

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Diabetes Melitus**

##### **1. Definisi**

Menurut *American Diabetes Assosiation* (ADA) tahun 2012, Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemia terjadi karena adanya kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Gangguan metabolisme pada DM ditandai dengan hiperglikemia seperti kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, protein, dan komplikasi kronis termasuk makrovaskular, mikrovaskular, dan gangguan neuropatik. Hiperglikemia yaitu tingginya kadar glukosa di dalam darah. Hal ini terjadi ketika tubuh memproduksi hormon insulin yang terlalu sedikit atau tubuh tidak mampu menggunakan insulin tersebut dengan baik.

##### **2. Klasifikasi**

Diabetes melitus diklasifikasikan dalam klasifikasi umum sebagai berikut (ADA, 2016):

- a. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena kerusakan pada sel beta pankreas dan termasuk ke dalam defisiensi insulin absolut.
- b. Diabetes melitus tipe 2 disebabkan karena kerusakan yang progresif pada sekresi insulin sehingga melatar belakangi terjadinya resistensi insulin.

- c. Diabetes melitus gestasional merupakan diabetes melitus yang terjadi pada kehamilan trisemester kedua atau ketiga dan biasanya setelah melahirkan akan kembali dalam keadaan normal.
- d. Diabetes melitus tipe lain, misalnya sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatal, adanya penyakit eksokrin, atau obat-obatan yang menyebabkan diabetes melitus contohnya penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ.

### **3. Diagnosis**

Diagnosis DM tipe 2 dapat dilihat dari ketidaknormalan kadar HbA1C yaitu  $\geq 6,5\%$ , gula darah puasa (GDP) yaitu  $\geq 126$  mg/dL, kadar glukosa plasma 2 jam setelah pemberian Tes Toleransi Glukosa Oral 75g (TTGO) yaitu  $\geq 200$  mg/dL serta kadar glukosa plasma secara acak/sewaktu (GDS) yaitu  $\geq 200$  mg/dL yang disertai dengan gejala klinis DM (ADA, 2016).

### **4. Etiologi**

Penyebab DM tipe 2 belum diketahui secara pasti, namun ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan DM tipe 2 seperti usia lebih dari 45 tahun, BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, riwayat keluarga dengan DM tipe 2, suku, penggunaan obat seperti obat glukokortikoid dan diuretik tiazid, memiliki riwayat penyakit vaskuler kronis, dan beberapa kondisi yang berkaitan dengan resistensi insulin seperti obesitas dan *polycystic ovary syndrome* (PCOS), serta riwayat DM gestasional (ADA, 2016).

## 5. Epidemiologi

Menurut Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2010–2011, penyakit diabetes melitus (DM) menempati urutan ke-5 dari 10 besar penyakit tidak menular penyebab rawat jalan di rumah sakit di Indonesia dengan persentase sebesar 1.92% pada tahun 2009 dan sebesar 26% pada tahun 2010 (Kemenkes RI, 2012 dalam Putri, 2015). Menurut *American Diabetes Assosiation* (ADA) tahun 2016, kasus terbesar pada penderita DM yaitu DM tipe 2 dengan presentase 90-95%.

## 6. Gejala DM Tipe 2

Gejala DM tipe 2 yaitu (Fatimah, 2015):

### a. Gejala akut

Gejala akut DM tipe 2 ditandai dengan poliphagia (banyak makan) dikarenakan orang yang menderita DM glukosa tidak dapat diubah menjadi energi sehingga tubuh kekurangan energi yang mengakibatkan muncul respon lapar akibatnya penderita diabetes mengalami poliphagia, polidipsia (banyak minum) pasien DM mengalami banyak minum atau polidipsia karena tingginya kadar gula darah yang meningkat 8-10 kali lipat dapat menyebabkan dehidrasi tubuh karena glukosa sulit berdifusi melewati pori–pori membran sel, dan menimbulkan naiknya tekanan osmotik dalam cairan ekstrasel menyebabkan timbulnya perpindahan air secara osmosis keluar dari sel, sehingga menyebabkan dehidrasi sel langsung akibat glukosa yang berlebihan, keluarnya glukosa kedalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik sehingga pasien DM juga mengalami poliuria (banyak buang air kecil), selain itu pada pasien DM

walaupun nafsu makannya bertambah berat badan turun sekitar 5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu karena kegagalan dalam mengubah glukosa sebagai sumber energi berakibat peningkatan mobilisasi protein dan lemak, selain itu juga mudah lelah.

b. Gejala kronik

Gejala kronik seperti kesemutan, kulit seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas, kram, mudah ngantuk, pandangan kabur, kemampuan seksual menurun, dan pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan.

## 7. Patofisiologi

Dari keseluruhan tipe diabetes melitus, angka kejadian terbesar yaitu Diabetes Melitus (DM) tipe 2, yaitu sekitar 90-95 %. DM tipe 2 juga sering disebut dengan *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) (ADA, 2016). Patofisiologi DM tipe 2 disebabkan 2 faktor yaitu (Fatimah, 2015):

- a. Resistensi insulin, karena sel gagal merespon insulin disebabkan obesitas atau kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Selain itu pada penderita DM tipe 2 terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan.
- b. Defisiensi insulin, karena resistensi insulin yang gagal ditangani mengakibatkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas yang terjadi secara progresif sehingga penderita membutuhkan insulin eksogen.

## 8. Komplikasi

Pada DM yang tidak terkontrol dapat mendorong terjadinya komplikasi metabolik akut maupun komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun

makroangiopati. Komplikasi akut seperti diabetes ketoasidosis, hiperosmolar non ketotik dan hipoglikemia, sedangkan komplikasi kronis yang bersifat menahun, yaitu (Ndraha, 2014):

a. Makroangiopati, merupakan komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah besar seperti jantung dan otak, yaitu :

1) Penyakit Jantung Koroner (PJK)

Diabetes dapat merusak dinding pembuluh darah yang menyebabkan penumpukan lemak di dinding yang rusak dan penyempitan pembuluh darah. Kematian mendadak dapat terjadi karena kurangnya suplai darah ke otak. Prevalensi PJK dengan penyakit DM berkisar 1.0% s/d 25.2% pada populasi klinik.

2) Stroke

Prevalensi stroke dengan penyakit DM 1.0% s/d 11.3% pada populasi klinik. Lima puluh persen dari prevalensi stroke berkisar 0.5% dan 4.5% dengan DM tipe 1 dan 4.1% dan 6.7% dengan DM tipe 2.

b. Mikroangiopati, merupakan komplikasi yang terjadi pada pembuluh darah kecil. Komplikasi mikroangiopati dibagi menjadi beberapa bagian yaitu:

1) Retinopati (kerusakan mata)

Retina mendapatkan nutrisi dari pembuluh darah kapiler yang kecil, karena adanya glukosa darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah retina sehingga dapat mengakibatkan retinopati. Selain retinopati DM dapat mengakibatkan kelainan mata seperti katarak karena lensa yang jernih, bening, dan transparan menjadi keruh sehingga menghambat

masuknya sinar dan semakin diperparah dengan adanya glukosa darah yang tinggi, dan glaukoma terjadi karena peningkatan tekanan dalam bola mata sehingga dapat merusak saraf mata. Prevalensi retinopati dengan DM 10.6% s/d 47.3% pada populasi klinik DM tipe 2.

#### 2) Nefropati (kerusakan ginjal)

Ginjal berfungsi untuk filtrasi darah dari racun dalam darah oleh kapiler. Karena adanya glukosa darah dalam kapiler dapat mengganggu kerja kapiler darah tersebut untuk memfiltrasi darah. Prevalensi nefropati dengan DM tipe 2 yaitu 5.4% s/d 20.0% pada populasi klinik.

#### 3) Neuropati (kerusakan saraf)

Neuropati terjadi karena melemah dan rusaknya dinding pembuluh darah kapiler yang memberi nutrisi ke saraf akibat glukosa darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama. Prevalensi neuropati dengan DM tipe 2 yaitu 7.6% s/d 68.0% pada populasi klinik.

### **9. Tatalaksana Terapi**

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia atau PERKENI (2011), terdapat 4 pilar penatalaksanaan DM tipe 2 yaitu :

#### a. Edukasi

Diabetes tipe 2 terjadi karena pola gaya hidup dan perilaku penderita. Tim kesehatan dan peran keluarga diperlukan untuk memberikan edukasi dan motivasi yang komprehensif dalam perubahan perilaku sehat pasien. Memberikan pengetahuan tentang pemantauan darah mandiri, tanda, gejala hipoglikemia serta cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien.

#### b. Terapi Nutrisi Medis

Prinsip pengaturan makan pada pasien DM perlu ditekankan pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada pasien yang mengkonsumsi obat penurun glukosa atau insulin.

#### c. Latihan Jasmani

Salah satu pilar pengelolaan DM tipe 2 yaitu kegiatan jasmani, latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit). Latihan jasmani berfungsi untuk menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga kadar glukosa darah dapat terkendali. Latihan jasmani yang dianjurkan seperti jalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang.

#### d. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis dilakukan apabila sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makanan dan latihan jasmani selama 2-4 minggu. Intervensi farmakologis yang diberikan dapat berupa oral maupun suntikan.

Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi empat golongan, yaitu:

##### 1) Pemicu sekresi insulin

###### a) Sulfonilurea

Mekanisme utama sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin endogen dengan menstimulasi sel-sel beta dari langerhans, kepekaan sel-sel beta untuk kadar glukosa darah diperbesar melalui pengaruh protein transpor glukosa. Sulfonilurea dibagi menjadi dua generasi, yaitu generasi pertama seperti glibenklamid, klorpropamid dan tolbutamid, sedangkan generasi kedua adalah glimepirid, gliburid, dan glikazid. Efek samping sulfonilurea adalah hipoglikemia terutama pada pemberian glibenklamid dan klorpropamid, efek samping dari sulfonilurea generasi pertama lebih besar dari pada generasi kedua (Tjay & Rahardja, 2007).

b) Glinid

Glinid memiliki mekanisme aksi yang sama dengan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin. Obat golongan ini seperti repaglinid dan nateglinid. Efektifitas obat kurang poten dibandingkan obat sulfonilurea, tetapi aksinya cepat. Efek samping golongan glinid adalah hipoglikemia, namun lebih ringan dari pada sulfonilurea (Tjay & Rahardja, 2007; Nugroho, 2012).

c) Penghambat DPP-4 (*dipeptyl peptidase-4*)

Mekanisme kerjanya meningkatkan GIP dan GLP-1 endogen dalam sirkulasi darah dengan menghambat enzim DPP-4 yang berfungsi menghidrolisis hormon inkretin, penghambatan ini meningkatkan respon sel  $\beta$  langerhans pankreas sehingga dapat memperbaiki sekresi insulin. Obat golongan ini seperti sitagliptin



dan saxagliptin. Efek sampingnya adalah meningkatkan resiko pankreatitis (Tjay & Rahardja, 2007; Nugroho, 2012).

d) Agonis reseptor GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*)

Mekanisme utama golongan ini adalah meningkatkan sekresi insulin dengan mengikat reseptor GLP-1 yang berfungsi meningkatkan respon sel  $\beta$  langerhans pankreas dalam mensekresi insulin, menekan sekresi glukagon, menghambat pengosongan lambung, dan menurunkan nafsu makan. Obat golongan ini seperti exenatid dan liraglutid. Efek samping yang mungkin terjadi adalah kehilangan berat badan, mual, muntah dan pankreatitis (Tjay & Rahardja, 2007; Nugroho, 2012).

2) Meningkatkan sensitivitas reseptor insulin

a) Tiazolindindion

Mekanisme golongan tiazolindindion dengan berikatan pada *peroxisome proliferative activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ) yang berfungsi memperantarai diferensiasi *adipocyte* (sel lemak), meningkatkan proses lipogenesis, dan meningkatkan pengambilan asam lemak dan glukosa sehingga sensitivitas reseptor insulin di jaringan dan hati meningkat. Efek samping tioglitazon disebabkan karena metabolit quinolon pada rantai samping alfa-tokoferol, penggunaan obat ini biasanya dikombinasikan dengan obat hipoglikemik oral (Tjay & Rahardja, 2007; Nugroho, 2012).

3) Menghambat glukoneogenesis

a) Biguanid

Mekanisme golongan biguanid mempunyai aksi ekstrapankreatik, yaitu mengurangi pembentukan glukosa hati dan mengaktifkan *AMP-kinase*, selain itu dapat menurunkan kadar kolesterol jahat yaitu LDL dan VLDL dalam serum. Obat golongan ini adalah metformin. Metformin merupakan obat pilihan pertama untuk DM tipe 2 dan biasanya diresepkan untuk pasien DM tipe 2 yang mengalami obesitas. Efek samping metformin adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan kram perut, defisiensi vitamin B12, dan resiko asidosis laktat. Selain itu, metformin juga menyebabkan mual sehingga diberikan pada saat makan atau sesudah makan (Tjay & Rahardja, 2007; Nugroho, 2012).

#### 4) Penghambat alfa glukosidase

Mekanisme utama golongan ini adalah menghambat enzim alfa glukosidase dan mengurangi absorpsi karbohidrat di usus halus. Contoh obatnya adalah akarbose. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan kembung (Nugroho, 2012).

Terapi menggunakan suntikan Insulin yaitu sebagai berikut:

Insulin adalah terapi yang umum digunakan ketika target glikemik yang *adequate* tidak bisa dicapai dengan pemberian OHO saja. Fungsi insulin meningkatkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel dalam sebagian besar jaringan, penguraian glukosa secara oksidatif, pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah

penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa (Fatimah, 2015).

Terapi dengan menggunakan insulin diperlukan dalam keadaan berikut ini (Perkeni, 2011):

- 1) Penurunan berat badan yang cepat.
- 2) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis.
- 3) Ketoasidosis diabetik.
- 4) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik.
- 5) Hiperglikemia dengan asidosis laktat.
- 6) Gagal dengan kombinasi OHO dosis hampr mencapai maksimal.
- 7) Stress berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke).
- 8) Kehamilan dengan diabetes melitus (diabetes melitus gestasional) yang tidak terkendali dengan pengaturan makan.
- 9) Gangguan ginjal atau hati yang berat.
- 10) Kontraindikasi atau pasien mengalami alergi ketika menggunakan OHO.

Berdasarkan jenis dan lama kerja insulin, maka insulin tersebut dibagi ke dalam beberapa jenis, yaitu (Perkeni, 2011):

- a) Insulin aksi cepat (*rapid acting insulin*) adalah insulin yang diserap dengan cepat dan memiliki durasi aksi yang pendek.
- b) Insulin aksi pendek (*short acting insulin*) adalah insulin yang relatif memiliki onset yang pendek ketika diberikan secara subkutan dan dianjurkan untuk digunakan 30 menit sebelum makan untuk mencapai target glukosa darah *postprandial* yang optimal dan untuk mencegah

terjadinya hipoglikemia setelah makan. Contohnya yaitu insulin reguler.

- c) Insulin aksi menengah (*intermediate acting insulin*). Contohnya adalah NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) yang memiliki onset 2-4 jam dan durasi aksi 8-12 jam. NPH bisa menimbulkan hipoglikemia nokturnal jika diberikan di jam tidur.
- d) Insulin aksi panjang (*long acting insulin*) merupakan insulin yang memiliki puncak aksi yang relatif rendah. Contohnya adalah insulin glargine dan insulin detemir. Efek hipoglikemia nokturnalnya lebih ringan dibandingkan dengan NPH jika diberikan di jam tidur.

## **B. *Drug Related Problems (DRPs)***

*Drug related problems (DRPs)* adalah ketidaksesuaian peristiwa yang terjadi setelah pemberian terapi pada pasien yang dinilai oleh seorang profesional (Herpler, 2003 dalam Rumpuin, 2013). Menurut PCNE, 1999 dalam Jamal *et al.*, 2015 *Drug related problems (DRPs)* adalah peristiwa yang benar-benar terjadi (aktual) atau berpotensi terjadi (potensial) dan mengganggu tujuan terapi yang diinginkan karena terapi suatu obat.

Secara garis besar, DRP diklasifikasikan menjadi 8 kategori yaitu (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015) :

### 1. Indikasi tanpa obat

Indikasi tanpa obat berarti bahwa pasien memiliki masalah *medical* atau indikasi penyakit yang membutuhkan terapi obat tetapi tidak mendapatkan obat untuk indikasi (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015).

## 2. Obat tanpa indikasi

Pasien yang mendapatkan obat yang tidak ada indikasi seperti pasien dengan keadaan lebih baik diobati dengan *non drug therapy*, atau pasien dengan *mutiple drugs* tetapi *single drug therapy* dapat digunakan oleh pasien (Fitriani, 2009).

## 3. Pemilihan obat yang kurang tepat (salah obat)

Pemilihan obat yang tidak tepat bisa berupa, obat yang tidak efektif, pasien alergi, pasien dengan faktor resiko kontraindikasi pada penggunaan obat, pasien menerima obat efektif tetapi tidak aman, pasien menerima obat efektif tetapi harga lebih mahal (Fitriani, 2009).

## 4. Dosis terlalu kecil

Dosis terlalu kecil diklasifikasikan sebagai DRP ketika hasil yang diinginkan kepada pasien tidak tercapai seperti infeksi tidak merespon dengan adanya pengobatan antibiotik. Dosis obat dipertimbangkan berdasarkan penyakit, dan riwayat pasien. Dosis dikatakan kurang optimal apabila konsentrasi dalam serum ditandai dengan adanya tanda-tanda dan gejala maka hal ini dikatakan DRP. Parameter lainnya yang dapat diukur dari dosis kurang yaitu pasien menerima dosis yang sesuai atau obat dilanjutkan cukup lama tetapi efek terapi tidak tercapai maka dikatakan dosis terlalu kecil (Strand *et al.*, 1990 dalam Sari, 2015).

## 5. Dosis terlalu besar

Dosis terlalu besar merupakan dosis diberikan ditingkatkan secara cepat dan peningkatan menyebabkan komplikasi lainnya, hal ini dapat dikatakan adanya DRP. Adanya dosis terlalu tinggi dapat mengakibatkan

akumulasi obat dalam jangka panjang sehingga menyebabkan efek toksik pada pasien (strand *et al.*, dalam Sari, 2015)

#### 6. Interaksi obat

Interaksi obat adalah adanya kejadian saling mempengaruhi aktivitas obat ketika dua obat diberikan bersama-sama (Arshad *et al.*, 2011 dalam Jamal *et al.*, 2013). Interaksi obat dapat mengakibatkan obat kurang efektif, munculnya efek samping tak terduga, atau meningkatkan aksi dari obat tertentu. Beberapa interaksi obat bahkan bisa berbahaya (Jamal *et al.*, 2015).

#### 7. *Adverse Drug Reactions* (ADR)

ADR adalah efek samping obat yang tidak diinginkan pada dosis normal obat profilaksis, diagnosis, atau terapi penyakit, atau untuk mendapatkan efek terapi dari obat tersebut (Jamal *et al.*, 2015).

#### 8. Ketidapatuhan pasien

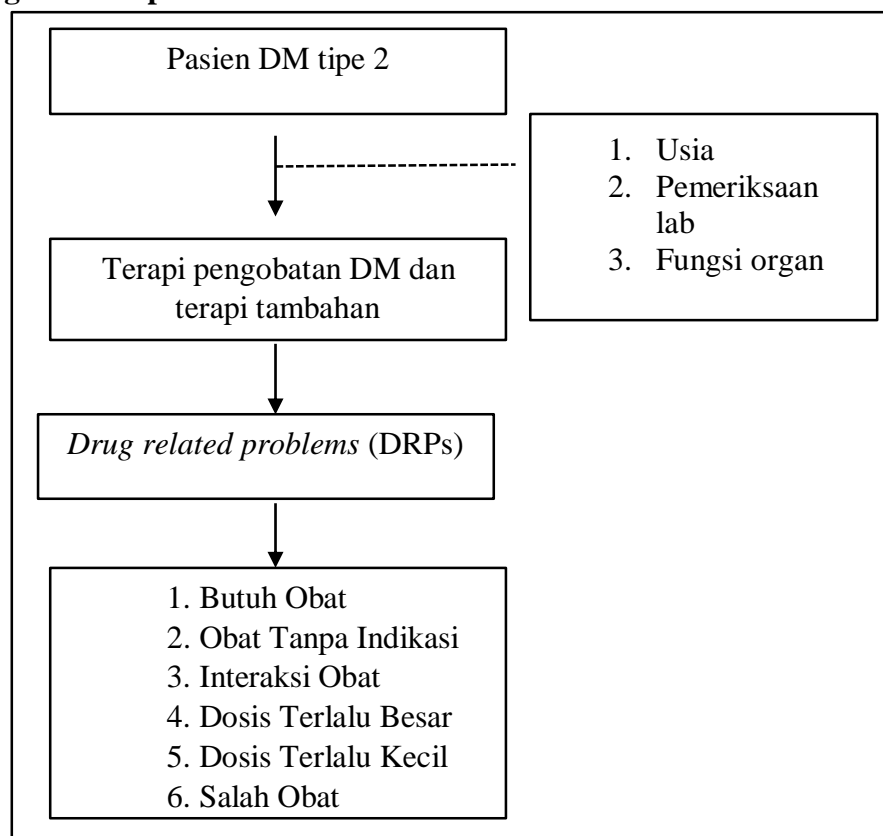
Ketidapatuhan pasien dapat terjadi ketika pasien dalam menggunakan obat tidak sesuai dengan aturan yang diberikan atau pasien tidak mampu menebus resep karena masalah ekonominya. Hal tersebut perlu adanya peran farmasis dalam hal memberikan informasi pada pasien sehingga efek terapi obat optimal (Strand *et al.*, 1990 dalam Sari, 2015).

### **C. Rumah Sakit**

PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta merupakan salah satu rumah sakit umum milik yayasan Muhammadiyah yang terletak di Jl. Wates KM 5,5, Sleman, Yogyakarta. PKU Muhammadiyah Gamping merupakan rumah sakit pendidikan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. PKU Muhammadiyah Gamping adalah rumah sakit pendidikan tipe C yang tersedia 153 tempat tidur inap

yang terdiri dari kelas VVIP 12 tempat tidur, kelas VIP 17 tempat tidur, kelas I 16 tempat tidur, kelas II 24 tempat tidur, kelas III 65 tempat tidur. Pada rumah sakit tersebut terdapat dokter spesialis bedah umum, bedah tulang, bedah digesti, penyakit dalam, paru-paru, jantung, kandungan, anak, mata, syaraf, THT, gigi, jiwa, kulit dan kelamin, anastesi.

#### D. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

#### E. Keterangan Empirik

1. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apa saja kategori yang terkait dengan *Drug Related Problems (DRPs)* pada penatalaksanaan pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta periode Juli 2015-Mei 2016.

2. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui berapa persentase angka kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) pada penatalaksanaan pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta periode Juli 2015-Mei 2016.