

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Diabetes Melitus

Dengan peningkatan kadar glukosa yang tidak berhenti, serta metabolisme yang tidak normal dari karbohidrat, lemak, dan protein, diabetes melitus adalah kondisi metabolisme yang tidak normal. Ketidak normalan ini dapat berasal dari sekresi insulin yang tidak normal, fungsi insulin, atau keduanya (WHO 2006). Diabetes melitus menyebabkan tingkat glukosa tinggi dalam darah, dan hiperglikemia jangka panjang ini dapat merusak dan mengganggu beberapa organ tubuh, terutama ginjal, saraf, jantung, mata, dan pembuluh darah. Metabolisme tubuh dari semua sumber makanan dipengaruhi oleh diabetes melitus, dengan kelainan metabolisme karbohidrat yang paling signifikan. Akibatnya, tingginya kadar glukosa dalam plasma darah selalu digunakan untuk menentukan diagnosis diabetes melitus (John. MF Adam 2006).

2.1.1. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Secara etiologi DM dapat dibagi menjadi Diabetes Melitus tipe 1, DM tipe 2, DM dalam kehamilan, dan diabetes tipe lain (Widjayanti 2008).

Klasifikasi diabetes melitus menurut perkeni 2021 sebagai berikut :

1. Tipe 1 : Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut.
 - a) Autoimun
 - b) Idiopatik
2. Tipe 2 : Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
3. Diabetes melitus gestasional : Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan. dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

4. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain :

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

2.1.2. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (egregious eleven) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep: (Perkeni 2021)

- a) Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
- b) Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.
- c) Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa.

2.1.3. Faktor Resiko Diabetes Melitus

Faktor Risiko Terdapat dua pembagian faktor risiko yang dapat memicu kejadian diabetes melitus, antara lain faktor risiko yang dapat dimodifikasi (diubah) dan tidak dapat di modifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

antara lain obesitas atau berat badan lebih dengan $IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$, hipertensi dengan tekanan darah $>140/90 \text{ mmHg}$, aktivitas fisik kurang, dislipidemia dengan kadar HDL $<250 \text{ mg/dL}$, mengonsumsi makanan yang tidak sehat, mengandung tinggi glukosa dan rendah serat dapat memberikan peluang tinggi untuk menderita intoleransi glukosa atau prediabetes dan DM tipe 2. (Widiasari et al., 2021)

Sedangkan beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga menderita diabetes melitus, ras dan etnis, pernah melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi lebih dari 4 kg atau memiliki riwayat menderita diabetes melitus gestasional, riwayat lahir dengan berat badan rendah kurang dari 2500 gram. Berbagai macam faktor gaya hidup juga sangat penting untuk perkembangan DM tipe 2, seperti kurangnya aktivitas fisik, kebiasaan merokok, dan sering mengonsumsi alkohol. Pada studi epidemiologis substansial menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor risiko terpenting untuk DM tipe 2, yang dapat mempengaruhi perkembangan penyakit dan resistensi insulin (Widiasari et al., 2021)

2.1.4. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. (Perkeni 2021)

Diagnosis Diabetes melitus menurut perkeni 2021 sebagai berikut :

- a) Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126 \text{ mg/dL}$. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)

- b) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
- c) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- d) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT). (B)

2.2. Definisi Obat Antidiabetes oral

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin dan/atau gangguan sekresi insulin. Obat antidiabetes oral merupakan komponen penting dalam pengelolaan DMT2 untuk mencapai kontrol glikemik yang baik dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang

2.2.1. Klasifikasi Obat Antidiabetes Oral

Obat antidiabetes oral dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok berdasarkan mekanisme kerjanya:

a) Biguanides

Contoh: Metformin

Mekanisme Aksi: Menurunkan produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer.

Efek Samping: Gangguan gastrointestinal seperti diare dan mual, serta risiko kecil asidosis laktat.

b) Sulfonilurea

Contoh: Glibenclamide, Glipizide, Glimepiride

Mekanisme Aksi: Merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas.

Efek Samping: Hipoglikemia dan penambahan berat badan.

c) Thiazolidinediones (TZD)

Contoh: Pioglitazone, Rosiglitazone

Mekanisme Aksi: Meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan otot dan adiposa.

Efek Samping: Penambahan berat badan, edema, dan peningkatan risiko gagal jantung.

d) Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors

Contoh: Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin

Mekanisme Aksi: Meningkatkan kadar incretin yang merangsang sekresi insulin dan mengurangi sekresi glukagon.

Efek Samping: Infeksi saluran pernapasan atas dan nasofaringitis.

e) Sodium-Glucose Co-Transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors

Contoh: Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin

Mekanisme Aksi: Mengurangi reabsorpsi glukosa di ginjal sehingga meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin.

Efek Samping: Infeksi saluran kemih dan genital, serta dehidrasi.

f) Alpha-Glucosidase Inhibitors

Contoh: Acarbose, Miglitol

Mekanisme Aksi: Menghambat enzim alpha-glucosidase di usus yang memecah karbohidrat menjadi glukosa, memperlambat penyerapan glukosa.

Efek Samping: Gangguan gastrointestinal seperti kembung dan diare.

2.2.2. Mekanisme Aksi Obat Antidiabetes Oral

a) Biguanides: Metformin mengurangi produksi glukosa di hati melalui penghambatan gluconeogenesis. Selain itu, metformin meningkatkan sensitivitas insulin pada otot dan jaringan adiposa, serta meningkatkan penggunaan glukosa perifer.

b) Sulfonilurea: Sulfonilurea meningkatkan sekresi insulin dengan menutup saluran kalium yang bergantung pada ATP di sel beta pankreas, yang menyebabkan depolarisasi sel dan masuknya kalsium yang merangsang sekresi insulin.

- c) Thiazolidinediones: TZD mengaktifkan reseptor PPAR- γ yang meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan adiposa, otot, dan hati, serta meningkatkan penyimpanan asam lemak di jaringan adiposa.
- d) DPP-4 Inhibitors: DPP-4 inhibitors mencegah degradasi incretin, hormon yang meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi sekresi glukagon, yang bersama-sama membantu menurunkan kadar glukosa darah.
- e) SGLT-2 Inhibitors: SGLT-2 inhibitors menghambat transporter SGLT-2 di tubulus proksimal ginjal, mengurangi reabsorpsi glukosa dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin.
- f) Alpha-Glucosidase Inhibitors: Obat ini menghambat enzim alpha-glucosidase di usus yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa, memperlambat penyerapan glukosa dan menurunkan lonjakan glukosa postprandial.

2.2.3. Efikasi dan Keamanan Obat Antidiabetes Oral

- a) Efikasi: Obat-obatan ini umumnya menurunkan HbA1c sekitar 0.5% hingga 2% tergantung pada kelas dan obat spesifik.
- b) Keamanan: Profil keamanan bervariasi antar kelas. Metformin umumnya dianggap paling aman, sedangkan sulfonilurea memiliki risiko hipoglikemia tertinggi. TZD terkait dengan risiko peningkatan berat badan dan edema, sementara SGLT-2 inhibitors dapat meningkatkan risiko infeksi saluran kemih dan genital.

2.2.4. Faktor yang Mempengaruhi Penggunaan Obat Antidiabetes Oral

- a) Kepatuhan Pasien: Kepatuhan dipengaruhi oleh biaya obat, kompleksitas regimen, efek samping, dan edukasi pasien.
- b) Biaya Pengobatan: Obat yang lebih mahal dapat menurunkan kepatuhan, terutama di negara berkembang.
- c) Efek Samping: Efek samping yang signifikan dapat mempengaruhi kualitas hidup dan kepatuhan pasien.

- d) Komorbiditas: Kondisi lain seperti penyakit jantung, hipertensi, dan obesitas dapat mempengaruhi pilihan obat yang paling tepat.

2.3. Evaluasi Penggunaan Obat

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) adalah program evaluasi yang menilai kerasionalan terapi pengobatan melalui evaluasi data kuantitatif dan kualitatif tentang pola penggunaan obat pada sistem pelayanan dan data yang terkait. Tujuan dari Evaluasi Penggunaan Obat adalah untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dan mengurangi biaya pengobatan yang tidak diperlukan (Kemenkes RI, 2019). Pada penggunaan obat yang rasional dapat dilakukan jika memenuhi indikator sebagai berikut:

2.3.1. Tepat Diagnosis

Ketika obat diberikan sesuai dengan diagnosis yang tepat, penggunaan obat yang tepat akan menghasilkan pengobatan yang rasional. Namun, jika diagnosis tidak tepat, pengobatan yang diberikan akan mengikuti diagnosis yang salah, yang akan menyebabkan terapi pengobatan tidak sesuai dengan indikasinya. Keadaan ini dikenal sebagai Ketepatan Diagnosis. Dokter membuat diagnosis dan memilih obat. Obat-obatan tidak akan memiliki efek yang diharapkan jika diagnosis yang diberikan tidak tepat (Untari et al., 2018).

2.3.2. Tepat Indikasi

Pengobatan yang tepat adalah ketika obat diberikan sesuai dengan indikasi penyakit pasien, dengan mempertimbangkan diagnosa dokter dan gejala dan tanda yang muncul. Sangat penting untuk memastikan bahwa obat memiliki manfaat terapeutik yang terbukti saat digunakan (Hathasary et al., 2021).

2.3.3. Tepat Pemilihan Obat

Setelah diagnosis telah ditetapkan dengan benar, upaya dilakukan untuk membuat keputusan tentang penggunaan terapi agar obat yang akan diresepkan sesuai dengan penyakit pasien.

2.3.4. Tepat Dosis

Efek terapi obat yang digunakan sangat dipengaruhi oleh dosis yang tepat. Ini termasuk lamanya obat diberikan, dosis yang diberikan, dan cara obat diberikan. Dosis yang berlebihan, terutama untuk obat dengan indeks terapi yang sempit, sangat berisiko menyebabkan efek samping obat. Sebaliknya, dosis yang terlalu sedikit efek tidak akan mencapai kadar terapinya.

2.3.5. Tepat Cara Pemberian

Obat yang diberikan dengan cara yang sesuai dengan fungsi masing-masing obatnya.

2.3.6. Tepat Interval Waktu Pemberian

Untuk mendapatkan terapi terbaik, obat-obatan harus dibuat praktis dan mudah dipahami. Tingkat kepatuhan terhadap obat akan berkurang dengan dosis harian yang lebih tinggi. Selain itu, dosis obat harus dipastikan dalam jangka waktu pemberian.

2.3.7. Tepat Lama Pemberian

Obat yang diberikan terlalu cepat atau terlalu lama mempengaruhi hasil pengobatan, jadi lama pengobatan harus wajar dan sesuai dengan penyakitnya.

2.3.8. Waspada Terhadap Efek Samping

Ketika obat diberikan dalam dosis terapeutik, ada kemungkinan efek samping yang tidak diinginkan.

2.3.9. Tepat Penilaian Kondisi Pasien

Obat memiliki efek yang sangat beragam pada tubuh seseorang, jadi pemberian obat harus sesuai dan tepat berdasarkan kondisi pasien. Misalnya, jika pasien diberi resep obat doksisiklin, pemberian obat ini harus dihindari pada ibu hamil karena dapat memperburuk kondisi janin yang dikandungnya.

2.3.10. Tepat Informasi

Dalam pengobatan, memberikan informasi obat yang memadai dan akurat sangat penting dan membantu pasien mencapai keberhasilan terapi yang logis.

2.3.11. Tepat Tindak Lanjut

Ketika memutuskan pengobatan, penting untuk mempertimbangkan efek samping dan apakah pasien tidak mengalami perubahan selama pemulihan tindakan lanjut.

2.3.12. Tepat Penyerahan Obat (Dispensing)

Dalam penggunaan obat yang rasional, baik apoteker maupun pasien bertanggung jawab untuk mendistribusikan obat.