

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 1 Penelitian Terdahulu

Judul Penelitian	Hasil	Perbedaan	Persamaan
Pengaruh Rasionalitas Terapi Oral dengan Insulin Terhadap Kontrol Glukosa Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Mitra Bangsa Mandiri.	Hasil penelitian yang didapatkan yaitu: 1. 40% pasien menerima pengobatan rasional yang meliputi tepat indikasi, tepat pasien, dan tepat dosis masing-masing sebesar 56,7%, 80% dan 56,7%. 2. Penggunaan obat yang rasional terhadap kadar glukosa darah pasien DM tipe II di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Mitra Bangsa Pati menunjukkan nilai sig 0,003 (Sig < 0,05).	Perbedaan dalam penelitian ini yaitu: 1. Tujuan pada penelitian ini adalah melihat hubungan dari penggunaan obat dan kadar gula darah pasien diabetes melitus tipe II, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan bersifat observasi saja tidak melihat adanya pengaruh atau hubungan. 2. Sampel penelitian diambil selama satu bulan pada bulan Mei 2020, dan pengambilan sampel untuk penelitian yang akan dilakukan selama dua bulan, dari bulan Februari hingga Maret 2024 dengan periode pengobatan satu tahun. 3. Tidak melihat kejadian DRP	Penelitian ini memiliki beberapa persamaan meliputi: 1. Sama-sama melihat rasionalitas pengobatan kombinasi pada pasien DM tipe II. 2. Tempat penelitian yang sama yaitu di Rumah Sakit. 3. Penelitian dilakukan pada pelayanan Rawat Jalan. 4. Metode yang digunakan yaitu prospektif
Evaluasi Kepatuhan dan Rasionalitas Penggunaan Terapi Kombinasi Oral Insulin (TKOI) Serta Pengaruhnya Terhadap Kontrol Gula Darah Pada	Hasil penelitian yang didapatkan yaitu: 1. Pasien memiliki Tingkat kepatuhan sebanyak 56% yang ditandai dengan keberadaannya pada kuadran 4.	Perbedaan dalam penelitian ini yaitu: 1. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat hubungan antara kepatuhan dan rasionalitas pengobatan dalam pengendalian gula darah, sedangkan penelitian yang akan dilakukan hanya	Penelitian ini memiliki persamaan yaitu: 1. Sama-sama melakukan evaluasi kerasionalan pengobatan kombinasi obat pada pasien DM.

<p>Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan RSUD "X" Tahun 2012</p>	<p>2. 79% pasien mendapatkan pengobatan yang rasional meliputi tepat indikasi sebanyak 100%, 100% pada ketepatan obat, 79% tepat pasien, dan sebanyak 100% tepat dosis.</p> <p>3. Kesesuaian penggunaan terapi meliputi 100% tepat indikasi, 100% tepat obat, 79% tepat pasien, dan 100% tepat dosis, dan 79% kerasionalan terapi.</p> <p>4. Kepatuhan pasien dalam meminum obat memberikan pengaruh yang besar terhadap rasionalitas pengobatan untuk mengontrol kadar gula darah.</p>	<p>bersifat observasi saja tidak melihat adanya pengaruh hubungan.</p> <p>2. Pada penelitian ini melakukan evaluasi kepatuhan minum obat pasien, berbeda dengan penelitian yang akan dilakukan hanya melihat rasionalitas saja tanpa melihat kepatuhan.</p> <p>3. Pengambilan data dilakukan menggunakan kuesioner dan catatan rekam medis pasien, namun pada penelitian yang akan dilakukan menggunakan data rekam medis pasien saja.</p> <p>4. Tidak melihat adanya kejadian DRP</p>	<p>2. Tempat penelitian yang sama yaitu di Rumah Sakit.</p> <p>3. Penelitian dilakukan pada pelayanan Rawat Jalan.</p> <p>4. Metode yang digunakan yaitu prospektif</p>
<p>Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Diabetes Melitus Tipe II Pada pasien Rawat Jalan di Puskesmas Pasir Sakti Tahun 2019.</p>	<p>Pada penelitian ini didapatkan hasil sebagai berikut:</p> <p>1. Sebanyak 97,55% indikasi tepat, 98,75% obat tepat, 100% dosis tepat, 100% cara pemberian tepat, 100% interval waktu tepat, dan 100% kepatuhan</p>	<p>Penelitian ini memiliki perbedaan yaitu tidak melihat adanya kejadian DRP, lokasi penelitian yang berbeda yaitu pada puskesmas, dan pada penelitian yang akan dilakukan berada di Rumah Sakit. Dan metode yang digunakan yaitu retrospektif.</p>	<p>Penelitian ini memiliki persamaan yaitu:</p> <p>1. Sama-sama melihat evaluasi rasionalitas pengobatan pada rawat jalan.</p>

- pengambilan  
obat.
2. Sebanyak  
96,25% pasien  
sudah  
mendapatkan  
terapi obat yang  
rasional dan  
sebanyak  
3,75% pasien  
tidak rasional.
- 

## **B. Landasan Teori**

### **1. Rasionalitas**

Menurut *World Health Organization* (WHO,1985) rasionalitas pengobatan jika obat yang diberikan kepada pasien sudah tepat untuk kondisi yang mereka alami dan dapat diakses dalam jangka waktu tertentu dengan biaya yang terjangkau bagi mereka.

Secara umum, pengobatan rasional memiliki banyak aspek (Kemenkes RI, 2011) beberapa aspek pengobatan rasional adalah sebagai berikut:

a. Tepat Diagnosis

Pemberian obat kepada pasien untuk terapi harus sesuai dengan diagnosis penyakit yang mereka alami, karena diagnosis yang salah dapat menyebabkan pemberian obat yang keliru dan terapi yang tidak sesuai dengan diagnosis yang seharusnya.

b. Tepat Indikasi Penyakit

Semua obat memiliki jangkauan pengobatan tertentu. Antibiotic adalah pengobatan untuk infeksi bakteri, jadi hanya diberikan pada pasien yang terinfeksi bakteri.

c. Tepat Pemilihan Obat

Terapi yang diberikan pada pasien harus sesuai dengan jangkauan penyakitnya setelah diagnosis yang tepat dan akurat.

d. Tepat Dosis

Dosis obat sangat dipengaruhi oleh terapinya. Overdosis, terutama pada obat dengan indeks terapi sempit, dapat menyebabkan efek samping signifikan. Underdosis juga dapat menyebabkan obat tidak bekerja sepenuhnya pada pasien.

e. Tepat Cara Pemberian

Cara berbagai jenis obat diberikan berbeda-beda. Seperti antasida diberikan melalui mulut dikunyah sebelum ditelan.

f. Tepat Interval Waktu Pemberian

Terapi akan lebih baik diberikan dalam waktu yang singkat agar pasien dapat taat dalam mengonsumsi obat mereka. Semakin sering pasien mengonsumsi obat dalam satu hari, semakin besar kemungkinan ketidakpatuhan pasien.

g. Tepat Lama Pemberian

Obat yang tepat disesuaikan dengan kondisi penyakit pasien. Seperti TBC, jangka waktu terapi paling pendek adalah setengah tahun. Pemberian obat yang terlalu lama atau terlalu pendek dari jangka waktu yang sudah ditentukan akan sangat memengaruhi hasil pengobatan.

h. Waspada Terhadap Efek Samping

Efek samping obat dapat menguntungkan ataupun dapat merugikan.

i. Tepat Pasien

Terapi harus disesuaikan dengan kondisi sistem imun dan penyakit pasien karena respon yang beragam terhadap terapi pada setiap pasien.

j. Obat yang Aman dan Efektif

Obat yang terdaftar dalam daftar obat esensial aman untuk dikonsumsi dan harganya terjangkau. Spesialis pengobatan dan klinis memutuskan penggunaan obat ini berdasarkan efektivitas, keamanan dan harganya. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah standar untuk pemberian obat kepada pasien dan memastikan kualitas perawatan.

k. Tepat Informasi

Informasi yang tepat tentang penggunaan obat sangat mempengaruhi keberhasilan terapi pasien.

l. *Follow Up*

Tindak lanjut atau *follow up* pada pasien diputuskan Ketika pasien sudah dipertimbangkan Upaya tindak lanjut yang akan diberikan yaitu apabila pasien tidak sembuh atau terjadinya efek samping.

m. *Dispensing* Obat

Dispensing atau penyerahan obat sangat berpengaruh terhadap rasionalitas pengobatan. Pada proses ini melibatkan pasien itu sendiri dengan apoteker.

n. Kepatuhan

Ketidakpatuhan pasien dalam meminum obat dapat terjadi karena beberapa hal seperti jumlah obat yang sangat banyak, jadwal minum obat dalam sehari yang terlalu sering, banyaknya jenis sediaan obat, kurangnya informasi cara minum obat,

konsumsi obat dalam kurun waktu yang lama tanpa informasi yang jelas, adanya efek samping yang merugikan yang mengganggu pasien.

## 2. *Drug Related Problem (DRP)*

Pelayanan kefarmasian bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien melalui pencapaian hasil terapi yang pasti dan berhubungan dengan pengobatan. Tiga fungsi utama dalam kegiatan kefarmasian ini adalah mengidentifikasi masalah terkait pengobatan yang potensial dan aktual, menyelesaikan masalah terkait pengobatan yang sebenarnya, dan mencegah potensi masalah terkait pengobatan (Elements, 1993).

*Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)* mengklasifikasikan DRP yang terdiri dari lima domain utama yaitu masalah, penyebab, intervensi yang direncanakan, penerimaan intervensi dan status DRP (Schindler et al., 2021). Menurut *American Society of Hospital Pharmacist (ASHP)* masalah terkait pengobatan adalah peristiwa atau keadaan yang melibatkan terapi pengobatan yang sebenarnya atau berpotensi mengganggu hasil optimal bagi pasien tertentu. Berikut ini adalah kategori masalah terkait pengobatan (Elements, 1993):

a. Indikasi tanpa obat

Pasien memiliki masalah kesehatan yang memerlukan terapi obat, namun tidak menerima obat untuk indikasi tersebut.

b. Pemilihan obat yang tidak tepat

Pasien memiliki indikasi pengobatan tetapi pasien meminum obat yang salah.

c. Dosis subterapeutik

Pasien mempunyai masalah medis yang ditangani dengan terlalu sedikit obat yang tepat.

d. Kegagalan menerima obat

Pasien mempunyai masalah medis yang ditangani dengan terlalu sedikit obat yang tepat.

e. Overdosis

Pasien yang mempunyai masalah medis yang diobati dengan dosis obat terlalu tinggi sehingga menyebabkan toksisitas.

f. Reaksi obat yang merugikan

Pasien mempunyai masalah medis yang diakibatkan oleh reaksi obat yang merugikan atau efek samping.

g. Interaksi obat

Pasien mempunyai masalah Kesehatan yang disebabkan oleh interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, atau uji laboratorium obat.

h. Penggunaan obat tanpa indikasi

Pasien meminum obat tanpa indikasi medis yang sah.

### 3. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang berhubungan dengan ketersediaan dan efektivitas insulin dalam tubuh. Insulin merupakan hormon anabolik yang menjadi faktor sinyal untuk penyimpanan kelebihan nutrisi seperti glikogen dan trigliserida yang disimpan dalam bentuk lemak adiposa. Insulin sebagian besar mempengaruhi hati, otot lurik, dan jaringan adiposa yang pelepasannya dirangsang oleh adanya glukosa, namun ditunjang oleh keberadaan asam amino (Theodoridis & Kraemer, 2022).

DM disebabkan karena adanya ketidakseimbangan tubuh dalam memetabolisme karbohidrat dan karakteristik yang paling umum terjadi pada penyakit DM yaitu hiperglikemia karena adanya kelainan insulin untuk mensekresi, kerja insulin atau keduanya (Soelistijo, 2021). Diabetes melitus adalah penyakit metabolik, dalam kasus ini yang sering terjadi yaitu terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Hiperglikemia berkembang karena terdapat gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin perifer yang dapat menyebabkan terjadinya glukosuria sehingga menimbulkan peningkatan frekuensi berkemih (*poliurea*), banyak minum (*polidipsi*), berat badan yang berkurang, penglihatan yang tidak jelas, mual dan muntah, dapat terjadi infeksi bakteri atau jamur, dan dapat juga terjadi tekanan darah akibat pergantian posisi secara mendadak (*hipotensi ortostatik*) (Theodoridis & Kraemer, 2022).

Kondisi hiperglikemia yang dibiarkan selama bertahun-tahun dapat menyebabkan komplikasi vaskular yang mempengaruhi pembuluh mikrovaskular yang dapat terjadi pada mata dan ginjal, makrovaskuler yang dapat menyerang otak, pembuluh darah, dan organ jantung, atau keduanya, serta gangguan pada sistem syaraf atau neuropati, baik neuropati motorik, sensorik ataupun neuropati otonom seperti terjadinya glikosilasi protein glomerulus di ginjal yang dapat mengakibatkan sel mesangial proliferasi, perluasan matriks, dan kerusakan endotel vaskular, kejadian yang umum terjadi pada keadaan

ini adalah penebalan membran basal glomerulus, kejadian ini mungkin saja diterima oleh pasien DM tipe 2 yang baru didiagnosis dan pada pasien DM tipe 2 yang sudah lama terdiagnosis (Kesehatan, 2020; Theodoridis & Kraemer, 2022)

#### 4. Diagnosis

Pemeriksaan glukosa darah dan HbA1c dapat digunakan dalam mendiagnosis adanya DM. Pemeriksaan kadar gula darah yang direkomendasikan yaitu tes enzimatis pada plasma darah vena. Glukometer dapat digunakan untuk memantau hasil pengobatannya. Pasien DM dapat mengalami berbagai keluhan, termasuk keluhan klasik yang sering terjadi yaitu *polyuria*, *polydipsi*, *polifagia*, dan pengurangan berat badan, selain itu hanya itu juga dapat mengalami kelemahan, penglihatan tidak jelas, ketidakmampuan pria untuk bereksi, kesemutan dan *pruritus vulva* pada perempuan (Soelistijo, 2021).

Tes glukosa plasma puasa, tes glukosa plasma sewaktu, dan tes HbA1c dapat membantu mengidentifikasi adanya DM. Hasil pemeriksaan yang menunjukkan dua golongan prediabetes yang tidak memenuhi kriteria normal adalah sebagai berikut:

a. GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu)

Pada kondisi ini, nilai glukosa plasma puasa 100-125 mg/dL dan TTGO pada 2 jam kurang dari 140 mg/dL.

b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)

Nilai tes glukosa plasma 120 menit usai TTGO adalah 140-199 mg/dL, dengan glukosa plasma puasa kurang dari 100 mg/dL.

c. GDPT dan TGT digunakan secara bersamaan.

d. Nilai HbA1c yang berkisar antara 5,7 dan 6,4 dapat digunakan untuk menentukan diagnosis prediabetes (Soelistijo, 2021).

**Tabel 2. 2 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis DM dan Prediabetes**

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

Sumber: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

Menurut Perkeni Tahun 2021, metode berikut ini digunakan untuk melakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO):

- a. 3 hari sebelum diperiksa, pasien mengkonsumsi makanan dan beraktivitas fisik seperti biasanya.
- b. Sebelum dilakukan pemeriksaan, pasien berpuasa tetapi tetap boleh minum air putih tanpa gula pada malam hari minimal 8 jam.
- c. Dilakukannya pemeriksaan kadar glukosa darah puasa.
- d. Pada anak maupun orang dewasa dapat diberikan glukosa. Dilarutkan dengan 250 mL air, 1,75 gram/kgBB glukosa diberikan kepada anak dan diminum dalam waktu 5 menit, sedangkan pada orang dewasa diberikan glukosa sebanyak 75 gram.
- e. Setelah selesai minum larutan glukosa, pasien berpuasa kembali sampai 2 jam untuk pengambilan sampel darah.
- f. Setelah 2 jam beban glukosa, kemudian kadar glukosa darah diperiksa.
- g. Pasien yang mengalami pemeriksaan tidak boleh merokok dan tetap beristirahat selama berlangsungnya proses pemeriksaan.

Berdasarkan PERMENKES No.01.07 tentang tatalaksana DM tipe II Tahun (2020), pada populasi berisiko tinggi, tetapi tidak menunjukkan gejala klasik DM dilakukan pemeriksaan penyaring dengan tujuan untuk memastikan diagnosis DM tipe II dan prediabetes.

- a. Pasien dengan kelebihan berat badan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) lebih dari 23 kg/m<sup>2</sup> dan memiliki satu atau lebih faktor risiko berikut ini:
  - 1) Adanya faktor genetik DM (*First-degree relative*)
  - 2) Etnis atau ras tertentu
  - 3) Adanya riwayat penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular
  - 4) Pasien yang sedang mendapatkan terapi hipertensi atau pasien yang memiliki tekanan darah dengan nilai  $\geq 140/90$  mmHg
  - 5) Nilai HDL dan trigliserida yaitu kurang dari 35 mg/dL dan lebih dari 250 mg/dL

- 6) Pasien berjenis kelamin perempuan yang memiliki *polycystic ovarium syndrome*
  - 7) Tidak terlalu banyak berolahraga
  - 8) Obesitas berat, *acanthosis nigricans* atau kondisi klinis yang berkaitan dengan resistensi insulin.
- b. Pemeriksaan rutin tiap tahun dilakukan untuk pasien prediabetes yang memiliki nilai HbA1C  $\geq 5,7\%$  pada GDPT, TGT.
  - c. Pemeriksaan rutin tiap 3 tahun dilakukan pada pasien yang memiliki riwayat DMG dan pada wanita yang pernah melahirkan bayi dengan BB > 4 kg.
  - d. Pemeriksaan diulang minimal tiap 3 tahun pada pasien yang memiliki hasil pemeriksaan normal (Kesehatan, 2020).

## 5. Klasifikasi

Berdasarkan PERKENI (2021) DM diklasifikasikan menjadi empat macam yaitu:

**Tabel 2. 3 Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus**

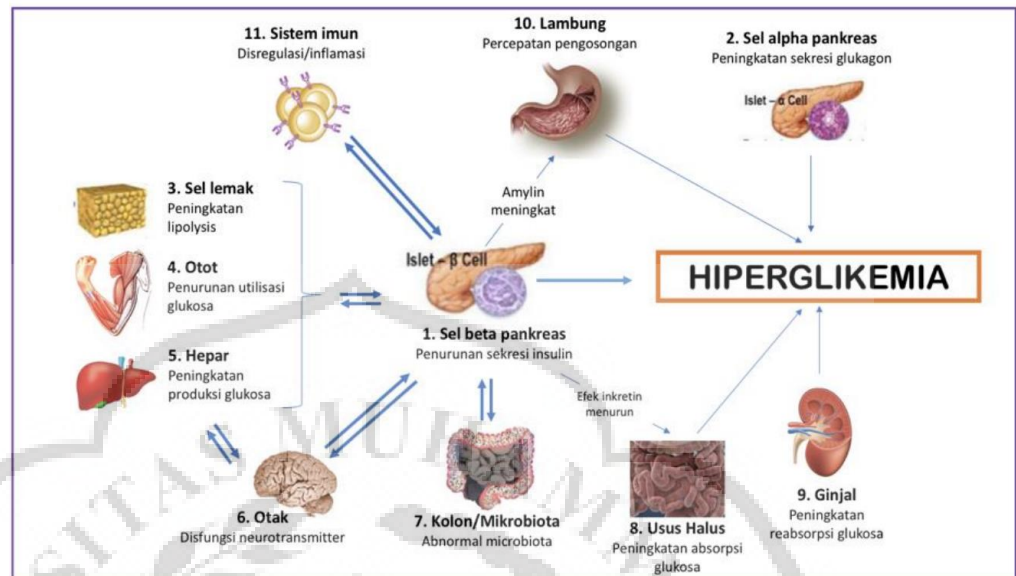
Klasifikasi	Deskripsi
Tipe I	Defisiensi insulin absolut, autoimun dan idiopatik yang berhubungan dengan kerusakan sel beta pancreas.
Tipe II	Sebagian besar terjadi resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif dan Sebagian besar terjadi resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif.
DM Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan pada wanita yang sebelumnya tidak terdiagnosis.
Tipe spesifik yang berkaitan dengan faktor lainnya	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Monogenic diabetes syndrome</i> , juga dikenal sebagai diabetes neonatal.</li> <li>- <i>Exocrine pancreatic insufficiency</i>, seperti <i>Cystic fibrosis</i> atau pancreatitis.</li> <li>- Terjadi akibat penggunaan terapi, meliputi pemakaian glukokortikoid selama terapi HIV/AIDS atau setelah melakukan cangkok organ.</li> </ul>

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

## 6. Patofisiologi

Menurunnya produksi insulin dan resistensi insulin perifer, DM tipe II ditandai dengan peradangan kronis dengan frekuensi rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hati, dan otot (Soelistijo, 2021). Secara

umum, sebelas hal berikut ini menyebabkan hiperglikemia (Soelistijo, 2021) :



Gambar 2. 1 Patogenesis Hiperglikemia pada pasien DM tipe II (The Egregious Elevent)

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

a. Disfungsi sel beta pankreas

Obat-obatan yang bekerja untuk meningkatkan kinerja sel beta, seperti *sulfonylurea*, *meglitida*, *agonist peptide like glucagon* (GLP-1) dan penghambat *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4).

b. Ketidaknormalan sel alfa pankreas

Pada saat kondisi puasa, sintesis glukagon akan meningkat. Pada saat keadaan ini glukosa hati berproduksi yang dimana pada saat keadaan basal akan terjadi peningkatan yang bermakna dibanding dengan keadaan normal. Dalam keadaan ini kinerja sel alfa pankreas sangat diperlukan untuk menangani hal tersebut. Obat-obatan yang dapat menghentikan sekresi glukagon dan reseptornya termasuk penghambat DPP-4, amylin, dan agonis reseptor GLP-1 (GLP-1 RA).

c. Sel lemak

Sel-sel lemak yang tidak responsif terhadap efek antilipolisis insulin menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak (FFA) dalam plasma. Kondisi ini dapat menyebabkan

glukoneogenesis, resistensi insulin pada otot dan hati, yang dapat mengganggu sekresi insulin. Obat-obatan seperti thiazolidinedione bekerja dengan mekanisme ini..

d. Otot

Gangguan fosforilasi menyebabkan banyak gangguan intra seluler pada kinerja insulin pada pasien DM tipe II, dengan demikian, transportasi glukosa terganggu, sintesis glikogen menurun, dan oksidasi glukosa juga menurun dalam sel otot. Obat-obatan seperti metformin dan thiazolidinedione bekerja dengan mekanisme ini.

e. Hepar

Pasien DM tipe II dapat mengalami resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis, dimana produksi glukosa hati akan meningkat dalam keadaan basal. Obat-obatan seperti GLP-1 RA, amylin, dan bromokriptin bekerja dalam mekanisme ini.

f. Otak

Hiperulisemia adalah mekanisme kompensasi resistensi yang umum terjadi pada pasien DM, di mana asupan makanan meningkat, menyebabkan resistensi insulin di otak dan resistensi insulin. Insulin menurunkan nafsu makan. Obat-obatan seperti GLP-1 RA, bromokriptin, dan amilin bekerja berdasarkan mekanisme ini.

g. Kolon/Mikrobiota

Pada saat keadaan hiperglikemia, mikrobiota pada kolon berperan untuk merubah komposisinya. Sebagian individu yang memiliki BB berlebih dapat berpotensi DM dilihat dari adanya hubungan mikrobiota usus dengan penyakit DM dan obesitas. Pemberian probiotik dan prebiotik dapat membantu mengatasi keadaan ini.

h. Usus halus

Pemberian glukosa yang diserap memicu respons insulin yang lebih cepat daripada pemberian glukosa intravena. Hormon *glukagon-like polypeptide* (GIP) bertanggung jawab atas efek

incretin. Mereka yang menderita DM tipe 2 memiliki resistensi terhadap hormon GIP dan kekurangan GLP-1. Enzim DPP-4 dapat memecahkan hormon incretin dalam hitungan menit.

Obat yang dikenal sebagai penghambat DPP-4 bekerja dengan menghentikan kinerja DPP-4. Adanya penyerapan karbohidrat dengan enzim alfa glukosidase akan mengubah polisakarida menjadi monosakarida yang selanjutnya akan diabsorpsi usus dimana akan terjadi peningkatan glukosa darah setelah makan adalah peran penting pada saluran pencernaan. Kinerja enzim alfa glukosidase dapat dihambat oleh obat *Acarbose*.

i. Ginjal

Pada pasien DM tipe II ginjal berperan dalam patogenesisnya. Filtrasi yang dilakukan oleh ginjal dalam satu hari terjadi sekitar 163 gram glukosa, 90% diantaranya akan diserap kembali di *convoluted* tubulus proksimal oleh enzim natrium glukosa co-transporter-2 (SGLT-2) dan 10% sisanya akan diserap di tubulus desendens dan tubulus asendens oleh enzim natrium glukosa co-transporter-1 (SGLT-1).

Pasien DM mungkin memiliki ekspresi gen SGLT-2 yang lebih tinggi, sehingga reabsorpsi glukosa dalam tubulus ginjal akan meningkat, yang berarti kadar glukosa darah juga akan meningkat. Contoh obat yang menghambat SGLT-2 adalah dapagliflozin, empagliflozin, dan canagliflozin. Obat-obat ini menghentikan reabsorpsi glukosa oleh tubulus ginjal, yang menghasilkan ekskresi glukosa melalui urin..

j. Lambung

Penurunan produksi amilin dapat terjadi pada pasien DM. penurunan produksi amilin dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas, yang mengakibatkan waktu pengosongan lambung yang lebih cepat dan peningkatan penyerapan glukosa di usus kecil, karena peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

k. Sistem imunitas

Induksi sitokin dapat terjadi pada DM tipe II. Kejadian ini disebut inflamasi ringan yang dimana sistem imun bawaan diaktifkan, hal ini terkait dengan pathogenesis DM tipe II dan berlanjut dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Peningkatan kebutuhan metabolisme insulin terjadi karena adanya induksi stres dibagian endoplasma dan inflamasi sistemik derajat rendah berperan penting dalam hal ini.

## 7. Tatalaksana Diabetes Melitus

Meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes adalah tujuan umum dari manajemen terapi. Terdapat tiga tujuan pengelolaan terapi. Tujuan jangka pendeknya untuk mengurangi keluhan DM, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi. Tujuan jangka panjang adalah mencegah dan menghentikan perkembangan makroangiopati dan mikroangiopati, dan tujuan akhir penatalaksanaan adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas DM.

Profil lipid, tekanan darah, berat badan dan glukosa darah dibutuhkan sebagai pengendali untuk mencapai tujuan penatalaksanaan. Penatalaksanaan pada pasien DM dikategorikan berdasarkan penatalaksanaan umum dan khusus (Soelistijo, 2021).

### a. Penatalaksanaan Umum

Pasien diabetes tipe II menerima penilaian dan rencana pengobatan setelah menilai risiko komplikasi diabetes, tujuan, dan rencana perawatan (Kesehatan, 2020).

#### 1) Penilaian resiko komplikasi diabetes

Mengevaluasi tingkat risiko komplikasi pada diabetes bergantung pada informasi mengenai riwayat penyakit kardiovaskular yang dilaporkan sebelumnya (*atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)*) dan gagal jantung; penilaian risiko dan melihat faktor risiko ASCVD dalam sepuluh tahun ke depan; dan estimasi risiko hiperglikemia yang dapat terjadi pada pasien diabetes melitus.

2) Menetapkan tujuan

Tujuan pengobatan pada pasien DM adalah untuk mencapai HbA1c dan target gula darah, menetapkan target tekanan darah, dan mengembangkan metode pemantauan glukosa darah yang dapat dilakukan sendiri.

3) Merencanakan perawatan terapeutik

Penerapan gaya hidup sehat, penurunan glukosa darah dengan pemberian terapi obat dan melakukan rujukan bila diperlukan adalah bagian dari rencana perawatan terapeutik.

Pada Pelayanan Kesehatan Primer dapat dilakukan evaluasi pemeriksaan fisik dan komplikasi, apabila sarana tidak mencukupi pasien dapat dirujuk ke layanan kesehatan sekunder maupun tersier. Riwayat kesehatan, pemeriksaan fisik, tes laboratorium, dan identifikasi komplikasi adalah bagian dari evaluasi medis penatalaksanaan umum yang lengkap. Berikut ini adalah komponen evaluasi komprehensif pasien diabetes yang tertuang pada tabel 2.4

**Tabel 2. 4 Komponen Evaluasi Komprehensif Pasien Diabetes**

	<b>Pertama Kali Kunjungan</b>	<b>Kontrol Bulanan</b>	<b>Kontrol Tahunan</b>	
<b>Keluarga dan Riwayat Kesehatan</b>	<b>Riwayat Diabetes Sebelumnya</b>			
	- Tanda awal terkena DM berupa umur dan tanda	√		
	- Riwayat medis yang pernah didapatkan seperti nutrisi dan pelatihan	√		
	- Terapi tambahan yang memberikan efek terhadap gula darah	√		
	<b>Genetik</b>			
	- Riwayat gangguan sistem endokrin lainnya	√		
	<b>Riwayat Penyakit dan Komplikasi Sebelumnya</b>			
	- Riwayat penyakit akut	√	√	√
		√		√

	- Komplikasi pada jaringan mikro dan makrovaskular	√		√
	- Riwayatnya dengan infeksi	√		√
	- Penyakit penyerta seperti darah tinggi, <i>overweight</i> , PJK.	√	√	√
	- Mengunjungi spesialis			
	<b>Riwayat interval</b>			
	- Perubahan dalam Riwayat medis atau genetik sejak kunjungan sebelumnya		√	√
<b>Faktor Pola Hidup</b>	- Pola makan, kondisi gizi, dan Riwayat penurunan berat badan	√	√	√
	- Pola tidur dan aktivitas fisik	√	√	√
	- Perokok dan pengonsumsi alkohol	√		√
<b>Riwayat Terapi dan Vaksinasi</b>	- Terapi medis yang sedang dilakukan	√	√	√
	- Pola terapi yang sedang dilakukan	√	√	√
	- Intoleransi terapi dan efek samping	√	√	√
	- Riwayat pemberian vaksin	√		√
<b>Keadaan psikososial</b>	- Nilai budaya, lingkungan, Pendidikan dan ekonomi	√		√
<b>Pemeriksaan Kondisi Tubuh</b>	- Indeks Massa Tubuh	√	√	√
	- Pengukuran TD	√	√	√
	- Pengecekan hipotensi ortostatik	√		
	- Penilaian kondisi jantung	√	√	√
	- Pemeriksaan funduskopi	√		√
	- Pemeriksaan kelenjar tiroid dan rongga mulut	√		√
	- Pemeriksaan nadi secara palpasi atau dengan stetoskop	√	√	√

	- Pemeriksaan kaki secara menyeluruh	√		√
	- Evaluasi integritas kulit, kalus, deformitas, atau ulkus	√		√
	- Evaluasi gangguan sistem syaraf	√		√
	- Pengecekan PAD	√		√
	- Pemeriksaan kulit	√	√	√
	- Pengecekan nilai HbA1c	√	√	√
	- Pengecekan GDP dan TTGO setelah 2 jam	√	√	√
	<b>Penetapan Komplikasi</b>			
	- Profil lipoprotein selama puasa : LDL, HDL, trigliserida dan total kolesterol	√		√
<b>Pemeriksaan Laboratorium dan penunjang</b>	- Pemeriksaan fungsi hati	√		√
	- Pemeriksaan urin rutin	√		√
	- Jumlah albumin dalam urin	√		√
	- Rasio sewaktu albumin-kreatinin	√		√
	- Pemeriksaan EKG	√		√
	- Pemeriksaan rontgen dada	√		√

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

#### b. Penatalaksanaan Khusus

Penerapan gaya hidup sehat seperti makan makanan yang bergizi dan olahraga dibersamai pengobatan antihyperglykemik baik suntik maupun oral merupakan penatalaksanaan dalam pasien DM. Pemberian terapi tunggal atau kombinasi dapat dilakukan pada obat antihyperglykemik oral. Perlu diperhatikan pada kondisi tertentu pasien jika terjadi keadaan darurat yang menyebabkan syok metabolik yang parah, ketoasidosis, stres berat, penurunan yang drastis pada berat badan dan ketonuria seseorang harus segera dirujuk ke layanan kesehatan sekunder atau tersier.

Pasien DM harus memahami pemantauan diri, yang dapat dilakukan setelah pelatihan khusus, serta tanda dan gejala hipoglikemia dan metode pengobatan. Terapi khusus yang dapat diberikan kepada pasien diabetes melitus meliputi instruksi, terapi nutrisi medis (TNM), dan latihan fisik (Soelistijo, 2021)

#### 1) Edukasi

Edukasi diberikan dengan tujuan dari penatalaksanaan ini adalah sebagai promosi hidup sehat. Materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjutan adalah bagian dari materi edukasi. Perjalanan penyakit diabetes melitus, pentingnya kontrol dan pemantauan DM secara teratur, jenis-jenis komplikasi diabetes melitus dan risikonya, pengobatan non-farmakologis dan farmakologi pengobatannya, asupan makanan yang dapat saling berinteraksi, aktivitas fisik, menggunakan obat antihyperglukemia oral, insulin, atau obat lain, memonitor glukosa darah dan memahami hasil glukosa darah atau urin secara mandiri, mengenali gejala awal hipoglikemia, dan memulai pengobatan pada awalnya, pentingnya menjaga kebersihan kaki, dan cara pemanfaatan sarana kesehatan adalah elemen yang diberikan tahap awal dimana materi ini dapat diberikan di pelayanan kesehatan dasar.

Materi edukasi lanjutan dapat diberikan di layanan kesehatan sekunder dan/atau tersier, seperti pengetahuan tentang diabetes melitus (DM) dan cara mencegahnya, serta komplikasi DM akut dan kronis; pengobatan DM jika terkena penyakit tambahan; rencana aktivitas khusus; kondisi khusus yang dihadapi; serta perawatan dan pemeliharaan kaki. Berikut ini adalah elemen edukasi perawatan kaki sesuai dengan pedoman tatalaksana DM tipe II dewasa (Kesehatan, 2020):

- a) Pada saat berjalan harus selalu menggunakan alas kaki baik berjalan di pasir maupun di air.

- b) Jika terdapat kulit yang mengelupas, kemerahan atau terdapat luka maka dilaporkan kepada dokter dan selalu periksa kaki setiap hari.
- c) Sebelum memakai alas kaki hendaklah memeriksanya terlebih dahulu.
- d) Menjaga kebersihan kaki secara berkala, tidak dalam keadaan basah dan apabila kulit kaki terasa kering, maka berikan krim pelembab.
- e) Memotong kuku kaki secara teratur.
- f) Sehabis dari kamar mandi, sela-sela jari kaki dalam keadaan kering.
- g) Untuk mencegah terjadinya lipatan pada ujung kaki, maka gunakanlah kaos kaki berbahan katun.
- h) Jika terdapat mata ikan pada kaki, maka tipiskan permukaannya secara teratur.
- i) Gunakan alas kaki khusus pada pasien yang telah mengalami kelainan bentuk kaki.
- j) Penggunaan sepatu tidak diperbolehkan untuk ukuran yang terlalu sempit ataupun terlalu longgar, pada sepatu yang memiliki hak tinggi jangan digunakan.
- k) Jangan berikan kaki bantal atau botol yang berisikan air panas.

Pada saat memberikan edukasi DM berikanlah semangat dan dukungan serta motivasi yang bersifat positif agar pasien merasa tenang, nyaman dan tidak cemas, berikan informasi secara bertahap pada saat menerangkan dimulai dari hal kecil dengan penyampaian yang mudah dimengerti, pendampingan dari kerabat atau keluarga dalam proses edukasi dan gunakanlah alat bantu audio visual.

## 2) Terapi Nutrisi Medis

Makan yang teratur, kualitas makanan dan jumlah asupan energi yang diperlukan dalam tubuh sangat penting untuk

manajemen ini. Perlu diperhatikan pada pasien yang sedang mengonsumsi obat dengan mekanisme kerja memperkuat sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri. Kenali makan yang aman dimakan untuk mendukung penjagaan glikemik, kolesterol, BB dan TD, serta meminimalisir timbulnya penyakit lain pada diabetes melitus adalah tantangan terbesar pada pengaturan pemberian pola makan pada pasien DM (Kesehatan, 2020).

Surplus makanan yang bergizi merupakan hal penting pada penanganan pasien DM. Makanan yang diterima oleh tubuh disesuaikan terhadap kebutuhan kalori harian kita. Berikut ini beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan pasien DM yaitu:

Rumus Brocca yang dimodifikasi digunakan untuk melihat Berat Badan Ideal (BBI) :

a) Berat Badan Ideal (BBI)

$$90\% \times (\text{Tinggi Badan dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

b) Pria dengan TB kurang dari 160 cm dan Wanita dengan TB kurang dari 150 cm, menggunakan modifikasi rumus :

$$\text{BBI} = (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

**Tabel 2. 5 Klasifikasi BBI**

Kategori	BBI
BB Normal	BB ideal $\pm$ 10%
Kurus	< dari BB ideal- 10%
Gemuk	> dari BB ideal + 10%

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

c) Perhitungan BBI berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) diketahui rumus:

$$\text{IMT} = \text{BB (kg)} / \text{TB (m}^2\text{)}$$

**Tabel 2. 6 Klasifikasi IMT**

Kategori	IMT
BB kurang	<18,5
BB normal	18,5-22,9
BB lebih	$\geq$ 23,0

Dengan resiko	23,0-24,9
Obesitas I	25,0-29,0
Obesitas II	$\geq 30$

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

### 3) Latihan fisik

Latihan fisik aerobik direkomendasikan untuk latihan fisik dengan intensitas sedang, seperti berjalan kaki, bersepeda, jogging, dan berenang. Manfaat dari latihan fisik tak hanya menjadikan tubuh menjadi sehat dan bugar, tetapi juga dapat membuat tubuh menjadi ideal dan sensitivitas insulin akan membaik, akibatnya glukosa darah akan terkontrol.

Pada pasien yang memiliki nilai kadar glukosa darah  $< 100$  mg/dL utamanya diharuskan makan dengan karbohidrat, namun apabila nilai kadar glukosa yang didapatkan  $> 250$  mg/dL maka latihan fisik lebih baik ditunda terlebih dahulu. Sebelum dimulainya latihan fisik intensitas tinggi tidak diperlukan pemeriksaan medis khusus pada pasien DM asimtomatis. Berbeda dengan pasien yang masuk dalam kriteria beresiko tinggi sebelum melakukan latihan fisik terlebih dahulu wajib dilakukan pemeriksaan medis. Sedangkan latihan beban 2-3 kali tiap minggu dianjurkan dilakukan pada pasien DM tanpa kontraindikasi namun tetap terpantau oleh dokter.

## 8. Terapi Farmakologis

Gaya hidup sehat dan pengaturan makan sangat berpengaruh jika dibersamai dengan terapi farmakologis. Terapi farmakologi untuk pasien DM dapat berupa obat oral atau suntikan.

### a. Obat Oral Antihiperqlikemia

Obat oral antihiperqlikemia dibagi menjadi 5 golongan berdasarkan cara kerjanya:

#### 1) *Insulin Secretagogue* atau pemicu sekresi insulin

##### a) Sulfonilurea

Pada pasien DM kinerja beta pankreas sangat menurun, oleh karenanya membutuhkan obat yang dapat meningkatkan sekresi insulin pada beta pankreas. Obat

golongan sulfonilurea ini memiliki mekanisme meningkatkan kembali sekresi insulin oleh beta pankreas yang sudah menurun. Pada saat penggunaan obat golongan ini seperti glibenklamid, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide dapat menimbulkan efek samping hipoglikemia pada pasien resiko tinggi seperti orang tua dan terjadinya kenaikan berat badan. Pada pasien yang memiliki fungsi hati dan ginjal yang terganggu harus diperhatikan pada saat penggunaannya.

b) Glinid

Mekanisme kerja obat golongan ini sedikit berbeda dengan golongan obat sulfonilurea, dimana pada golongan glinid ini bekerja pada lokasi reseptor yang berbeda. Penekanan terjadi setelah fase pertama peningkatan sekresi insulin, yang merupakan hasil akhir dari mekanisme kerja obat.

Pada pemberian oral obat golongan ini seperti repaglinide yang merupakan turunan asam benzoate dan nateglinid berasal dari turunan fenil alanin akan diserap cepat lalu kemudian disekresi dengan cepat oleh hati. Hiperglikemia dan hipoglikemia *post-prandial*, yang dapat terjadi selama penggunaan obat, dapat diobati dengan pemberian obat ini.

2) *Insulin Sensitizer* atau meningkatkan sensitivitas insulin

a) Metformin

Metformin bekerja untuk memperbaiki glukosa di jaringan perifer dan berperan sebagai glukoneogenesis atau mengurangi produksi glukosa pada hati. Obat ini merupakan pengobatan lini pertama pada mayoritas pasien DM tipe II. Penggunaan obat ini memerlukan penyesuaian dosis teruntuk pasien yang bermasalah pada fungsi ginjal dengan nilai LFG 30-60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>.

Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG < 30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, pasien dengan masalah hati berat, dan pasien yang memiliki tendensi hipoksia seperti sepsis, serebrovaskular, Penyakit Paru Obstruktif Kronis, gagal jantung NYHA fungsional kelas III-IV metformin jangan digunakan. Gangguan sistem gastrointestinal adalah efek samping yang dapat muncul penggunaan obat ini.

b) Tiazolidinedion (TZD)

Obat-obatan thiazolidinedione mempengaruhi enzim *peroxisome proliferator active receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ), yang merupakan reseptor insulin yang ditemukan pada otot, lemak, dan sel hati. TZD ini meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, mengurangi resistensi insulin, dan meningkatkan penyerapan glukosa dalam sel otot dan lemak. Pemberian obat ini dapat menurunkan produksi glukosa dalam hati.

TZD dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 pada hati dan dapat menyebabkan gangguan hati, oleh karena itu apabila digunakan bersama obat dengan mekanisme sebagai induktor atau inhibitor P450 harus diperhatikan dan fungsi hati harus selalu di bawah pantauan laboratorium secara berkala. Selain itu, pada saat penggunaan obat ini berat badan akan meningkat dan terjadi edema, sehingga tidak dianjurkan diberikan pada pasien gagal jantung kelas II atau IV NYHA. Pioglitazone dan rosiglitazone adalah contoh obat golongan ini.

3) *Alfa glucosidase* atau penghambat absorpsi glukosa

Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja untuk memperlambat absorpsi karbohidrat pada usus halus, oleh karenanya glukosa yang diserap oleh tubuh akan menurun setelah makan. Acarbose dan voglibose adalah contoh obat golongan ini.

Penggunaan obat ini memiliki efek samping diantaranya gangguan pada sistem pencernaan, flatus atau sering kentut dan diare. Pasien yang memiliki gangguan fungsi ginjal, dosis obat harus disesuaikan dan apabila nilai LFG < 30 mL/menit/1,73m<sup>2</sup> maka hentikan pemakaian. Obat ini tidak direkomendasikan pada pasien yang memiliki disfungsi hati berat dan *irritable bowel syndrome*.

4) *Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor* atau penghambat enzim dipeptidyl peptidase-4

DPP-4 yaitu enzim yang bekerja dengan memecah dua peptida asam amino yang mengandung alanin atau proline di tempat kedua dari peptide terminal-N. Enzim ini terdapat di banyak tempat di dalam tubuh, seperti hepatosit, endotel pembuluh darah kapiler vili, membran perbatasan *brush border* ginjal, dan usus dengan memblokir situs pengikatan DPP-4, penghambat DPP-4 mencegah inaktivasi peptide mirip glucagon (GLP-1). Adanya supresi akan meningkatkan GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*.

Vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin merupakan contoh obat dari golongan ini. Resiko hipoglikemia yang rendah dapat terjadi apabila diberikan DPP-4 inhibitor untuk terapi tunggal atau diberikan bersama dengan metformin. Penyesuaian dosis perlu dilakukan karena dapat terjadi hipoglikemia apabila DPP-4 inhibitor diberikan dengan insulin atau sulfonilurea. Obat ini aman digunakan untuk pasien obesitas. Adapun efek samping dari penggunaan obat ini berupa pankreatitis namun hal ini jarang terjadi.

5) *SGLT-2* atau penghambat enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Dalam tubuh manusia, protein yang dikenal sebagai SGLT-2 berfungsi untuk memfasilitasi reabsorpsi glukosa oleh ginjal. Mekanisme kerja dari obat ini yaitu reabsorpsi glukosa pada

tubulus proksimal akan dihambat, akibatnya kadar glukosa darah akan turun dan kadar glukosa urin akan meningkat. Empagliflozin, depagliflozin, canagliflozin dan ipragliflozin adalah contoh obat dari golongan ini.

Golongan obat ini memiliki efek samping berupa ketoasidosis karena adanya penurunan volume intravaskuler dan dapat terjadi infeksi pada saluran kemih dan kelamin karena adanya peningkatan jumlah glukosa yang diekskresikan dalam urin. Pasien DM yang memiliki fungsi ginjal harus diberikan penyesuaian dosis dan tidak diperuntukkan pada pasien yang memiliki nilai LFG < 45 mL/menit. Berdasarkan (ADA, 2019) penggunaan SGLT-2 inhibitor sebagai terapi lini kedua pada pasien DM tipe II yang memiliki komplikasi aterosklerotik penyakit kardiovaskular, gagal jantung, atau penyakit ginjal kronis.

**Tabel 2. 7 Obat Antihiperlikemia oral di Indonesia**

Golongan Obat	Mekanisme Kerja	Efek Samping	Penurunan HbA1c (%)
Metformin	Mengurangi produksi glukosa hati dan meningkatkan kepekaan terhadap insulin	Maag, <i>diarrhea</i> , peningkatan kadar asam laktat	1,0-1,3
Thiazolidinedione	Meningkatkan kepekaan terhadap insulin	Bengkak	0,5-1,4
Sulfonilurea	Memperkuat sekresi insulin	Kenaikan berat badan, penurunan kadar gula darah	0,4-1,2
Glinid	Memperkuat sekresi insulin	Kenaikan berat badan dan penurunan kadar gula darah	0,5-1,0
Penghambat Glukosidase	$\alpha$ - Mengurangi penyerapan glukosa	Terbentuk gas dalam lambung dan	0,5-0,8

Penghambat DPP-4	Menghambat sekresi glukagon dan memperkuat sekresi insulin	us, tinja melunak Kembung, muntah	0,5-0,9
Penghambat SGLT-2	Menghalangi tubulus distal untuk melakukan penyerapan Kembali terhadap glukosa	ISK dan kelamin	0,5-0,9

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

## b. Obat Suntik Antihiperqlikemia

### 1) Insulin

Sekresi insulin basal dan prandial adalah bagian dari sekresi insulin fisiologis. Pemerian insulin diharapkan dapat mengikuti pola fisiologis dari sekresi insulin. Pada DM tipe II defisiensi insulin dimulai dari kekurangan insulin basal yang menimbulkan adanya hiperqlikemia selama puasa, namun seiring berjalannya waktu, mungkin akan terjadi penurunan prandial sehingga pada saat setelah makan akan timbul keadaan hiperqlikemia. Tujuan dari pemberian terapi ini adalah untuk melihat pemeriksaan ketika adanya kekurangan.

Pada kasus-kasus seperti ketoasidosis diabetik, hiperqlikemia hyperosmolar non keton, hiperqlikemia dengan asidosis laktat, stress yang signifikan, penurunan fungsi ginjal atau hati, penurunan berat badan secara drastis, penggunaan kombinasi obat antihierqlikemia oral yang tidak memenuhi dosis terbaik, kontraindikasi atau alergi antihiperqlikemia oral, dan keadaan perioperative sesuai dengan indikasi.

Pertimbangkan terapi insulin pada saat kondisi sebagai berikut (Kesehatan, 2020):

- a) Pasien yang telah menerima satu atau dua dosis obat antidiabetes yang ideal, namun memiliki nilai HbA1c lebih dari 7,5%

- b) Pasien yang telah diberi dosis optimal dari satu atau dua obat antidiabetes, namun nilai tes pertamanya menunjukkan HbA1c lebih dari 9% (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah lebih dari 300 mg/dL (16,7 mmol/L)
- c) Pasien yang memiliki gangguan katabolisme seperti penurunan berat badan secara cepat
- d) Pasien yang memiliki nilai HbA1c lebih dari 9% (77,4 mmol/mol) atau kadar glukosa darah lebih dari 300 mg/dL (16,7 mmol/L)

Terdapat 3 jenis insulin berdasarkan asalnya, yaitu sebagai berikut (Kesehatan, 2020):

a) Insulin manusia

Insulin ini dikenal dengan insulin buatan yang memiliki mekanisme kerja mirip pada insulin yang terdapat dalam organ manusia. Produksi insulin buatan atau analog, yaitu dengan meningkatkan protein insulin bakteri *E.coli*.

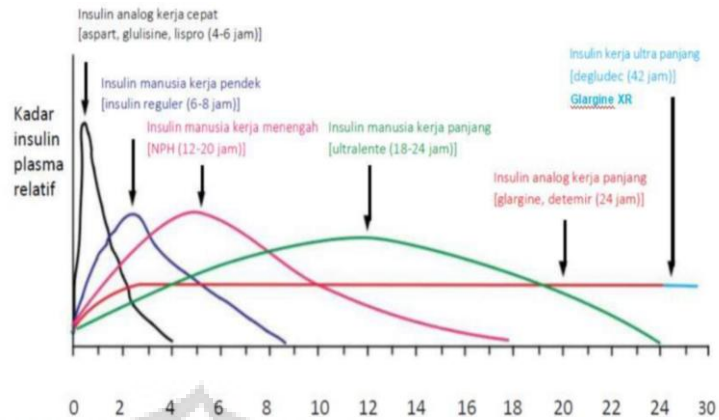
b) Insulin analog

Pembuatan insulin yang lebih menyerupai profil fisiologis insulin dalam tubuh manusia yaitu dengan cara membuat insulin analog. Pada pembuatan insulin ini terjadi proses modifikasi genetik dapat diatur sedemikian rupa untuk cara dan waktu kerjanya.

c) Insulin biosimilar

Pembuatan insulin yang menyerupai insulin asli dimana terdapat kesamaan susunan asam amino namun beda originatornya adalah pembuatan dari insulin biosimilar.

Berikut ini adalah pola farmakokinetik berbagai jenis insulin:



**Gambar 2. 2 Pola Farmakokinetik Berbagai Jenis Insulin**

Sumber : Keputusan Menteri Kesehatan RI No.01.07 tahun 2020 tentang Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe II Dewasa (Kesehatan, 2020)

Berdasarkan lama kerjanya, insulin dibagi menjadi beberapa jenis yang terdapat pada tabel 2.8 Masa Kerja Insulin

**Tabel 2. 8 Masa Kerja Insulin**

Jenis Insulin	Onset (menit)	Puncak (jam)	Durasi aksi (jam)
<i>Short acting insulin</i>	$\pm 30 - 60$	2-4	6-8
<i>rapid acting insulin</i>	$\pm 15$	1-2	3-6
<i>Ultra fast acting insulin</i>	$\pm 15$	1-2	3-6
<i>Intermediate acting insulin</i>	60-120	6-10	$\pm 12$
<i>Long acting insulin</i>	30-90	Hampir nihil	12-24
<i>Ultra long acting insulin</i>	60-90	Nihil	36-42
Insulin campuran tetap kerja	30-60	2-12	18-24

pendek dan  
menengah

<i>Premix insulin</i>	10-20	1-4	18-24
Insulin campuran tetap dan <i>co-formulation insulin</i>	$\pm 15$	1,12	$\pm 24$

Sumber : Keputusan Menteri Kesehatan RI No.01.07 tahun 2020 tentang Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe II Dewasa (Kesehatan, 2020)

Efek samping yang terjadi pada penggunaan insulin yaitu hipoglikemia dan resistensi insulin. Cara penyuntikan insulin yaitu sebagai berikut (Soelistijo, 2021):

- a) Insulin diberikan secara subkutan (dibawah kulit) dengan posisi jarum suntik tegak dari cubitan pada kulit.
- b) Pastikan lokasi penyuntikan, metode penyuntikan, dan rotasi penyuntikan diperhatikan. Penyuntikan dilakukan di sekitar perut dari pusat ke samping, bagian luar dari lengan atas, dan bagian luar paha.
- c) Semprit insulin dan jarum penyuntikan insulin digunakan sekali pakai

## 2) Agonis reseptor GLP-1 / *incretin mimetic*

GLP-1 RA adalah obat dengan mekanisme meningkatkan konsentrasi GLP-1 dalam darah, yang pada akhirnya dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah. GLP-1 menyebabkan rasa kenyang dikarenakan terjadi pengosongan lambung karena adanya homeostasis glukosa melalui inhibisi sekresi glukagon. Berdasarkan mekanisme kerjanya, jenis obat ini dibagi menjadi:

### a) Kerja pendek

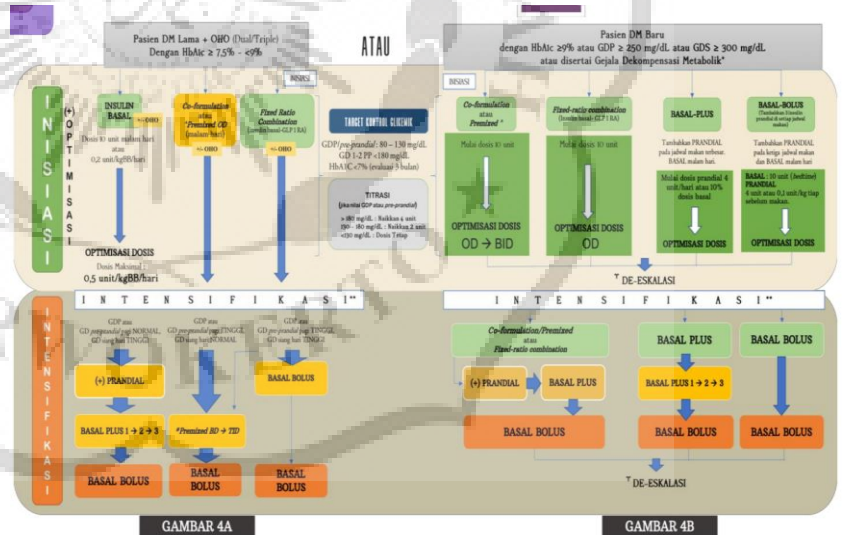
Contoh obat golongan kerja pendek yaitu exenatide. Dimana obat golongan ini memiliki waktu paruh < 24 jam dengan frekuensi pemberian 2 kali sehari.

b) Kerja panjang

Pada GLP-1 kerja panjang frekuensi pemberian yaitu sehari sekali. Liraglutide dan lixisenatide adalah contoh obatnya. Sedangkan untuk obat yang diberikan dengan frekuensi seminggu sekali adalah exenatide LAR, dulaglutide dan semaglutide.

Pada golongan obat ini memiliki dosis maksimal dan dosis tengah yang berbeda untuk masing-masing terapi. Selain itu, penggunaan GLP-1 perlu dititrasi perminggu sampai mencapai target optimal. GLP-1 dapat diberikan bersama obat oral DM selain golongan penghambat DPP-4 dan dapat dibersamai insulin. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang signifikan dengan nilai LFG < 30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> pemakaian GLP-1 RA dibatasi penggunaannya.

Berikut ini adalah gambar 2.2 Algoritma Terapi Insulin pada Rawat Jalan berdasarkan Perkeni, (2021):



Gambar 2. 3 Algoritma Terapi Insulin Rawat Jalan

Sumber : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia tahun 2021

Untuk terapi Rawat Jalan, algoritma inisiasi dan intensifikasi terapi injeksi adalah:

1. Terapi insulin dan peningkatan terapi injeksi terhadap pasien yang sudah lama terdiagnosa diabetes melitus yang tidak terpantau menggunakan kombinasi OHO.

Pada pasien dengan DM yang sudah berlangsung lama, terapi gabungan 2 atau 3 OHO dengan HbA1c lebih dari 7,5% hingga 9,9% diberikan:

- a. Pemberian obat hiperglikemik oral dapat diberikan bersama insulin basal yang diberikan 10 unit/hari atau 0,2 unit per kilogram berat badan tiap sehari.
- b. Pemberian obat hiperglikemik oral dapat diberikan Bersama dengan IDegAsp atau 30/70 atau 25/75 *Premixed* dengan frekuensi pemberian sekali sehari pada malam hari.
- c. Pemberian obat hiperglikemik oral dapat diberikan Bersama dengan iglarLixi atau IdegLira dengan dosis 10 unit per hari.

Untuk terapi intensifikasi yang dilakukan meliputi:

- a. Kelompok dengan regimen inisiasi basal  $\pm$  OHO

Apabila telah diberikan insulin basal  $> 0,5$  unit/kg BB/hari, tapi belum mencapai target nilai HbA1c maka dilakukan intensifikasi dengan insulin prandial dengan cara menaikkan dosis secara perlahan seperti 1 kali dosis, kemudian dinaikan 2 kali dosis dan seterusnya (penambahan dosis prandial disesuaikan dengan nilai glukosa darah *pre-prandial* tertinggi dalam sehari)

- b. Kelompok dengan regimen *co-formulation*

Frekuensi pemberian dosis 2 kali sehari pagi dan sore diberikan apabila dosis telah dititrasi optimum namun kontrol glikemik belum mencapai target.

- c. Kelompok dengan regimen *premixed* OD  $\pm$  OHO

Meningkatkan rejimen dari sekali sehari menjadi dua kali sehari diperlukan jika nilai DGP atau GD pra-prandial tinggi di pagi hari sementara nilai GD normal di siang hari,

hal ini dapat dilakukan jika ginjal berfungsi dengan baik. Namun, jika pemberian ini masih belum tercapai maka ditigkatkan lagi tiga kali sehari insulin *premixed* dan apabila pada tes selanjutnya masih belum mencapai target, maka digunakan basal bolus sebagai pengganti *premixed*.

d. Kelompok dengan regimen *fixed ratio combination*

Optimasi dosis 1 kali sehari hanya diperbolehkan pada regimen FRC. Jika belum mencapai target kontrol glikemik dengan nilai pada evaluasi berikutnya dengan melihat nilai GDP atau GD *pre-prandial* tinggi pada pagi hari dilakukanlah intensifikasi 1 kali FRC + prandial 1 kemudian diteruskan pemberian sehari 2 kali. Namun, jika intensifikasi masih belum tercapai maka ganti regimen basal bolus dan hentikan FRC.

2. Pasien DM baru dengan HbA1c lebih besar dari 9%, GDP lebih besar dari 250 mg/dL. Atau GDS lebih besar dari 300 mg/dL, atau gejala-gejala penguraian metabolik, terapi awal dan intensifikasi injeksi dilakukan dengan regimen sebagai berikut:

- a. *Co-formulation* (iDegAsp) atau *premixed* 30/70 atau 25/75
- b. *Fixed ratio combination* seperti IdegLira atau iglarLixi dengan pemberian sehari 1 kali suntikan dengan dosis 10 unit.
- c. Basal plus dengan optimasi dosis hingga 0,5 unit/kgBB/hari
- d. Basal bolus dengan optimasi dosis hingga mencapai target.

Untuk terapi intensifikasinya adalah sebagai berikut:

a. Kelompok *Co-formulation* atau FRC

Penyesuaian terapi intensifikasi sesuai dengan penjelasan pada gambar 2.2 bagian 3A

b. Kelompok basal plus

Peningkatan basal plus 1 menjadi 2 dan basal plus 3 diberikan apabila target kontrol glikemik belum tercapai. Dalam fase inisiasi atau intensifikasi de-eskalasi dapat

dilakukan pada pasien baru yang mengalami dekomposisi metabolik.

c. Terapi kombinasi

Penundaan pengobatan tidak boleh dilakukan pada penderita diabetes tipe II yang tidak mencapai target dan harus dilakukan intensifikasi pengobatan, sehingga dapat digunakan terapi kombinasi. Pemberian terapi kombinasi dititiasi secara perlahan-lahan. Agar efek yang ditimbulkan lebih maksimal diiringi dengan diet dan olahraga, namun dapat juga diberikan kombinasi obat oral atau tunggal. Penting untuk memperhatikan pasien DM tipe II yang baru didiagnosis dengan HbA1c yang melebihi target glikemik 1,5% (12,5 mmol/mol). Berikut ini adalah cara pemberian obat kombinasi:

- 1) Obat hiperglikemia oral dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat dikombinasikan, baik secara terpisah maupun dalam bentuk tablet tunggal.
- 2) Kombinasi obat oral dan insulin dapat digunakan jika nilai glukosa darah tidak tercapai. Dapat diberikan 3 jenis antihiperglikemia oral.
- 3) Penggunaan terapi kombinasi tiga obat oral antihiperglikemia dapat diberikan pada pasien yang tidak memungkinkan pemakaian insulin.

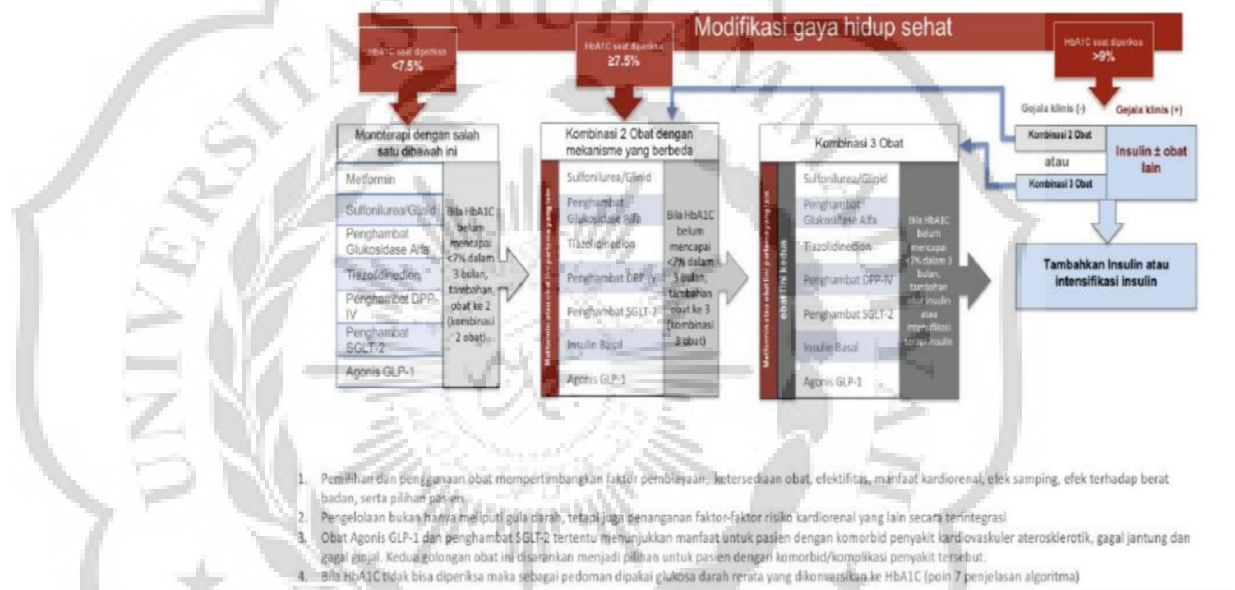
Kombinasi antihiperglikemia oral dan insulin basal banyak digunakan untuk penderita DM. Cara penggunaan obat ini digunakan malam hari saat hendak tidur kurang lebih pukul 22.00 dengan dosis awal insulin basal sebanyak 10 unit. Kemudian pada hari berikutnya dilakukan evaluasi dosis dari nilai kadar glukosa darah puasa.

Kadar glukosa darah yang belum mencapai target setelah pemberian kombinasi tersebut, maka terapi kombinasi insulin basal dan prandial dapat diberikan. Jika penggunaan insulin prandial

hanya diberikan satu kali, obat antihyperglikemia oral dapat dilanjutkan, namun harus dihentikan apabila penggunaan insulin prandial 2-3 kali sehari.

Metformin, penghambat SGLT-2 atau agonis GLP-1 dapat digunakan bersama dengan insulin basal dan insulin prandial dapat diberikan pada saat keadaan tertentu dimana diharapkan dapat mencegah obesitas akibat insulin.

Evaluasi regimen pengobatan dilakukan secara rutin setiap tiga sampai enam bulan dengan mempertimbangkan faktor resiko baru. Berikut ini adalah bagan algoritma pengelolaan DM tipe II.



**Gambar 2. 4 Algoritma Pengelolaan DM tipe II yang Baru Terdiagnosis**  
 Suber : Keputusan Menteri Kesehatan RI No.01.07 tahun 2020 tentang Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe II Dewasa (Kesehatan, 2020)

Berikut ini adalah penjelasan dari algoritma pengelolaan DM tipe II:

- 1) Pasien DM tipe II dengan nilai HbA1c <7,5% maka direkomendasikan dengan memodifikasi gaya hidup
- 2) Pada pasien dengan nilai HbA1c  $\geq$  7,5% yang sudah mendapatkan monoterapi selama 3 bulan tetapi target belum tercapai, dapat diberikan kombinasi metformin dan obat antihyperglikemia lain yang memiliki perbedaan dalam cara kerjanya. Pada pasien yang tidak dapat menggunakan metformin maka obat lini pertama lain dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat diberikan.

- 3) Pada pasien yang sudah mendapatkan kombinasi dua jenis obat selama tiga bulan tetapi nilai HbA1c < 7% maka diberikan kombinasi 3 obat.
- 4) Pasien dengan nilai HbA1c > 9% yang tidak disertai gejala penurunan berat badan yang signifikan, kombinasi dua atau tiga obat diberikan, obat lini pertama bersama dengan obat lini kedua.
- 5) Pasien dengan nilai HbA1c > 9% dengan gejala penurunan berat badan secara drastis maka diberikan insulin dan obat hipoglikemik lainnya.
- 6) Terapi intensifikasi insulin harus segera dilanjutkan apabila pemberian kombinasi tiga obat atau tanpa insulin tetapi HbA1c kurang dari 7% belum tercapai setidaknya selama tiga bulan.
- 7) Pemeriksaan darah untuk pemberian terapi dapat dilakukan apabila pasien tidak dapat melakukan pemeriksaan HbA1c. Glukosa darah puasa 154 mg/dL setara dengan HbA1c 7%, glukosa darah puasa sebelum makan 152 mg/dL setara dengan HbA1c 7-7,49%, dan glukosa darah puasa lebih dari 212 mg/dL setara dengan HbA1c lebih dari 9%.

Pemeriksaan HbA1c merupakan langkah penting dalam menentukan terapi, namun tidak semua fasilitas kesehatan (faskes) dapat melaksanakannya. Apabila selama 3 bulan terakhir pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan maka dapat digunakan akumulasi rata-rata GDP dan atau GD *post prandial* dengan tabel konversi HbA1c ke rata-rata glukosa darah dari (ADA, 2019) yang dimodifikasi, namun hal ini hanya digunakan apabila pasien tidak dapat melakukan pemeriksaan HbA1c. Berikut ini adalah tabel konversi glukosa darah rerata ke perkiraan HbA1c.

**Tabel 2. 9 Konversi Glukosa Darah Rerata ke Perkiraan HbA1c**

HbA1c	Rata-rata glukosa plasma (mg/dL) dalam 3 bulan terakhir	Rata-rata GDP 3 bulan terakhir (mg/dL)	Rata-rata GDPP 3 bulan terakhir
6	100-152 (126)		
5,5 -6,49		177-217 (122)	139-148 (144)
6,5-6,99		135-150 (142)	159-169 (164)
7	123-185 (154)		
7,0-7,49		143-162 (143)	170-183 (176)
7,5-7,99		157-177 (167)	180-197 (189)
8	147 – 217 (183)		
8,0 – 8,5		164-192 (178)	195-217 (206)
9	212		
10	240		
11	269		
12	298		

Suber : Keputusan Menteri Kesehatan RI No.01.07 tahun 2020 tentang Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe II Dewasa (ADA, 2019; Kesehatan, 2020)

d. **Kombinasi insulin basal dengan GLP-1 RA**

Kadar glukosa darah puasa dapat menurun dengan pemberian insulin basal. Sedangkan pemberian GLP-1 RA memiliki fungsi menurunkan kadar glukosa setelah makan yang diharapkan dapat terjadi penurunan HbA1c. Selain itu, manfaat dari kombinasi ini mengurangi risiko hipoglikemia dan potensi obesitas.

Dosis dapat diatur secara individual untuk menghindari interaksi obat, tetapi dari pemberian ini memiliki kekurangan yaitu kurang nyamanan pasien dikarenakan 2 kali penyuntikan obat sehingga dapat menimbulkan ketidakpatuhan pasien.

**9. Rumah Sakit Umum Daerah Cilacap**

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Cilacap dikelola oleh Pemerintah Daerah Kabupaten Cilacap yang berdiri pada tahun 1946 (Slamet Pramono, 2022). RSUD Cilacap menyediakan layanan publik dalam bidang kesehatan dengan melakukan fungsi, peran, dan manajemen Rumah Sakit. RSUD Cilacap tergolong dalam kategori B kelas Pendidikan dengan tanah seluas 68.504 m<sup>2</sup> dan bangunan seluas 24.604,605 m<sup>2</sup> (Slamet Pramono, 2022).

Menjadi Rumah Sakit Pendidikan dan Rujukan pilihan Masyarakat adalah visi dari RSUD Cilacap yang tertuang dalam profil RSUD

Cilacap tahun 2022. Adapun misi yang ditegakkan adalah sebagai berikut:

- a. Menyediakan layanan, Pendidikan, dan penelitian profesional yang berkualitas tinggi.
- b. Penggunaan sistem manajemen yang profesional dan taat hukum.
- c. Menjadi sumber rujukan untuk layanan kesehatan.
- d. Meningkatkan sumber daya manusia yang profesional dengan fokus pada kepuasan pelanggan dan keselamatan pasien.
- e. Meningkatkan efektivitas kerja melalui penggunaan sistem informasi dan teknologi medis modern untuk mendukung layanan Pendidikan dan penelitian.

RSUD Cilacap memberikan pelayanan berupa pelayanan Rawat Jalan dan pelayanan Rawat Inap. Pada rawat jalan terdapat 23 klinik yang dilayani berupa klinik anak, klinik kandungan dan KB, klinik kulit dan kelamin, klinik bedah ortopedi, klinik penyakit dalam, klinik bedah, spesialis gigi dan mulut, klinik mata, fisioterapi atau rehabilitasi medis, klinik psikologi, klinik paru, klinik syaraf, klinik THT, klinik jiwa, konsultasi gigi, hemodialisis, medika legal, PMDT, CST, VCT, medical Check Up, urologi, dan jantung (Slamet Pramono, 2022).

### C. Kerangka Konsep

