

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Pengertian**

Diabetes Melitus ditandai dengan poliuri, polidipsi, polifagi, disertai peningkatan kadar gula dalam darah atau hiperglikemi yang jika tidak diatasi dapat menimbulkan gangguan metabolisme tubuh serta meningkatnya resiko mikrovaskular atau makrovaskular (Syarif, dkk., 2007).

Ketika tubuh mengkonsumsi aneka macam makanan atau minuman yang mengandung tinggi gula, maka darah akan dibanjiri banyak glukosa. Sel beta pankreas lalu akan terang oleh untuk menghasilkan insulin. Jika kadar gula pada darah sudah mencapai titik pada mana jumlahnya tidak lagi olehgup ditangani insulin, maka akan terjadi kelebihan kadar gula pada tubuh. apabila insulin tidak terdapat atau tidak berfungsi, maka gula akan terus berada pada pada darah (Martinus., 2005)

Insulin adalah hormon yang diproduksi di pankreas guna mengontrol kadar glukosa pada darah untuk dirubah menjadi karbohidrat, lemak, juga protein menjadi tenaga (Tandra, 2010).

Jumlah insulin yang kurang atau kualitasnya tidak baik dapat menyebabkan DM. Akibatnya glukosa terus menerus berada diluar selsampai ang mengakibatkan gula darah meningkat (Tandra, 2010).

### **2.1.2 Epidemiologi Diabetes Mellitus (DM)**

Diabetes adalah perkara kesehatan yang berfokus baik pada negara maju juga negara berkembang misalnya Indonesia. Setiap tahunnya insiden diabetes mengalami peningkatan. Berdasarkan *Federal Diabetes Internasional (FDI)* dan Badan Kesehatan Dunia (WHO) masih ada 277 juta penduduk global yang menderita diabetes. Sekitar 80% di antaranya berada pada negara berkembang. Apabila tidak segera dilakukan upaya guna memperlambat epidemi, tahun 2025 jumlah penderita Diabetes pada global akan melonjak sebagai 300 juta. Tahun 2007, di Amerika Serikat diperkirakan prevalensi masalah diabetes dalam seluruh grup usia mencapai 23,6 juta dan yang tidak terdiagnosis 5,7 juta orang dan prevalensi Prediabetes mencapai 57 juta orang (WHO, 2014).

Menurut data di Indonesia pada tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi DM dewasa sebanyak 6,9% tahun 2013 dan meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018).

Pemerintah Indonesia melalui PP no dua 2018, Permendagri no 4 tahun 2019 memutuskan upaya pengendalian DM dilakukan oleh pemerintah disetiap wilayah. Penderita DM mendapat pelayanan sekali dalam sebulan yang mencakup pengukuran gula darah, konseling serta rujukan bila perlu, dengan harapan seluruh penderita DM terkontrol guna menghindari komplikasi dan juga kematian dini (Permenkes, 2020).

### **2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus**

#### **1. Diabetes Melitus Tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*)**

DM tipe 1 berkaitan dengan insulin. Adanya kerusakan dari sel beta pankreas mengakibatkan tubuh tidak dapat menghasilkan insulin lagi yang berdampak sel-sel tidak dapat menyerap gula darah.

#### **2. Diabetes Melitus Tipe 2 (*Non Insulin Dependent Diabetes Melitus*)**

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan diabetes yang bukan disebabkan insulin. Diabetes yang mulai muncul pada usia dewasa (Smeltzer, 1999).

#### **3. Diabetes Melitus Gestasional**

Diabetes Melitus Gestasional merupakan jenis DM yang terjadi ketika seseorang perempuan mengalami kehamilan, meskipun sebelumnya perempuan tadi tidak mengalami diabetes melitus. Kondisi gula darah akan normal sehabis perempuan itu melahirkan (Tan dan Rahardja, 2002).

Penyebabnya diduga karena peningkatan kebutuhan tenaga dan hormon estrogen serta hormon pertumbuhan yang memuncak selama masa kehamilan (Corwin, 2009).

#### **4. Diabetes Melitus Tipe Lain**

Diabetes mellitus yang ditimbulkan oleh faktor genetik, penyakit pankreas eksokrin, atau karena efek samping pemakaian obat-obatan(Triplitt, dkk., 2008).

### **2.1.4 Gejala Diabetes Melitus**

Gejala DM diuntuk menjadi dua, yaitu:

## 1. Gejala Khas

### A. Poliuri (Sering buang air seni)

Keinginan sering buang air seni banyak terutama pada waktu malam hari sehingga penderita DM sering terbangun pada malam hari. Pada kondisi ini ginjal bekerja secara aktif guna menyingkirkan kelebihan gula darah (Garnadi, 2012).

### B. Polidipsi

Haus berlebih merupakan respon dalam tubuh guna mengisi kehilangan cairan dampak seringnya buang air seni . Hal ini mengindikasi ginjal berkerja seiring guna menurunkan kadar gula darah (Garnadi, 2012).

### C. Polifagi (Rasa lapar berlebihan)

Lapar berlebih merupakan indikasi lain DM. Ini terjadi karena gula darah tinggi tetapi tidak dapat masuk ke sel pada proses metabolisme. Ketika gula darah tidak bisa masuk ke sel, tubuh berpikir belum menerima asupan pangan sehingga tubuh mengirim sinyal lapar guna menerima gula darah supaya sel-sel bisa berfungsi (Garnadi, 2012).

## 2. Gejala tidak spesial

Gejala non spesifik diabetes yang tidak boleh diabaikan.

### A. Lemas tidak bertenaga

Terjadi akibat adanya gangguan pada metabolisme tenaga lantaran tubuh tidak bisa mengganti gula sebagai tenaga. Akibatnya, penurunan

berat badan lantaran lemak dan protein yang emnjadi cadangan dibakar menjadi energi (Garnadi, 2012).

#### B. Timbulnya penyakit infeksi

Penderita DM tak jarang mengeluhkan rasa gatal di kulit lantaran jamur. Gatal sulit sembuh meskipun sudah diobati. Selain itu, rasa gatal terjadi dalam selangkangan dan vagina. Peningkatan gula darah menyebabkan sistem imun tubuh tidak dapat bekerja dengan baik sehingga timbulnya banyak penyakit. Selain itu, penyebab infeksi berkembang pesat lantaran gula darah yang tinggi.

Infeksi lain pada DM antara lain:

- i. ISK atau Infeksi saluran kemih kemudian menyebabkan radang ginjal (pyelonephritis).
- ii. Radang paru.
- iii. Infeksi pada gigi.
- iv. Infeksi telinga (otitis eksternal).
- v. Keputihan (Garnadi, 2012).

#### C. Luka yang sulit sembuh

Infeksi, luka, dan memar yang tidak sulit sembuh merupakan indikasi DM yang disebabkan pembuluh darah vena dan arteri rusak. Sehingga darah sulit menjangkau wilayah-wilayah tubuh yang luka dalam membantu proses penyembuhan (Fauzi,2014).

#### D. Kesemutan

Kebas atau kesemutan pada tangan dan kaki, beserta rasa sakit terbakar atau mengalami inflamasi adalah indikasi bahwa saraf sedang dirusak oleh DM. Apabila dibiarkan akan berlanjut menjadi kerusakan saraf permanen (Fauzi, 2014).

#### E. Kulit

Kulit gatal dan kering cukup sebagai indikasi diabetes. Contoh lain adalah acanthosis nigricans, yaitu hiperpigmentasi pada leher dan ketiak. Orang yang mempunyai tanda ini telah mengalami kebal insulin meskipun gula darah tidak tinggi (Fauzi, 2014).

#### F. Pandangan kabur

Pandangan kabur dampak adanya gangguan pada lensa dan retina mata (Fauzi, 2014).

#### G. Disfungsi seksual pria dan wanita

Disfungsi seksual bisa terjadi baik pada pria atau wanita penderita DM. Disfungsi seksual terjadi akibat kerusakan pada pembuluh dan syaraf organ seksual (Garnadi, 2012).

### **2.1.5 Komplikasi diabetes melitus**

Komplikasi pada penderita DM yang bersifat akut juga yang kronik terjadi karena tidak terkontrolnya gula darah.

Komplikasi akut merupakan komplikasi DM yang mendadak atau dalam jangka waktu pendek. diantaranya :

#### A. Ketoasidosis diabetik

Ketoasidosis diabetik dapat mengakibatkan koma diabetes bahkan sampai kematian. Kondisi ini terjadi saat sel tidak menerima glukosa yang dibutuhkan untuk diubah menjadi tenaga. Tanda ketoasidosis yaitu mulut kering, haus, sering buang air seni, mual atau muntah, dan kadang nyeri perut dan tanda lanjutan misalnya kesulitan bernapas, kehilangan banyak cairan tubuh, mengantuk, dan terparah merupakan keadaan koma. Ketoasidosis dapat ditangani dengan menggunakan insulin yang disuntikan, menambah cairan tubuh kadar ion kalium dalam darah yang berkurang karena seringnya buang air seni.

#### B. Hipoglikemi

Hipoglikemia yaitu keadaan gula darah kurang dari 70 mg/dl. Kondisi seperti ini bisa menyebabkan koma sampai kerusakan otak.

#### C. Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan keadaan gula darah tinggi, yang disebut DM. Kondisi ini ditimbulkan oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai adanya poliuria, polidipsi, dan polifagi, dan kelelahan serta pandangan yang kabur.

Komplikasi jangka panjang atau kronik diantaranya :

#### A. Jantung koroner

Jantung koroner disebabkan adanya komplikasi diabetes dalam pembuluh darah jantung, dimana darah semakin mengental karena tingginya kadar gula mengakibatkan jantung wajib bekerja ekstra keras guna memompa

darah. Gejala yang timbul ditandai dengan jantung berdebar dan perasaan gampang lelah. Bila penderita diabetes memiliki timbunan lemak dalam jantung bisa juga mengakibatkan hipertensi.

#### B. Retinopati diabetik

Retinopati adalah penyebab primer kebutaan dalam penderita DM. Retinopati diabetik terjadi lantaran adanya kerusakan dalam pembuluh darah retina atau lapisan saraf mata yang mengakibatkan kebocoran dan terjadinya penumpukan cairan lemak dan pendarahan retina.

#### C. Nefropati diabetik

Nefropati diabetik terjadi saat penumpukan gula pada pembuluh darah mengganggu penyaringan pada ginjal. Akibatnya akan terjadi kebocoran ginjal yang ditandai menggunakan munculnya albumin beserta urine yang jika terus menerus dapat menyebabkan gagal ginjal. Apabila telah begini, penderita wajib melakukan hemodialisis dan pencangkonan ginjal supaya bisa hidup.

#### D. Neuropati diabetik

Neuropati diabeti adalah gangguan saraf karena tumpukan gula darah Mengganggu sel-sel saraf. Kondisi ini bila terus menerus dapat mengakibatkan kelumpuhan organ tubuh. sel saraf sensoris, motoris, dan otonom dapat rusak karena penumpukan gula darah. Pada saraf sensoris gangguan mengakibatkan hilang rasa, kebas dan kesemutan, nyeri, dan kelemahan kaki dan tangan. Pada saraf motoris gangguan mengakibatkan

atrofi otot, dan pada saraf otonom gangguan mengakibatkan pasien tidak bisa berkeringat, kulit kering, gampang dan mudah terkena penyakit..

E. Komplikasi kaki

Komplikasi yang pada kaki berdampak fatal, bahkan bisa amputasi. Hal ini disebabkan karena gangguan sistem saraf yang mengakibatkan rasa kebal pada kaki sehingga pasien tidak sadar adanya luka dan terganggunya proses penyembuhan luka.

F. Komplikasi kulit

Kadang-kadang indikasi awal bahwa seorang mempunyai diabetes.

G. Kesehatan jiwa (*Mental Health*)

Kesehatan jiwa pasien DM juga bisa terganggu karena adanya penolakan diri yang menyebabkan gangguan emosi, stress, sedih, marah yang menyebabkan depresi.

### **2.1.6 Faktor penyebab diabetes melitus**

DM ditimbulkan oleh rusaknya sel beta pulau-pulau Langerhans dalam pankreas yang berfungsi memuntuk insulin, sehingga menimbulkan defisiensi insulin (Tandra, 2010).

DM memiliki pemicu penyakit, antara lain :

1. Kebiasaan makan

Kebiasaan makan yang berlebih dan tidak bertai pengeluaran insulin pada jumlah yang memadai mengakibatkan gula pada darah tinggi.

## 2. Kegemukan

Berat pasien 90 kg cenderung mempunyai peluang lebih besar untuk terkena penyakit DM.

## 3. Bahan kimia dan obat

Bahan kimia bisa mengiritasi dan mengakibatkan radang pankreas, radang dalam pankreas membuat fungsi pankreas berkurang. Segala jenis sisa obat yang terakumulasi lama bisa mengiritasi pankreas juga.

## 4. Penyakit dan infeksi pada pankreas

Infeksi mikroorganisme juga virus pada pankreas mengakibatkan radang pankreas. Pasien dengan kolesterol tinggi dan dislipidemia memiliki risiko tinggi terkena DM..

## 5. Pola hidup

Olah raga merupakan faktor penentu pasien DM lantaran olah raga berfungsi untuk membakar kalori berlebih pada tubuh.

Penerapan kebiasaan makan dan kebiasaan hidup yang sehat adalah pencegahan awal DM (Hasdianah, 2014).

### **2.1.7 Obat diabetes mellitus**

Terapi obat diberikan apabila pengendalian gula darah belum tercapai.

#### 1. Antidiabetik oral

##### a. Sulfonilurea

Sulfonilurea ini memiliki dampak primer menaikkan pengeluaran insulin

oleh sel beta pancreas. Pada kasus hipoglikemia berlanjut pada lansia, gangguan fungsi ginjal dan hati, kurang nutrisi dan penyakit kardiovaskular, tidak dianjurkan untuk menggunakan sulfonilurea kerja panjang (Soegondo dkk, 2006). Sulfonilurea dibagi menjadi 2 generasi, generasi ke-1 misalnya tolbutamid, klorpropamid, tolazamide, dan generasi ke-2 misalnya glibenklamid (gliburid), glimepirid, glipizid (Katzung, 2004).

b. Meglitinid

Obat repaglinid merupakan golongan meglitinid yang merangsang divestasi insulin pada sel beta pankreas (Katzung, 2004).

c. Nateglinid

Obat Nateglinid bekerja melalui penutupan saluran ATP- sensitive K+. Nateglinid mungkin mempunyai kiprah spesifik pada pengobatan individu menggunakan hiperglikemia postprandial, tetapi mempunyai dampak kecil mal terhadap gula darah puasa atau gula darah malam hari (Katzung, 2004).

d. Tiazolidindion

Tiazolidindion bekerja dengan berikatan pada reseptor Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR- $\gamma$ ), suatu reseptor inti pada sel otot dan sel lemak dan memiliki dampak menurunkan resistensi insulin dengan menaikkan jumlah protein pengangkut gula darah. Kontraindikasi pada pasien gagal jantung klas I-IV lantaran bisa memperberat edema atau retensi cairan dan gangguan faal hati,

sehingga perlu dilakukan pemantauan faal hati terus menerus (Soegondo dkk, 2006).

e. Biguanid

Metformin adalah obat yang mengurangi produksi gula hati (glukoneogenesis).

Metformin dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal dan hati. Metformin bisa memberi efek samping mual yang bisa kurangi dengan cara penggunaan sehabis makan (Soegondo dkk, 2006).

Metformin tidak mengakibatkan kenaikan berat badan atau kasus hipoglikemi (Katzung, 2004).

f. Penghambat Glukosidase Alfa (Acarbose)

Kerja obat ini mengurangi absorpsi gula pada usus halus, yang memiliki dampak menurunkan gula darah sehabis makan. Efek samping yang sering ditemui yaitu kembung (Soegondo dkk, 2006).

g. Sekuestran asam empedu

Kolesevelam hidroklorida yang semula dikembangkan menjadi sekuestren asam empedu dan obat penurun kolesterol, sekarang disetujui menjadi obat antihiperlikemia. Mekanisme kerja melibatkan interupsi peredaran enterohepatik dan berkurangnya pengaktifan reseptor farnesoid X (FXR). FXR merupakan reseptor nukleus menggunakan dampak multipel dalam metabolisme kolesterol, glukosa dan asam empedu (Katzung, 2004).

h. Analog Amilin

Pramlintid merupakan obat antihiperglikemik suntikan yang memodulasi kadar glukosa pasca makan. Obat ini diberikan menjadi tambahan insulin dalam mereka yang tidak olehgup mencapai sasaran kadar gula darah pasca makan. Pramlintid menekan divestasi glukagon, menahan pengosongan lambung, dan mempunyai kegiatan anorektik melalui dampak dalam susunan syaraf pusat (Katzung, 2004).

i. GLP-1

Pada diabetes tipe dua, divestasi polipeptida mirip-glukagon pasca makan berkurang, yang mengakibatkan kurangnya supresi glucagon dan pengeluaran glukosa berlebih oleh hati. Eksenatid dan Liraglutid mempunyai banyak dampak, contohnya penguatan sekresi insulin yang diperantarai oleh glukosa, supresi divestasi glucagon pasca makan, perlambatan pengosongan lambung, dan penurunan nafsu makan melalui dampak sentral (Katzung, 2004).

j. Inhibitor Dipeptidil Peptidase-4

Obat yang termasuk Inhibitor DPP-4 yaitu sitagliptin, saksagliptin, dan linagliptin. Cara kerja obat ini maningkatkan GLP-1 alami dan polipeptida insulinotropik dependen-glukosa (GIP) pada darah, kemudian menurunkan gula darah sehabis makan dengan cara menaikkan pengeluaran insulin dan menekan glucagon (Katzung, 2004).

2. Insulin

Yang termasuk insulin suntik adalah:

- a. *Rapid acting* yaitu insulin kerja cepat dan masa kerjanya singkat.
- b. *Short acting* yaitu insulin kerja singkat.
- c. *Intermediate acting*.
- d. *Long-acting* atau kerja insulin panjang dengan masa kerja lambat.

Tabel 2.1 Sifat berbagai sediaan insulin (Katzung, 2004)

Jenis – sediaan	Mulai kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa kerja (jam)
<b><i>Rapid acting</i></b>	<b>0.1 - 0.7</b>	<b>1.5 – 4</b>	<b>5 – 8</b>
Reguler soluble (kristal)	<b>0.25</b>	<b>0.5 – 1.5</b>	<b>2 – 5</b>
Lispro			
<b><i>Intermediate acting</i></b>	<b>1 – 2</b>	<b>6 – 12</b>	<b>18 – 24</b>
isopan	<b>1 – 2</b>	<b>6 – 12</b>	<b>18 – 24</b>
lente			
<b><i>Long-acting</i></b>	<b>4 – 6</b>	<b>14 – 20</b>	<b>24 – 36</b>
Zink protamin	<b>4 – 6</b>	<b>16 – 18</b>	<b>20 – 36</b>
Ultralente	<b>2 – 5</b>	<b>5 – 24</b>	<b>18 - 24</b>
Glargine			

## 2.2 Interaksi obat

Definisi interaksi obat adalah terjadinya interaksi antara satu obat dengan obat lainnya (Stockley, 2010). Tingkatan keparahan berbeda tiap pasien. Efek yang diperoleh dapat bersinergi atau bahkan berkurang.

Interaksi obat berdasarkan mekanismenya menurut Stockley (2010) dapat yaitu :

a. *Pharmacokinetics Interaction*

Merupakan hubungan yang terjadi pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi.

*Pharmacokinetics Interaction* terdiri dari beberapa tipe :

- 1) Absorpsi obat atau penyerapan
- 2) Interaksi pada distribusi obat

Ikatan obat dengan protein plasma bersifat dapat kembali. Tetapi molekul tidak terikat yang permanen bersifat bebas aktif secara farmakologi.

- 3) Interaksi pada metabolisme obat
  - a) *First Pass Metabolism*

Metabolisme fase pertama terjadi di sitokrom P450 di hati.

- b) Enzim Induksi
- c) Enzim Inhibitor
- d) Interaksi isoenzim sitokrom P450 dan obat yang diprediksi

- 4) Ekskresi obat di ginjal

b. *Pharmacodinamics Interactions*

*Pharmacodinamics Interactions* merupakan interaksi antara obat dalam reseptor, sistem fisiologik ataupun profil farmakokinetik lain.

Berdasarkan keparahannya interaksi obat dibagi menjadi:

1. Minor, yaitu efek sampingnya ringan, tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi.
2. Moderat, efek sampingnya mempengaruhi penurunan status klinis pasien.
3. Mayor, efek samping tinggi, mengancam jiwa atau mengakibatkan kecacatan.