

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

Diabetes adalah kondisi kronis di mana kadar glukosa darah meningkat karena tubuh tidak merespons insulin dengan baik atau tidak menghasilkan cukup insulin. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan serius pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, dan saraf seiring waktu. Hiperglikemia, yang sering terjadi pada diabetes yang tidak terkontrol, dapat merusak berbagai sistem tubuh dari waktu ke waktu (WHO, 2020).

Diabetes Melitus (DM) merupakan kondisi yang dicirikan oleh adanya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein yang terkait dengan kekurangan insulin secara mutlak atau relatif. Gejala yang sering dialami oleh penderita diabetes mellitus termasuk rasa haus berlebihan (polydipsia), buang air kecil yang sering (polyuria), nafsu makan yang meningkat (polifagia), penurunan berat badan, dan kesemutan (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

Diabetes melitus (DM) adalah suatu keadaan tubuh tidak dapat menghasilkan hormon insulin sesuai kebutuhan atau tubuh tidak dapat memanfaatkan secara optimal insulin yang dihasilkan, terjadi lonjakan kadar gula dalam darah melebihi normal. DM merupakan keadaan hiperglikemia kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah (Indriyani et al., 2023).

## 2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut American Diabetes Association (ADA) tahun 2020, Diabetes dapat diklasifikasi dalam 4 kategori umum, antara lain, diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus tipe lain dan diabetes mellitus gestasional.

1. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh penghancuran sel  $\beta$  oleh sistem kekebalan tubuh sendiri, yang menyebabkan defisiensi absolut insulin, termasuk diabetes autoimun laten pada orang dewasa.
2. Diabetes tipe 2 (akibat hilangnya sekresi insulin sel  $\beta$  secara progresif yang sering kali disebabkan oleh resistensi insulin)
3. Jenis diabetes lain disebabkan oleh faktor-faktor tertentu, seperti sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes usia muda), penyakit eksokrin pankreas (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), atau sebagai akibat dari penggunaan obat-obatan atau bahan kimia tertentu (seperti glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ).
4. Diabetes melitus gestasional (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak secara jelas merupakan diabetes sebelum kehamilan)

## 2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 2 tidak disebabkan oleh kekurangan sekresi insulin, tetapi oleh ketidakmampuan sel-sel sasaran insulin untuk merespons insulin dengan normal, yang dikenal sebagai resistensi insulin. Resistensi insulin sering kali disebabkan oleh obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan proses penuaan. Pada tahap awal perkembangan diabetes melitus tipe 2, sel  $\beta$  pankreas mengalami gangguan dalam sekresi insulin fase pertama, yang berarti sekresi insulin tidak mampu mengimbangi resistensi insulin. Tanpa penanganan yang tepat, kerusakan pada sel-sel  $\beta$  pankreas akan progresif dan dapat menyebabkan defisiensi insulin, yang akhirnya memerlukan pemberian insulin dari luar (PERKENI, 2021).

## 2.4 Etiologi Diabetes Melitus

Faktor penyebab diabetes melitus menurut (Lestari et al., 2021), antara lain :

### 1. Diabetes Mellitus tipe 1

#### a. Faktor genetik

Penderita diabetes melitus tidak mewarisi diabetes melitus tipe 1 itu sendiri, tetapi mewarisi suatu kecenderungan genetik ke arah terjadinya diabetes melitus tipe 1. Kecenderungan genetik ini ditemukan pada individu yang memiliki tipe antigen HLA (Human Leucocyte Antigen) tertentu.

#### b. Faktor imunologi

Respon abnormal dimana antibodi terarah pada jaringan normal tubuh dengan cara bereaksi dengan jaringan tersebut sebagai jaringan asing.

#### c. Faktor lingkungan

Virus / toksin tertentu dapat memacu proses yang dapat menimbulkan distruksi sel beta.

### 2. Diabetes Melitus tipe 2

Faktor resiko yang berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2 adalah obesitas, riwayat keluarga, usia.

## 2.5 Faktor Resiko Diabetes Melitus

### 2.5.1 Faktor resiko yang dapat diubah

Faktor resiko diabetes melitus yang dapat diubah antara lain (Riset et al., 2022) :

#### 1. Gaya hidup

Gaya hidup adalah kebiasaan yang tercermin dalam aktivitas sehari-hari seseorang. Konsumsi makanan cepat saji, kurangnya olahraga teratur, dan minum minuman bersoda adalah contoh gaya hidup yang dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2.

## 2. Pola makan yang salah

Diet yang digunakan untuk mengelola diabetes melitus diatur berdasarkan jumlah energi, protein, lemak, dan karbohidrat. Jenis makanan yang berpotensi menyebabkan diabetes melitus termasuk yang tinggi kolesterol, lemak trans, dan lemak jenuh, serta makanan dengan kandungan natrium yang tinggi.

## 3. Obesitas

Teori ini menjelaskan bahwa pada individu yang mengalami obesitas, semakin banyaknya jaringan lemak dapat menyebabkan resistensi insulin pada jaringan tubuh dan otot. Hal ini terutama terjadi jika lemak tubuh atau kelebihan berat badan terkonsentrasi di area sentral atau perut. Lemak tersebut dapat menghambat kerja insulin, mengakibatkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel-sel tubuh dan akhirnya menumpuk dalam darah.

### 2.5.2 Faktor resiko yang tidak dapat diubah

Faktor resiko diabetes melitus yang tidak dapat diubah antara lain (Lestari et al., 2021) :

#### 1. Usia

Semakin bertambahnya usia maka semakin tinggi risiko terkena diabetes melitus. Meningkatnya risiko diabetes melitus seiring dengan bertambahnya usia dikaitkan dengan terjadinya penurunan fungsi fisiologis tubuh.

#### 2. Riwayat keluarga diabetes melitus

Seorang anak dapat mewarisi gen yang menyebabkan diabetes melitus dari orang tua mereka. Secara umum, orang yang mengidap diabetes melitus sering memiliki anggota keluarga lain yang juga terkena penyakit ini.

## 2.6 Gejala Klinis Diabetes Melitus

Gejala diabetes melitus dibedakan menjadi (Lestari et al., 2021) :

1. Gejala akut diabetes melitus

Polidipsia, polifagia, poliuria, nafsu makan bertambah namun berat badan turun dengan cepat, dan mudah lelah.

2. Gejala kronik diabetes melitus

Kesemutan, kulit terasa panas, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg.

## 2.7 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi dari diabetes melitus menurut (PERKENI, 2021) diklasifikasikan menjadi komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi akut terjadi karena intoleransi glukosa yang berlangsung dalam jangka waktu pendek yang mencakup:

1. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah keadaan dimana glukosa dalam darah mengalami penurunan dibawah 50 sampai 60 mg/dL disertai dengan gejala pusing, gemetar, lemas, pandangan kabur, keringat dingin, serta penurunan kesadaran.

2. Ketosiasidosis Diabetes (KAD)

KAD merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan asidosis metabolik akibat pembentukan keton yang berlebih.

3. Sindrom nonketotic hyperosmolar hiperglikemik (SNHH)

4. Suatu keadaan koma dimana terjadi gangguan metabolisme yang menyebabkan kadar glukosa dalam darah sangat tinggi, menyebabkan dehidrasi hipertonik tanpa disertai ketosis serum.

Komplikasi kronik biasanya terjadi pada pasien yang menderita diabetes melitus lebih dari 10-15 tahun. Komplikasinya mencakup :

1. Penyakit makrovaskular (Pembuluh darah besar) : biasanya penyakit ini memengaruhi sirkulasi koroner, pembuluh darah perifer, dan pembuluh darah otak.
2. Penyakit mikrovaskular (pembuluh darah kecil) : biasanya penyakit ini mempengaruhi mata (retinopati) dan ginjal (nefropati) : kontrol kadar gula darah untuk menunda atau mencegah komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular.
3. Penyakit neuropatik : mempengaruhi saraf sensori motoric dan otonom yang mengakibatkan beberapa masalah , seperti impotensi dan ulkus kaki.

## **2.8 Diagnosis Diabetes Melitus**

Kriteria diagnosis diabetes melitus adalah sebagai berikut (PERKENI, 2021) :

1. Kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
2. Glukosa plasma 2 jam setelah makan  $\geq 200$  mg/dL. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah pemeriksaan glukosa setelah mendapat pemasukan glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air.
3. Nilai Hemoglobin A1C  $\geq 6,5\%$ . Dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik.
4. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsi, dan polifagia).

**Tabel 2.1** Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes Dan Pradiabetes

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

Sumber : (PERKENI, 2021)

## 2.9 Tata Pelaksanaan Diabetes Melitus

### 2.9.1 Terapi non farmakologis

Tahap awal pengelolaan pasien diabetes tipe 2 direncanakan terlebih dahulu terapi non farmakologis dan terapi farmakologis. Hal yang penting pada terapi non farmakologis yaitu dengan memantau kadar glukosa darah dan pendidikan berkelanjutan tentang penatalaksanaan diabetes (PERKENI, 2021).

#### 1. Diet Diabetes

Beberapa metode untuk menentukan jumlah kalori yang diperlukan oleh penderita diabetes meliputi menghitung kebutuhan kalori basal, yang biasanya adalah 25-30 kalori per kilogram berat badan ideal (BBI), disesuaikan dengan faktor-faktor seperti jenis kelamin, usia, tingkat aktivitas, dan berat badan.

#### 2. Komposisi Makanan

Bagi pasien diabetes melitus tipe 2, disarankan untuk mendapatkan sekitar 45-65% dari total kalori harian dari karbohidrat. Sementara itu, asupan lemak sebaiknya berada di kisaran 20-25% dari kebutuhan kalori, dengan batas maksimal tidak melebihi 30%. Asupan lemak jenuh sebaiknya kurang dari 7% dari total kalori, sedangkan asupan lemak tidak jenuh ganda sebaiknya kurang dari 10% dari total kalori.

### 3. Diet Mediterania

Diet Mediterania adalah pola makan yang berbasis tumbuhan. Diet ini dapat mengatur kadar gula darah dan mengurangi risiko penyakit jantung, termasuk tekanan darah tinggi, kolesterol total, HDL, dan trigliserida pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, diet Mediterania juga dapat mengendalikan HbA1c, glukosa darah puasa, dan menunda penggunaan obat antihiperglikemik.

### 2.9.2 Terapi farmakologis

Terapi farmakologis untuk penderita diabetes terdapat obat oral dan suntikan. Antidiabetes oral meliputi (PERKENI, 2021) :

#### 1. Obat Antidiabetes Oral

##### a. Golongan Sulfonilurea

Obat yang termasuk kedalam kelompok sulfonilurea generasi pertama (asetoheksimid, klorpropramid, tolbutamid, tolazamid), generasi kedua (glipizid, glikazid, glibenklamid, glikuidon, gliklopiramid), dan generasi ketiga (glimepiride).

##### b. Meglitinid

Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu repaglinid, nateglinid, glinid.

##### c. Penghambat Alfa Glukosidase

Acarbose mengalami metabolisme di saluran pencernaan oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal, dan aktifitas enzim pencernaan. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa setelah makan pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

##### d. Biguanid

Obat golongan biguanid, yaitu fenformin, buformin dan metformin.



e. Golongan Tiazolidinedion

Tiazolidinedion menurunkan produksi glukosa di hati dan menurunkan kadar asam lemak bebas di plasma. Obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu Pioglitazone.

f. DPP4- inhibitor

g. DPP-4 inhibitor sebagai terapi tunggal

Obat golongan DPP-4 inhibitor diberikan dengan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi hepar dan fungsi ginjal.

h. DPP-4 inhibitor pada keadaan khusus

i. SGLT-2 inhibitor

Obat yang termasuk ke dalam SGLT-2 inhibitor adalah empaglifozin, canaglofozin, dan dapaglifozin.

2. Obat Antihiperglikemia Suntik

Dalam (PERKENI, 2021), yang termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

a. Insulin

Insulin adalah molekul protein kecil dengan berat molekul sekitar 5.808 dalam tubuh manusia. Fungsi utama insulin adalah menurunkan kadar glukosa dalam darah dengan merangsang penyerapan glukosa oleh jaringan perifer dan menghambat produksi glukosa oleh hati. Insulin diperlukan dalam kondisi seperti penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat dengan ketosis, ketoasidosis diabetik, hiperglikemia hiperosmolar non ketotik, hiperglikemia dengan asidosis laktat, kegagalan terapi optimal dengan obat hipoglikemik oral, serta dalam situasi stres berat seperti infeksi sistemik, operasi besar, serangan jantung, atau stroke. Pada kehamilan dengan diabetes yang tidak terkontrol meskipun dengan perencanaan makan, gangguan fungsi ginjal atau hati yang parah, atau jika terdapat kontraindikasi atau alergi

terhadap obat hipoglikemik oral, insulin seringkali diberikan melalui suntikan di bawah kulit (subkutan).

b. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Inkretin adalah hormon peptida yang dilepaskan oleh saluran pencernaan setelah makanan dicerna. Hormon ini dapat meningkatkan produksi insulin dengan merangsang glukosa. Pengobatan menggunakan GLP-1 sebagai dasar merupakan strategi baru dalam pengelolaan diabetes melitus. Agonis GLP-1 dapat merangsang sel-sel beta untuk meningkatkan pelepasan insulin, menghasilkan efek penurunan berat badan, mengurangi pelepasan glukagon, serta mengurangi nafsu makan, serta memperlambat pengosongan lambung untuk menurunkan kadar glukosa darah setelah makan. Efek samping yang mungkin termasuk rasa kenyang dan mual. Obat golongan ini adalah Liraglutide, Exenatide, Albiglutide dan Lixisenatide.

3. Terapi Kombinasi

Penggunaan obat antihiperglikemik, baik oral maupun insulin, dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap sesuai dengan respons glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemik oral, baik secara terpisah maupun dalam bentuk kombinasi tetap, perlu memanfaatkan dua jenis obat yang bekerja dengan mekanisme yang berbeda. Insulin dengan kerja menengah sebaiknya diberikan sekitar pukul 22.00 menjelang tidur, sementara insulin dengan kerja panjang dapat diberikan dari sore hingga sebelum tidur.

## **2.10 Formularium Rumah Sakit**

Formularium Rumah Sakit adalah daftar obat yang telah disepakati beserta informasinya, yang harus digunakan di rumah sakit. Formularium ini disusun oleh Panitia Farmasi dan Terapi (PFT) atau Komite Farmasi dan Terapi (KFT) rumah sakit berdasarkan Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN), serta disesuaikan dengan obat lain yang terbukti secara ilmiah dibutuhkan untuk pelayanan di rumah sakit tersebut. Penyusunan Formularium Rumah Sakit mengikuti pedoman pengobatan yang berlaku. Penerapan Formularium Rumah Sakit harus terus dipantau dan hasil pemantauan digunakan untuk evaluasi dan revisi agar sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran (Syuhada et al., 2021).