehatan RI, 2019)