

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soelistijo and et al, 2019). Peningkatan glukosa darah dan perubahan metabolisme lemak dan protein disebabkan oleh kelainan pada sekresi, kerja (sensitivitas) insulin, atau keduanya, meskipun terdapat banyak faktor etiologi (DIPIRO, 2020).

Kadar glukosa darah sewaktu adalah ≥ 200 mg/dL, sedangkan kadar glukosa darah puasa adalah ≥ 126 mg/dL. Jika seseorang memiliki glukosa darah yang lebih tinggi dari biasanya dan menunjukkan gejala-gejala yang biasa terjadi, maka dia didiagnosis menderita diabetes melitus (PERKENI, 2021).

2.2 Epidemiologi

Diabetes tipe 1 dan tipe 2 adalah dua kategori besar yang menjadi bagian dari mayoritas pasien DM, baik secara keseluruhan maupun sebagian. Insufisiensi insulin absolut terjadi pada pasien diabetes tipe 1. Resistensi insulin sering kali terjadi bersamaan dengan berbagai tingkat disfungsi seluler pada pasien diabetes tipe 2 (DIPIRO, 2020). Meningkatnya prevalensi DM antara lain disebabkan oleh tiga pengaruh yaitu gaya hidup, etnis, dan usia. Pada DM tipe 2 menyumbang sekitar 90% hingga 95% dari seluruh kasus DM yang terdiagnosis, perkembangannya progresif, dan sering kali didahului oleh peningkatan risiko diabetes (sebelumnya dikenal dengan istilah pradiabetes). DM tipe 2 yang disebabkan oleh faktor usia berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi. Pada tahun 2010, 10,9 juta orang di Amerika Serikat yang berusia 65 tahun atau lebih menderita diabetes dan seiring bertambahnya usia penduduk, kejadian DM tipe 2 diperkirakan akan meningkat (DIPIRO, 2013).

2.3 Patofisiologi DM Tipe 2

Resistensi insulin sampai batas tertentu dikombinasikan dengan kerusakan sel beta menyebabkan diabetes tipe 2. Penurunan sel beta yang stabil terjadi dari waktu ke waktu. Mayoritas penderita diabetes tipe 2 mengalami obesitas atau kelebihan berat badan. Resistensi insulin sebagian besar disebabkan oleh obesitas perut. Karena diabetes tipe 2 memiliki pola pewarisan yang kuat, genetika memainkan pengaruh yang signifikan dalam perkembangan penyakit ini. Sebagian besar kelainan genetik yang terkait dengan diabetes tipe 2 tampaknya berdampak pada perkembangan dan fungsi sel beta, sensitivitas sel terhadap aksi insulin, atau timbulnya obesitas. Akibatnya, diabetes tipe 2 mungkin bersifat poligenetik, yang berarti bahwa kombinasi anomali yang berbeda berkontribusi pada perkembangannya pada kelompok yang berbeda dan beberapa cacat genetik berkontribusi pada etiologinya. (DIPIRO, 2020).

2.4 Diagnosis DM Tipe 2

Kadar glukosa darah diperiksa untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus. Tes glukosa enzimatis dengan menggunakan plasma darah vena adalah tes glukosa darah yang disarankan. Dengan menggunakan glukometer, hasil pengobatan dapat dilacak. Penderita DM memiliki berbagai masalah, seperti:

- DM umumnya dikaitkan dengan poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan.
- Kekhawatiran tambahan termasuk disfungsi ereksi, kelemahan, kesemutan, gatal, penglihatan kabur, dan pruritus vulva pada wanita.

Tabel 2. 1 Tabel Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

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

Hasil pemeriksaan yang tidak sesuai dengan kriteria normal atau kriteria DM yang menempatkan seseorang dalam kelompok prediabetes meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): tes glukosa plasma TTGO 2 jam kurang dari 140 mg/dL dan hasil tes glukosa plasma puasa antara 100 dan 125 mg/dL;
- Tes glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140 dan 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa kurang dari 100 mg/dL mengindikasikan gangguan toleransi glukosa (TGT);
- GDPT dan TGT didapatkan secara bersamaan
- Hasil tes HbA1c, yang menunjukkan nilai 5,7 - 6,4%, juga dapat digunakan untuk mendiagnosis prediabetes.

Tabel 2. 2 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes Dan Prediabetes

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

(PERKENI, 2021)

2.5 Klasifikasi Penyakit Diabetes

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia 2021 (PERKENI, 2021), klasifikasi penyakit diabetes melitus sebagai berikut:

1. Tipe 1

Kematian sel beta, yang sering dikaitkan dengan insufisiensi insulin absolut autoimun dan idiopatik, adalah penyebab diabetes melitus tipe 1.

2. Tipe 2

Resistensi insulin dengan insufisiensi insulin relatif terhadap defek sekresi insulin dengan resistensi insulin adalah penyebab utama diabetes melitus tipe 2.

3. Diabetes melitus gestasional

Bila diabetes tidak ada sebelum hamil, diabetes ditemukan pada trimester kedua atau ketiga kehamilan.

4. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain

Diabetes yang disebabkan oleh:

- a. Sindroma diabetes monogenic (diabetes neonatal, *maturity – onset diabetes of the young* [MODY atau diabetes usia muda])
- b. Penyakit eksokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis)
- c. Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.6 Faktor Risiko DM Tipe 2

Menurut (Kemenkes, 2019), berikut ini adalah faktor risiko diabetes melitus tipe 2:

- a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:
 - $\geq$ Usia >40 tahun
 - Diabetes mellitus dalam riwayat keluarga
 - Riwayat diabetes gestasional di masa lalu
 - Berat badan lahir rendah di masa lalu-kurang dari 2.500 gram
- b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
 - Termasuk kelebihan berat badan (berat badan > 120% dari berat badan optimal atau BMI > 23 kg/m²), memiliki lingkar perut setidaknya 90 cm untuk pria dan 80 cm untuk Wanita
 - Tidak berolahraga
 - Tekanan darah atau Hipertensi lebih dari 140/90 mmHg
 - Riwayat dislipidemia, konsentrasi lipid (trigliserida $\geq$ 250 mg/dL atau kolesterol HDL $\leq$ 35 mg/dL)
 - Riwayat penyakit kardiovaskular
 - Pola makan yang tidak sehat dengan sedikit serat dan banyak gula
 - Merokok

2.7 Tatalaksana DM Tipe 2

Secara umum, manajemen berupaya meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes. Melalui perawatan pasien secara menyeluruh, tekanan darah, berat badan, profil lipid, dan glukosa darah harus terkendali (PERKENI, 2021). Baik non-farmakoterapi (pengelolaan tanpa obat) maupun farmakoterapi (pengelolaan dengan obat) dapat digunakan untuk mengobati diabetes.

Tujuan penatalaksanaan memiliki 3 tujuan, yaitu:

1. Tujuan jangka pendek: menurunkan kemungkinan timbulnya masalah akut, meningkatkan kualitas hidup, dan menghilangkan gejala-gejala DM.
2. Tujuan jangka panjang adalah untuk menghentikan konsekuensi mikroangiopati dan makroangiopati agar tidak bertambah parah.
3. Pengurangan morbiditas dan mortalitas DM adalah tujuan akhir terapi.

2.7.1 Non Farmakoterapi

1) Pengaturan makan

Sangat penting untuk menekankan kepada pasien diabetes melitus (DM) akan pentingnya frekuensi, jenis, dan jumlah makan, terutama bagi mereka yang sedang menjalani pengobatan yang meningkatkan produksi insulin atau terapi insulin itu sendiri. Diet sangat dianjurkan untuk keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel beta terhadap stimulus glukosa. Diet yang baik meliputi makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal:

- Karbohidrat dibutuhkan untuk asupan energi yaitu berupa karbohidrat yang terutama karbohidrat berserat tinggi. Dianjurkan sebesar 45-65% total karbohidrat.
- Ikan, unggas, terutama bagian dada, tahu, tempe, produk susu rendah lemak, kacang almond, udang, dan cumi-cumi adalah sumber protein yang baik karena rendah lemak.
- Lemak, sumber lemak diusahakan berasal dari bahan nabati yang dianjurkan sekitar 20-25% kebutuhan kalori. Kolesterol tidak melebihi 200 mg per hari.
- Serat sangat penting dimana 20-35 gram per hari yang berasal dari sayur dan buah-buahan segar.
- Natrium, dengan asupan yaitu < 1500 mg per hari.

- Pemanis alternatif, digunakan sepanjang tidak melebihi batas aman. Pemanis alternatif dikelompokkan menjadi pemanis berkalori dan pemanis tak berkalori. Contoh pemanis berkalori yaitu glukosa alkohol seperti *isomalt*, *lactitol*, *maltitol*, *mannitol*, *sorbitol* dan *xylitol*. Fruktosa tidak dianjurkan digunakan pada penderita DM. Contoh pemanis tak berkalori yaitu aspartame, sakarin, acesulfame, potassium, sucrose, neotame.

Jumlah kalori disesuaikan dengan jenis kelamin, berat badan, status gizi, umur, stress akut dan kegiatan fisik untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal.

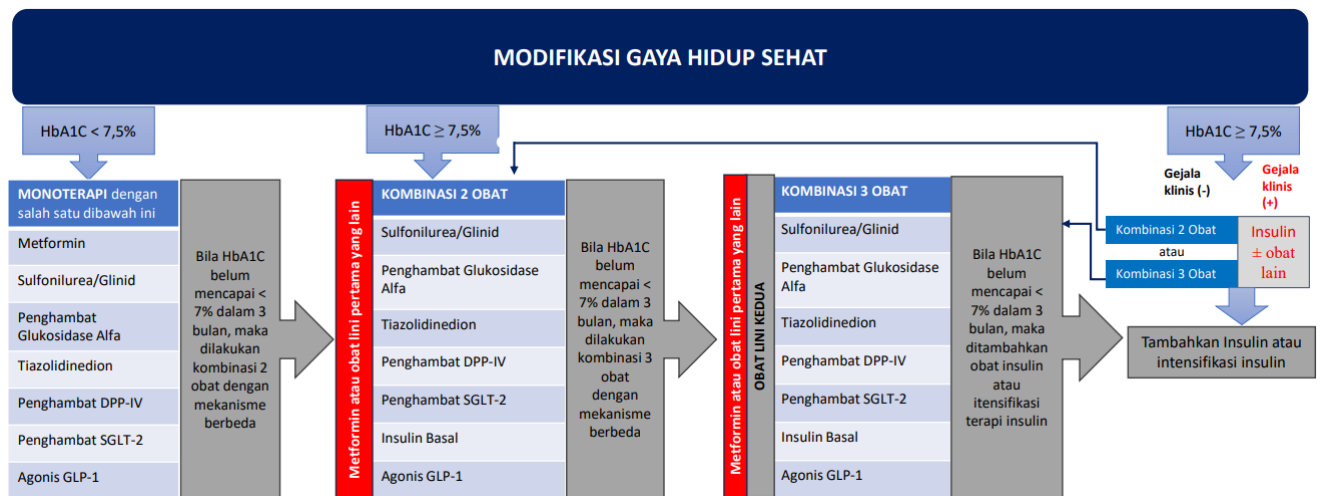
2) Latihan jasmani

Pada penderita DM Tipe 2 tanpa kontraindikasi Latihan jasmani salah satu pilar pengelolaan penatalaksanaan. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendala glukosa darah. Latihan jasmani disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani. Intensitas latihan jasmani pada penderita DM yang relative sehat dapat ditingkatkan, sedangkan pada penderita DM yang disertai komplikasi intensitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu.

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. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang.

2.7.2 Farmakoterapi

Pilihan obat harus memperhatikan individualisasi serta efektivitas obat, risiko hipoglikemia, efek peningkatan berat badan, efek samping obat, harga dan ketersediaan obat sesuai dengan kebijakan dan kearifan lokal (Kemenkes, 2019).



Gambar 2. 1 Algoritma Pengobatan Pasien DM Tipe 2

Ketika memberikan insulin atau obat antihiperglikemia oral, dosis awal selalu rendah dan kemudian ditingkatkan secara bertahap berdasarkan reaksi kadar glukosa darah. Ketika menggunakan obat antihiperglikemia oral dalam terapi kombinasi, dua jenis obat yang berbeda dengan mekanisme kerja yang berbeda harus digunakan, baik secara terpisah atau dalam kombinasi dosis tetap [misalnya, Sulfonilurea + Biguanid, Thiazolidinedion + Biguanid, DPP 4-Inhibitor + Biguanid; (Kementerian Kesehatan RI, 2019)]. Insulin (baik insulin basal maupun insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) pertama kali diberikan ketika menggunakan obat antihiperglikemia oral bersamaan dengan insulin. (PERKENI, 2021).

2.8 Terapi Obat Hiperglikemia

Penghambat SGLT-2 atau agonis GLP-1 direkomendasikan untuk pengobatan setelah metformin pada pasien diabetes tipe 2 yang memiliki penyakit kardiovaskular aterosklerotik (stroke, infark miokard, atau penyakit arteri perifer). Disarankan untuk menggunakan inhibitor SGLT-2 atau agonis GLP-1 setelah metformin pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang memiliki riwayat gagal jantung dan gagal ginjal.

Obat antihiperglikemia oral yang tersedia di Indonesia meliputi:

- Metformin, dengan penurunan HbA1C 1,0 – 1,3%
- Thiazolidinedione, dengan penurunan HbA1C 0,5 – 1,4%
- Sulfonilurea, dengan penurunan HbA1C 0,4 – 1,2%
- Glinid, dengan penurunan HbA1C 0,5 – 1,0%
- Penghambat Alfa-Glukosidase , dengan penurunan HbA1C 0,5 – 0,8%
- Penghambat DPP-4, dengan penurunan HbA1C 0,5 – 0,9%
- Penghambat SGLT-2, dengan penurunan HbA1C 0,5 – 0,9%

Obat antihiperglikemia suntik yaitu menggunakan:

- Insulin
- Agonis GLP-1
- Kombinasi insulin dan agonis GLP-1

Obat hipoglikemik oral yang tersedia di Indonesia meliputi:

- Golongan biguanid, meliputi metformin
- Golongan sulfonilurea, meliputi glibenklamid, glipizide, gliclazide, glimepiride, glukuidone
- Golongan meglitinide, meliputi repaglinide dan neteglinid
- Golongan thiazolidinedion, meliputi pioglitazone
- Golongan penghambat Alfa-Glukosidase, meliputi acarbose

Penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2, agonis GLP-1, atau thiazolidinedione adalah beberapa pilihan terapi untuk mengurangi terjadinya hipoglikemia. Sulfonilurea atau thiazolidinedione merupakan alternatif yang terjangkau bagi pasien yang sedang menjalani diet, seperti halnya agonis GLP-1 atau penghambat SGLT-2. (PERKENI, 2021).

2.9 Gliclazide

Gliclazide merupakan obat hipolikemik oral golongan sulfonilurea yang digunakan pada terapi penderita DM Tipe 2. Berbeda dengan obat antidiabetes lainnya, kelompok sulfonilurea meningkatkan sekresi insulin dalam sel beta pankreas yang

tidak bergantung pada glukosa, yang berarti ada risiko hipoglikemia yang lebih tinggi. Golongan sulfonilurea dapat menurunkan HbA1C sebesar 0,4 – 1,2%. Gliclazide juga mampu menurunkan komplikasi mikrovaskuler. Efek samping utama golongan sulfonilurea yaitu hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hipoglikemia akibat sulfonilurea dapat berlangsung lama, sehingga harus diawasi penggunaannya sampai dieksresi dan waktu kerja obat telah habis. Gliclazide tersedia dalam dosis 40, 60 dan 80 mg/tab. Mulai dari dosis 40 mg pada pagi hari sampai dosis maksimal sehari yaitu 320 mg digunakan saat sebelum makan. Gliclazide memiliki lama kerja 10 – 20 jam (PERKENI, 2021).

Terapi dengan gliclazide, OAD dari kelas sulfonilurea, memberikan efek menguntungkan pada penyakit pembuluh darah diabetik, dalam meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi stres oksidatif (Chen et al., 2011). Selain itu, penggunaan obat ini dikaitkan dengan penurunan hiperreaktivitas trombosit (O'Brien et al., 2000). Risiko rendah hipoglikemia dan hasil yang sangat baik dalam kaitannya dengan keamanan kardiovaskular jangka panjang (Kirkman et al., 2018). Ini adalah terapi yang tepat untuk pasien diabetes yang tidak memperoleh kontrol glikemik hanya dengan diet yang memadai (Chen et al., 2011) dan dapat menjadi terapi yang dipertimbangkan untuk pasien dengan tanda-tanda kegagalan sebagian produksi insulin (Shorr, 1997), dengan hiperglikemia ringan sampai sedang, kurus dan oligosimtomatik (Graal and Wolffenbuttel, 1999).

Gliclazide dapat berinteraksi dengan obat:

- Amitripilin, karena akan meningkatkan efek hipoglikemia dari sulfonilurea
- Fenoribrat dan derivatnya, karena akan meningkatkan efek hipoglikemia dari sulfonilurea
- Ranitidine, karena akan meningkatkan konsentrasi serum sulfonilurea

Pada pasien DM Tipe 2 yang menggunakan golongan sulfonilurea dan penggunaan insulin dianjurkan untuk melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PDGM) (Kemenkes, 2019).

2.10 Evaluasi Penggunaan Obat

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) adalah prosedur yang sistematis dan berkelanjutan yang menggabungkan analisis kuantitatif dan kualitatif untuk menilai penggunaan obat. (RI, 2016). Program penjaminan mutu rumah sakit untuk penggunaan obat disebut Evaluasi Penggunaan Obat (EPO). Standar atau kriteria penggunaan obat yang berfungsi sebagai titik acuan untuk menentukan apakah penggunaan obat akurat atau tidak akurat diperlukan untuk program EPO (Charles J.P. Siregar, 2006).

Menurut Prof. Dr. Charles J.P. Siregar, M.Sc., Apt, program EPO adalah prosedur metodis, terorganisir, berkelanjutan, dan berbasis kriteria yang memantau dan menilai penggunaan obat terapeutik, empiris, dan pencegahan untuk memastikan bahwa obat tersebut tepat, aman, dan efektif. Prosedur ini mencakup pengumpulan dan pemeriksaan data secara rutin untuk menemukan peluang untuk meningkatkan penggunaan obat dan menangani masalah yang terkait dengannya.

Pemantauan dan evaluasi obat yang diseleksi berdasarkan:

- Obat tersebut diketahui atau dicurigai dapat menyebabkan ROM atau berinteraksi dengan obat lain dengan cara yang menimbulkan risiko serius terhadap keselamatan pasien, berdasarkan pengalaman klinis.
- Obat tersebut digunakan untuk mengatasi berbagai reaksi yang disebabkan oleh usia lanjut, cacat tubuh, atau ciri-ciri metabolisme tertentu.
- Obat ini dipilih untuk memantau, menilai, dan meningkatkan program pengendalian infeksi rumah sakit atau inisiatif jaminan kualitas lainnya.
- Salah satu obat yang paling sering ditulis

Evaluasi penggunaan obat dapat dilakukan melalui suatu studi desain yang meliputi:

- Restrospektif
- Konkuren
- Prospektif

Menerapkan dan melaksanakan evaluasi retrospektif adalah yang paling mudah. Setelah pasien menerima terapi obat, terapi obat dinilai untuk melihat apakah terapi obat tersebut memenuhi standar yang telah disetujui. Manfaat utama dari evaluasi retrospektif adalah bahwa evaluasi ini dapat digunakan sebagai alat untuk investigasi masalah secara mendalam. Evaluasi retrospektif menunjukkan pola umum perawatan yang diberikan di rumah sakit dan menyoroti setiap kekurangan dengan menggunakan kriteria yang dibuat untuk mengindikasikan penggunaan obat yang berkualitas. Kelemahan evaluasi retrospektif adalah bahwa perawatan pasien tidak akan terpengaruh secara langsung, sepanjang perawatan pasien, evaluasi bersamaan dilakukan. Evaluasi terhadap perawatan modern atau perawatan yang sedang berlangsung yang diterima pasien dikenal sebagai penilaian kontemporer. Evaluasi konkuren menawarkan kesempatan untuk melakukan koreksi yang diperlukan saat pasien masih di rumah sakit. Dibandingkan dengan tinjauan retrospektif, pendekatan ini memiliki manfaat untuk mengubah pengobatan pasien secara langsung, sehingga penilaian prospektif sangat dibutuhkan. Mengubah terapi obat sebelum pasien menerimanya adalah salah satu manfaat melakukan evaluasi prospektif. Meskipun pendekatan ini menawarkan kesempatan pembelajaran yang berharga bagi apoteker, namun jika digunakan secara sembarangan, pendekatan ini dapat menimbulkan konflik dengan dokter. Sebelum menulis, meresepkan, atau memberikan obat, evaluasi prospektif mengacu pada penilaian situasi secara tidak langsung dan memproyeksikan bagaimana hasilnya (Charles J.P. Siregar, 2006).