

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Telaah Pustaka

##### 1. Diabetes Melitus

###### a. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik dengan hiperglikemik yang disebabkan oleh kelainan dalam sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (PERKENI, 2021). DM disebut sebagai "*Mother of Disease*" karena dapat menyebabkan penyakit lain seperti masalah jantung, gagal ginjal, kebutaan, penyakit pembuluh darah dan hipertensi. Penyakit dengan gangguan metabolisme kronis yang terjadi karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan atau karena organ pankreas tidak menghasilkan insulin sama sekali (Roglic, 2016). Karena kekurangan atau tidak aktifnya hormon insulin yang bertugas mengontrol kadar gula darah, maka kadar gula darah yang tinggi merupakan indikasi diabetes melitus (Artasensi *et al.*, 2020).

Berdasarkan pedoman *American Diabetic Association* (ADA) 2021 menyebutkan kriteria pasien penyakit diabetes dengan adanya keluhan khas 3P (*poliuria, polidipsia, dan polifagia*) disertai kadar gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl atau ketika kadar gula darah puasa (minimal 8 jam)  $\geq 126$  mg/dl atau kadar gula darah 2 jam setelah makan  $\geq 200$  mg/dl atau ketika kadar HbA1c  $\geq 6,5\%$  (*American Diabetic Association*, 2021). Manajemen DM tipe 2 untuk mencegah komplikasi termasuk terapi non-obat gaya hidup sehat dan terapi obat, seperti obat antidiabetes (OAD), baik tunggal maupun kombinasi dengan insulin. Ketika glukosa darah tidak dapat dikontrol, penggunaan obat antidiabetes (OAD) dihentikan, dan terapi insulin yang ketat dimulai secara intensif. Hasil klinis yang lebih baik ditunjukkan dengan terapi insulin dini (Suprapti *et al.*, 2017).

## b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetic Association (ADA)* tahun 2021, diklasifikasikan ke dalam kategori umum sebagai berikut :

- 1) Diabetes melitus tipe 1 (DM Tipe 1) yang mengakibatkan kekurangan insulin absolut dan diabetes autoimun dewasa laten karena kematian sel autoimun.
- 2) Diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) yaitu resistensi insulin didefinisikan sebagai hilangnya sekresi insulin sel yang memadai secara bertahap.
- 3) Sindrom diabetes monogenik (mencakup diabetes neonatal dan diabetes anak usia dini), penyakit pankreas eksokrin (mencakup fibrosis kistik dan pankreatitis) dan obat-obatan yang menyebabkan diabetes secara kimiawi (mencakup transplantasi organ, penggunaan glukokortikoid, dan pengobatan HIV/AIDS) adalah beberapa jenis diabetes yang tidak terkait.
- 4) Diabetes melitus gestasional (ditemukan selama trimester kedua atau ketiga).

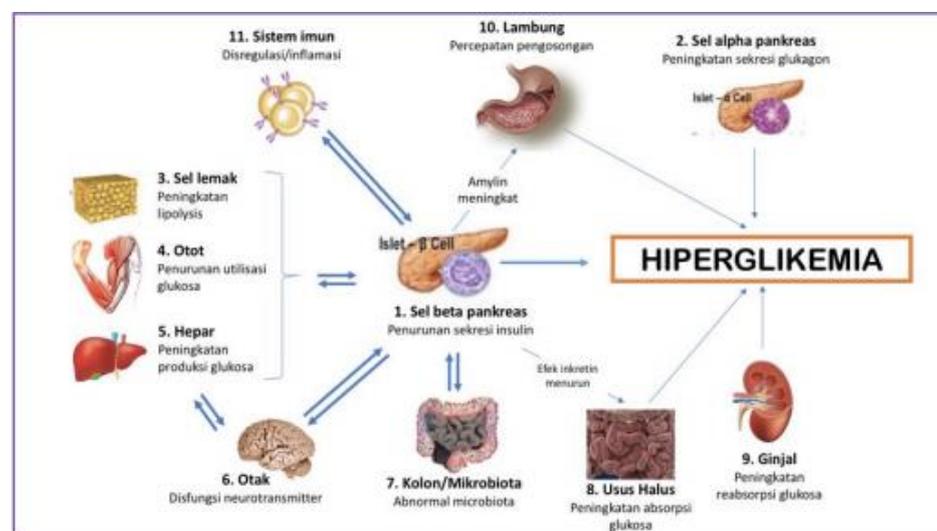
## c. Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus disebabkan oleh ketidakseimbangan hormon. Faktor genetik, imunologi dan faktor lingkungan termasuk infeksi virus dapat berkontribusi pada perkembangan DM tipe 1 yang bergantung pada insulin (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM*). *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/NIDDM*) atau DM tipe 2 tidak tergantung insulin (Prasetyo & Hansen, 2021). *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM/DM Tipe 1)* disebabkan oleh gangguan sel pankreas yang disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh, sedangkan *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM/DM Tipe 2)* disebabkan oleh masalah dengan sekresi insulin dan resistensi insulin. Faktor genetik, kondisi lingkungan dan resistensi insulin adalah penyebab DM.

Beberapa penyebabnya adalah termasuk obesitas, makan berlebihan, kurang aktivitas fisik atau olahraga, minum alkohol, merokok dan kondisi hormonal yang menunjukkan reaksi negatif terhadap insulin. Kapasitas insulin yang berkurang untuk mendesak sel-sel tubuh untuk menyerap gula darah dan mencegah hati menghasilkan glukosa disebut resistensi. Ketidakmampuan sel untuk mengimbangi resistensi insulin menyebabkan kekurangan insulin, penurunan produksi insulin sebagai respons terhadap stimulasi glukosa dan penurunan sensitivitas sel pankreas terhadap glukosa (KEMENKES, 2019).

#### d. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Dua patofisiologi utama DM tipe 2 adalah resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel pankreas. Patofisiologi lain dari DM tipe 2 adalah jaringan lemak, gastrointestinal usus sel pankreas (hiperglikagonemik), ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), ginjal (defisit inkretin) dan otak (resistensi insulin). Tiga jalur patogenesis baru telah ditemukan untuk *ominous octet*, yang menyebabkan hiperglikemik pada DM tipe 2. Gambar 2.1 menunjukkan sebelas organ penting yang merupakan bagian dari gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2021).



Gambar 2.1 Organ-organ Berperan dalam Patogenesis Pasien DM (PERKENI, 2021)

Jumlah glukosa yang dimetabolisme berkurang karena resistensi insulin atau penurunan kemampuan insulin. DM tipe 2 dan kadar glukosa darah yang tinggi disebabkan oleh resistensi insulin dan berkurangnya daya tanggap intraseluler, yang menyebabkan insulin tidak efisien dalam menstimulasi penyerapan glukosa oleh jaringan. Karena glukosa tidak dapat diserap oleh sel-sel tubuh secara langsung, maka diperlukan insulin yang diproduksi oleh pankreas (kelenjar ludah di perut). Ketika sel beta pankreas rusak, tubuh tidak dapat membuat cukup insulin. Dalam kasus lain, ketika ada cukup insulin tetapi aksi insulin tidak mencukupi (resistensi insulin), kadar glukosa darah meningkat (KEMENKES, 2019).

e. Epidemiologi Diabetes Melitus

Penyakit diabetes pada orang dewasa berusia 20-79 tahun, prevalensi diperkirakan mencapai 536,6 juta (10,5%) pada tahun 2021 dan 783,2 juta (12,2%) pada tahun 2045. Federasi Diabetes Internasional (IDF) memperkirakan bahwa 9,3% dari populasi dunia yang berusia antara 20-79 tahun mengidap diabetes pada tahun 2019, yang setara dengan setidaknya 463 juta orang di seluruh dunia. Berdasarkan data yang dikemukakan oleh Atlas Diabetes *International Diabetic Federation* (IDF), tiga Negara yang menduduki urutan teratas penderita diabetes melitus pada tahun 2021 adalah Cina, India dan Pakistan dengan jumlah penderita 140,9 juta di Cina, 74,2 juta di India dan 33 juta di Pakistan (Sun *et al.*, 2022).

Dengan 19,5 juta penderita pada tahun 2021 dan diperkirakan 28,6 juta pada tahun 2045, Indonesia menduduki peringkat ke-5 dari 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak. Satu-satunya negara di Asia Tenggara adalah Indonesia yang memiliki penderita diabetes melitus terbanyak. Prevalensi DM pada orang dewasa di Indonesia telah meningkat selama lima tahun terakhir, meningkat dari 1,5%

pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018, dengan Provinsi Kalimantan Timur bersama Provinsi Sulawesi Utara berada di urutan kedua dengan 3,1% dari total populasi yang mengidap penyakit ini. Kota Samarinda memiliki 21.746 kasus diabetes melitus tipe 2 dari tahun 2018 hingga 2019, menempatkannya di urutan ketiga dari 10 kasus penyakit (RISKESDAS, 2019).

f. Faktor Risiko Diabetes Melitus

Pada tahun 2021, menurut *American Diabetes Association*, riwayat keluarga dengan diabetes melitus (*first degree relatives*), usia > 45 tahun, etnis, riwayat melahirkan bayi dengan berat > 4000 gram atau diabetes gestasional, dan berat badan kurang dari 2,5 kilogram merupakan faktor risiko diabetes melitus yang tidak dapat diubah. Berikut ini adalah faktor risiko DM tipe 2 :

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain : Berusia  $\geq$  40 tahun, memiliki riwayat keluarga diabetes melitus atau riwayat diabetes gestasional, memiliki riwayat berat badan lahir rendah dan berat badan di bawah 2500 gram.
- 2) Faktor risiko yang dapat diubah antara lain : Kelebihan berat badan (BB > 120% dari BB ideal atau IMT > 23 kg/m<sup>2</sup>), memiliki perimeter perut  $\geq$  90 cm untuk pria dan  $\geq$  80 cm untuk wanita, kurangnya aktivitas fisik atau tidak berolahraga, riwayat dislipidemia, kadar lipid (kolesterol HDL  $\leq$  35 mg/dL dan/atau trigliserida  $\geq$  250 mg/dL), hipertensi dengan tekanan darah > 140/90 mmHg, riwayat penyakit kardiovaskular, makanan rendah serat, tidak sehat dengan gula yang tinggi dan merokok (KEMENKES, 2019).

g. Gejala Klinis Diabetes Melitus

Meskipun diabetes melitus (DM) seringkali tidak menunjukkan gejala tetapi harus tetap waspada. Penderita diabetes biasanya menunjukkan gejala seperti sering buang air

kecil (*poliurea*), sering merasa haus (*polidipsia*), dan banyak makan atau mudah lapar (*polifagia*). Penderita diabetes juga mengalami gejala lain seperti penglihatan yang kabur, ketidakmampuan untuk mengoordinasikan gerakan anggota tubuh, kesemutan pada tangan dan kaki, garukan karena gatal yang intens (*pruritus*) dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas adalah gejala lainnya. Penderita DM tipe 2 umumnya tidak menunjukkan gejala, dan pengobatan jarang dimulai sampai gejala dan masalah muncul beberapa tahun kemudian. Penderita juga lebih rentan terhadap infeksi, luka dan kehilangan daya penglihatan. Selain hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, masalah pembuluh darah, neurologis adalah hal yang umum terjadi pada pasien DM tipe 2 (KEMENKES, 2019).

#### h. Diagnosis Diabetes Melitus

Langkah pertama dalam mendiagnosis diabetes melitus adalah melakukan pemeriksaan gula darah, disarankan adalah tes glukosa enzimatis yang menggunakan plasma darah vena. Untuk melihat hasil terapi, dapat melakukan tes glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis yang terhambat oleh adanya glukosuria. Pada Tabel 2.1 mencantumkan kriteria diagnosis diabetes melitus (PERKENI, 2021).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dL dengan keluhan klasik 3P ( <i>poliuria, polidipsia, polifagia</i> ) atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT).

i. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan pengobatan diabetes melitus adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Pasien diabetes melitus juga menerima terapi farmasi selain perubahan diet dan aktivitas fisik (gaya hidup sehat). Lokasi dan mekanisme kerja untuk agen non insulin pada tabel 2.2 (PERKENI, 2021).

Tabel 2.2 Lokasi dan Mekanisme Kerja untuk Agen Non Insulin

Lokasi Kerja (Nama Organ)	Kelas Obat	Mekanisme Kerja
Pankreas	Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin
	Nonsulfonilurea secretagogues	Meningkatkan sekresi insulin
	GLP-1 agonist	Meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glucagon
	Pramlintide	Menekan sekresi glucagon
Hati	Biguanide	Menurunkan produksi glukosa di hati dan meningkatkan kepekaan insulin
	Thiazolidinedione	Meningkatkan kepekaan insulin
Otot	Biguanide	Meningkatkan kepekaan insulin
	Thiazolidinedione	Meningkatkan kepekaan insulin
Jaringan Adiposa	Thiazolidinedione	Meningkatkan kepekaan insulin
Usus	GLP-1 agonist	Meningkatkan rasa kenyang dan mengatur endapan lambung
	Pramlintide	Meningkatkan rasa kenyang dan mengatur endapan lambung
	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	Meningkatkan endogen GLP-1
	$\alpha$ -Glucosidase inhibitors	Keterlambatan pada penyerapan karbohidrat
Ginjal	SGLT-2 inhibitors	Menghambat reabsorpsi glukosa di proksimal ginjal pipa kecil

1) Obat Antihyperglikemik Oral

Berdasarkan cara kerjanya menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2021 obat dibagi enam golongan terpisah :

a) Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

Obat golongan Sulfonilurea yang berfungsi untuk meningkatkan sekresi insulin sel beta pankreas, efek negatif utama termasuk hipoglikemik dan penambahan berat badan. Jika pasien memiliki risiko hipoglikemik

yang tinggi, seperti orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal harus berhati-hati saat menggunakan sulfonilurea. Obat yang termasuk golongan ini adalah Glibenclamide, Glipizide, Gliclazide dan Glimepiride (PERKENI, 2021).

Glinid adalah obat yang berfungsi mirip dengan sulfonilurea, tetapi pada tempat reseptor yang berbeda. Terapi ini akan meningkatkan sekresi insulin fase pertama sebagai hasilnya. Termasuk dalam kategori ini adalah dua jenis obat : Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini cepat diserap setelah dikonsumsi secara oral dan juga cepat dieliminasi melalui hati. Hiperglikemik setelah makan makanan dapat diobati dengan obat ini. Salah satu efek samping adalah hipoglikemik (PERKENI, 2021).

#### b) Peningkat Sensitivitas Terhadap Insulin

Metformin memiliki efek utama yang merupakan pilihan pertama dari golongan Biguanid untuk karakteristik yang paling umum dari pasien DM tipe 2 adalah penurunan glukoneogenesis (sintesis glukosa hati) dan peningkatan penyerapan glukosa perifer. Pasien dengan fungsi ginjal yang memburuk menerima dosis metformin yang lebih rendah. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)  $> 45$  hingga  $< 60$  mL/menit/1,73m<sup>2</sup> tidak diperlukan penyesuaian dosis. Jika Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)  $< 30$  mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, Metformin tidak boleh diberikan kepada pasien dengan sepsis, kejang-kejang, riwayat gangguan hati yang signifikan, penyakit serebrovaskular tertentu, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau gagal jantung fungsional kelas III-IV. Efek sampingnya termasuk masalah pencernaan seperti dispepsia dan diare (PERKENI, 2021).

Tiazolidinedionas (TZD) merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang ada di hati, lemak dan otot. Golongan ini mengurangi resistensi insulin, meningkatkan produksi protein pengangkut glukosa dan meningkatkan kemampuan jaringan perifer untuk menyerap glukosa. Untuk pasien dengan gagal jantung, Tiazolidindion tidak disarankan karena dapat meningkatkan retensi cairan tubuh. Jika diberikan, berhati-hatilah tentang gangguan faal hati, mungkin perlu menjalani pemantauan faal hati secara teratur. Pioglitazone adalah salah satu obat dari kategori ini (PERKENI, 2021).

c) Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini menghambat enzim alfa-glukosidase sistem pencernaan, yang merupakan cara kerjanya. Enzim ini mencegah usus halus menyerap glukosa. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada kondisi di mana Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, gangguan faal hati yang parah, dan sindrom usus halus yang tidak nyaman. Salah satu efek samping yang mungkin terjadi adalah flatus, yaitu penumpukan gas di dalam usus dan sering kali menyebabkan perut kembung. Pada awalnya diberikan dalam jumlah kecil untuk mengurangi efek samping. Acarbose adalah salah satu contoh obat dari kategori ini (PERKENI, 2021).

d) Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)

Suatu serine protease, DPP-4 dipeptidil peptidase tubuh tersebar luas. Peptida N-terminal dengan alanin dan prolin di posisi kedua dipotong menjadi dua oleh

enzim ini. Plasma, hepatosit, endotel pembuluh darah kapiler vili dan membran perbatasan sikat ginjal semuanya mengekspresikan enzim DPP-4 dalam bentuk larut. Inaktivasi *glucagon-like peptide* (GLP)-1 akan dicegah oleh penghambat DPP-4 karena mereka menghalangi lokasi pengikatan pada DPP-4. Salah satu jenis agen oral yang dikenal sebagai penghambat DPP-4 adalah Vildagliptin, Alogliptin, Linagliptin, Sitagliptin dan Saxagliptin (PERKENI, 2021).

e) Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT-2 inhibitor)

Obat ini bekerja dengan mencegah reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa urin. Efek samping positif dari obat-obatan ini termasuk menurunkan tekanan darah dan berat badan. Infeksi saluran kencing dan genital adalah efek samping yang dapat terjadi karena penggunaan obat ini. Dosis harus disesuaikan pada DM yang memiliki gangguan fungsi ginjal. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) < 45 ml/menit tidak diizinkan. Pastikan tetap waspada karena dapat menyebabkan ketoasidosis. Contoh obat ini adalah Dapagliflozin, Canagliflozin dan Empagliflozin (PERKENI, 2021).

2) Obat Antihiperqlikemik Non Oral

- a) Keadaan berikut ini memerlukan penggunaan insulin :  
HbA1c  $\geq$  7,5%, sudah mengonsumsi satu atau lebih obat antidiabetes, HbA1c > 9%, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemik berat disertai ketosis, krisis hiperglikemik, kegagalan kombinasi OHO dengan dosis optimal, stres berat (seperti infeksi sistemik, pembedahan besar, infark miokard akut, stroke),

diabetes gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan (PERKENI, 2021).

- b) Ada enam jenis agen insulin yang berbeda untuk pengobatan DM tipe 2, seperti yang diilustrasikan dalam tabel 2.3, berdasarkan lama kerja insulin (PERKENI, 2021).

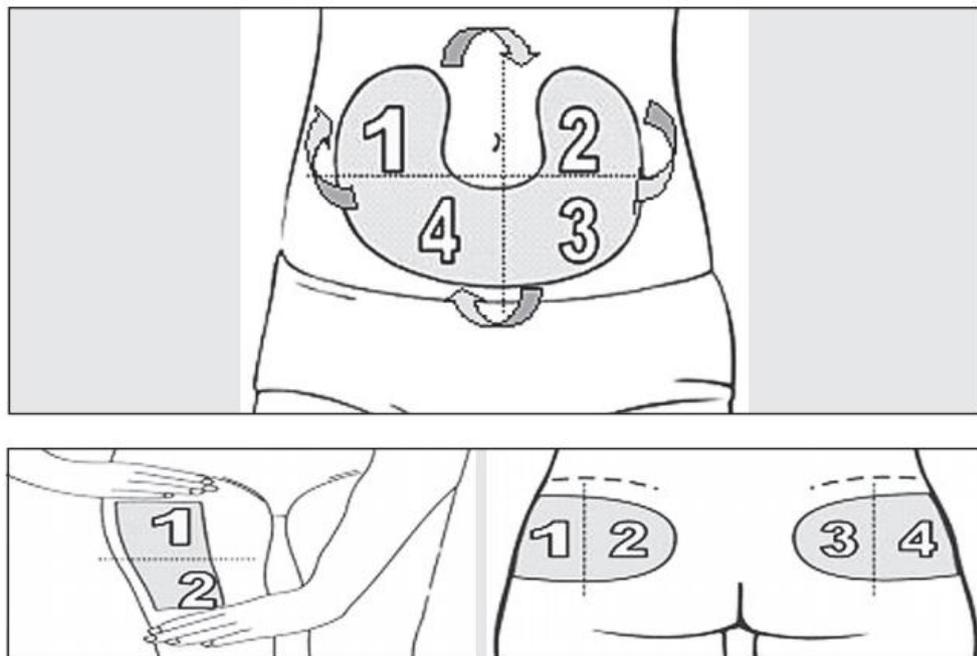
Tabel 2.3 Agen Insulin untuk Pengobatan Diabetes Melitus

Nama Generik (Insulin)	Onset	Durasi
<b>Rapid-Acting Insulin</b>		
Lispro	15-30 menit	3-4 jam
Aspart	15-30 menit	3-5 jam
Glulisine	15-30 menit	3-4 jam
Recombinant human insulin regular	12-15 menit	2,5-3 jam
<b>Short-Acting Insulin</b>		
Regular	30-60 menit	3-6 jam
<b>Intermediate-Acting Insulin</b>		
Neutral protamine Hagedorn	2-4 jam	8-12 jam
<b>Long-Acting Insulin</b>		
Glargine	4-5 jam	22-24 jam
Detemir	3-4 jam	24 jam
Degludec	1 jam	42 jam
<b>Combinant Insulin Products</b>		
Neutral protamine Hagedorn and regular (Humulin 70/30/OTC, Novolin 70/30/OTC, Humulin 50/50/OTC)	30-60 menit	10-16 jam
Neutral protamine lispro and lispro (Mix 75/25/Rx)	15-30 menit	15-18 jam
Neutral protamine aspart and aspart (Mix 70/30/Rx) Aspart dan Degludec (30/70/Rx)	15-30 menit	Sampai 24 jam
<b>Combinant Insulin GLP-1 agonist Products</b>		
Degludec and liraglutide Glargine and lixisenatide	Tidak ada	Tidak ada

- c) Insulin disuntikkan secara subkutan (di bawah kulit), dengan jarum suntik yang mengarah tegak lurus ke permukaan kulit. Namun, dalam beberapa kasus, disuntikkan secara intramuskular atau melalui infus. Untuk membuat insulin campuran, insulin kerja pendek dan menengah digabungkan dalam rasio dosis yang tepat. Namun, jika persiapan insulin campuran tidak

tersedia atau jika perbandingan dosis lain diperlukan, kedua jenis insulin dapat dicampur secara manual. Proses injeksi insulin harus dilakukan dengan benar, termasuk lokasi dan pemberian insulin, serta proses memutar tempat suntikan.

Penyuntikan insulin dengan semprit dan jarum sebaiknya dilakukan hanya sekali, meskipun penderita diabetes yang sama dapat menggunakannya hingga 2-3 kali jika sterilitas dijamin. Jarum harus diganti setiap kali pena insulin digunakan, namun penderita diabetes dapat menggunakannya hingga 2-3 kali asalkan sterilitas terjaga. Penyuntikan terapi insulin dapat dilihat pada gambar 2.2 (PERKENI, 2021).

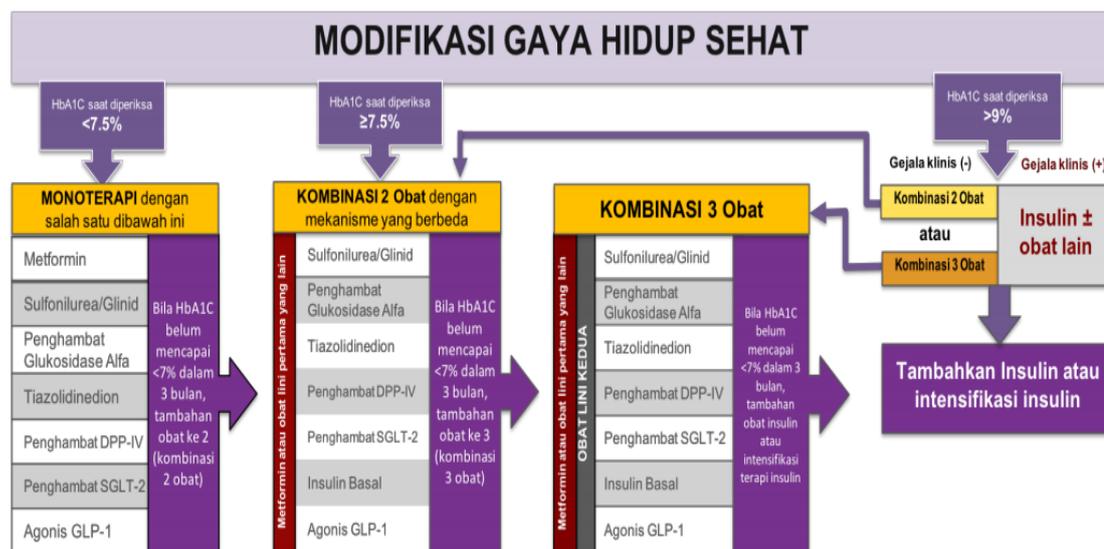


Gambar 2. 2 Lokasi Penyuntikan Insulin (PERKENI, 2021)

Penyuntikan insulin diberikan ke bokong, kedua paha luar dan daerah perut dari bagian tengah ke samping. Disarankan untuk mempertahankan konsentrasi insulin yang tetap (dalam unit/mL dari semprit). Saat ini yang tersedia hanya U100 (100 unit/mL) (PERKENI, 2021).

## j. Prinsip Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2

Algoritma yang digunakan untuk mengelola DM tipe 2 tanpa dekomposisi metabolik ditunjukkan pada gambar 2.3 (PERKENI, 2021). Ketika membuat pilihan obat dan menetapkan tujuan pengobatan, meskipun daftar obat algoritma tidak menunjukkan urutan seleksi, individualisasi dan pendekatan yang berpusat pada pasien harus selalu dipertimbangkan. Pengaruh obat terhadap komorbiditas kardiovaskular dan ginjal, efektivitas dalam menurunkan gula darah, bahaya hipoglikemik, dampak terhadap kenaikan berat badan, risiko efek samping, ketersediaan biaya dan pilihan pasien adalah aspek-aspek yang perlu dipertimbangkan. Oleh karena itu, keputusan harus didasarkan pada kebutuhan dan preferensi pasien tertentu (individualisasi) (*American Diabetic Association, 2021*).



Gambar 2.3 Algoritma Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 (PERKENI, 2021)

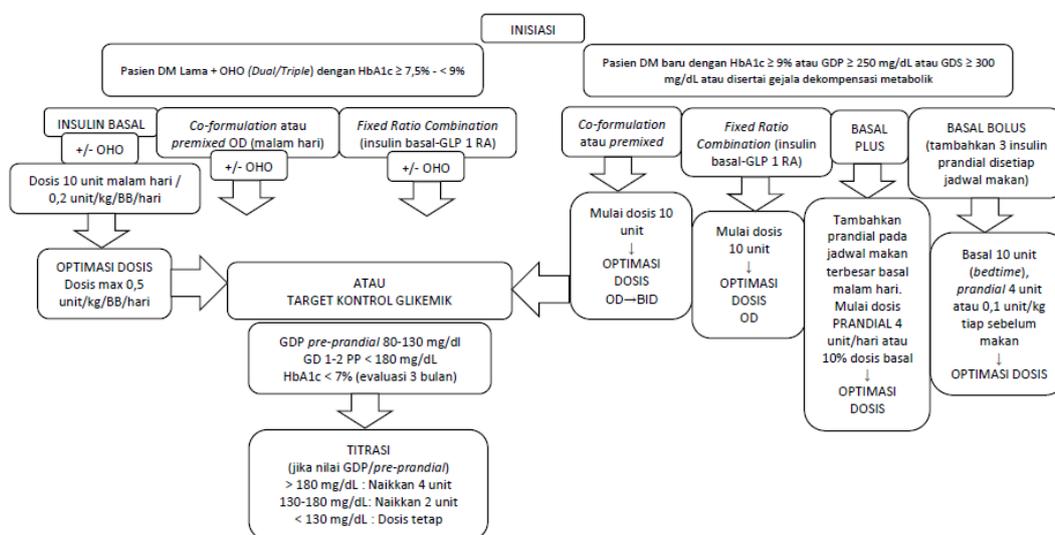
Tatalaksana algoritma pengobatan DM Tipe 2 :

- 1) Lini pertama pengobatan untuk orang dengan DM tipe 2 dan tingkat HbA1c yang kurang dari 7,5% adalah perubahan gaya hidup sehat dan monoterapi oral.

- 2) Terapi kombinasi diberi ketika metformin dikombinasikan dengan obat tambahan yang memiliki mekanisme aksi berbeda untuk individu dengan DM tipe 2 yang memiliki kadar HbA1c  $\geq 7,5\%$  atau lebih pada saat pemeriksaan atau untuk pasien yang telah mencoba monoterapi selama tiga bulan sebelumnya dan tidak dapat mencapai tingkat target HbA1c  $< 7\%$ . Obat lain seperti tablet lini pertama, digunakan bersama dengan obat yang bekerja dengan cara yang berbeda untuk mengatasi intoleransi metformin.
- 3) Jika target HbA1c  $< 7\%$  tidak tercapai setelah menerima terapi 2 obat selama 3 bulan, kombinasi 3 obat harus diberikan.
- 4) Pasien dengan HbA1c  $> 9\%$  dapat menerima terapi kombinasi yang terdiri dari dua atau tiga obat dari lini pertama dan metformin (atau obat lini pertama lainnya jika ada intoleransi metformin) jika pasien belum menunjukkan penurunan berat badan yang cepat atau dekompensasi metabolik.
- 5) Insulin dan terapi kombinasi obat hipoglikemik lainnya diberikan kepada individu yang kadar HbA1c saat diperiksa  $> 9\%$  dan disertai dengan gejala dekompensasi metabolik.
- 6) Jika setelah tiga bulan terapi kombinasi tiga obat, dengan atau tanpa insulin, HbA1c pasien belum turun ke tingkat yang diinginkan yaitu  $< 7\%$ , terapi intensifikasi insulin harus segera dimulai.
- 7) Pemeriksaan glukosa darah dapat digunakan untuk mengambil keputusan pengobatan jika pemeriksaan HbA1c tidak memungkinkan (PERKENI, 2021).

Konsep terapi awal insulin dapat diterima oleh pasien DM baru yang menunjukkan indikator dekompensasi metabolik atau oleh pasien DM usia lanjut yang menggunakan kombinasi

OHO tetapi tidak terkontrol. Gambar 2.4 menggambarkan strategi terapi awal insulin sebagai berikut :



Gambar 2.4 Algoritma Inisiasi Pengobatan Injeksi Pasien DM (PERKENI, 2021)

Pasien dengan DM jangka panjang yang menerima 2 atau 3 terapi kombo OHO dan memiliki HbA1c antara 7,5% dan 9% dapat memulai terapi insulin dengan menggunakan salah satu dari regimen berikut :

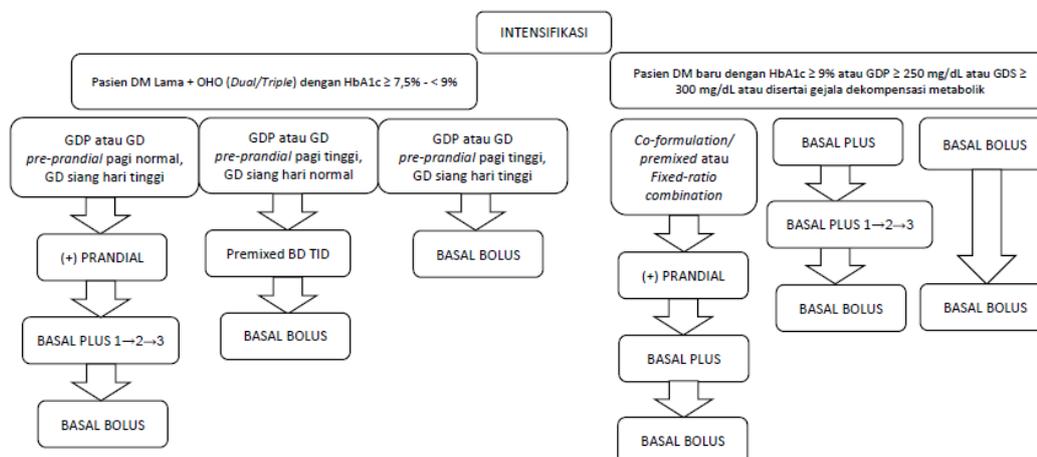
- 1) Per hari, 10 unit insulin basal atau 0,2 unit per kilogram berat badan (dengan atau tanpa OHO) diperlukan.
- 2) 10 unit ko-formulasi atau premixed (30/70 atau 25/75) diberikan sekali sehari pada malam hari (dengan atau tanpa OHO).
- 3) Dengan atau tanpa OHO, formulasi rasio tetap insulin basal dan GLP-1 RA, seperti IdegLira atau IglarLixi dengan dosis 10 unit per hari, dapat digunakan.

Pada pasien DM baru dengan HbA1c 9%, GDP 250 mg/dL, GDS 300 mg/dL, atau tanda-tanda dekomposisi metabolik, pengobatan dapat dimulai. Salah satu dari regimen berikut ini dapat digunakan untuk memulai pengobatan :

- 1) *Co-formulation* (iDegAsp) atau telah dicampur sebelumnya 30/70 atau 25/75.

- 2) Kombinasi rasio tetap seperti IdegLira atau IglarLixi dengan dosis 10 unit setiap hari.
- 3) Basal plus dengan dosis optimal 0,5 unit/kgbb/hari.
- 4) Basal bolus dan atur dosis hingga target tercapai.

Pada Gambar 2.5 menggambarkan strategi terapi intensifikasi insulin sebagai berikut :



Gambar 2.5 Algoritma Intensifikasi Pengobatan Injeksi Pasien DM (PERKENI, 2021)

Dengan kombinasi terapi 2 atau 3 OHO dan HbA1c 7,5% hingga < 9%, terapi intensifikasi insulin dapat dilakukan dengan beberapa regimen sebagai berikut :

- 1) Jika target HbA1c > 7% tidak terpenuhi setelah meningkatkan dosis insulin basal untuk > 0,5 unit/kgbb per hari, kelompok regimen inisiasi basal OHO harus diintensifkan dengan insulin prandial satu kali dosis, dua kali dosis, dan tiga kali dosis (penambahan *pre-prandial* memodifikasi nilai GD tertinggi hari itu).
- 2) Jika setelah mencapai dosis ideal, kontrol glikemik kelompok *Co-formulation* belum mencapai tingkat yang diinginkan, tingkatkan dosis dua kali per hari di pagi dan sore hari.
- 3) Jika GD *pre-prandial* atau GD tinggi di pagi hari tetapi GD normal di sore hari pada kelompok yang menggunakan regimen OD±OHO *premixed*, regimen *premixed* harus

ditingkatkan dari satu hingga dua kali per hari, dengan asumsi fungsi ginjal yang baik. Dosis insulin campuran dapat ditingkatkan menjadi tiga kali lipat jika tidak mencapai tujuan kontrol glikemik yang diperlukan. Jika target tidak tercapai dalam evaluasi berikutnya, campuran dapat digunakan sebagai pengganti basal bolus.

- 4) Hanya satu optimasi dosis per hari yang diizinkan dalam kelompok regimen *fixed ratio combination*. Jika, pada akhir evaluasi bulan berikutnya, tujuan untuk mencapai GD *pre-prandial* atau GDP pagi yang tinggi tidak terpenuhi, maka 1 FRC dan 1 intensifikasi Prandial diulang dua kali sehari. Jika intensifikasi tidak berhasil, regimen basal bolus digunakan sebagai gantinya.

Regimen berikut ini dapat digunakan untuk mengintensifkan terapi bagi pasien DM baru dengan HbA1c  $\geq$  9%, GDP  $\geq$  250 mg/dL, GDS  $\geq$  300 mg/dL atau dengan gejala dekompensasi metabolik :

- 1) Pada kelompok basal plus, meningkatkan dosis menjadi basal plus 1, plus 2 atau plus 3 (basal bolus) jika target kontrol glikemik tidak tercapai.
- 2) De-eskalasi dapat dilakukan sesuai dengan kondisi pasien jika kasus baru dekompensasi metabolik selama fase awal atau fase intensifikasi. Ini terutama berlaku untuk pasien yang kondisi dekompensasi metabolik telah teratasi.

Pasien DM tipe 2 harus dirujuk ke PPK II jika terjadi hal-hal berikut : GDP  $>$  80 mg/dL, GDPP  $>$  140 mg/dL atau HbA1c  $>$  6,5 % dalam waktu tiga bulan. Tidak ada tujuan yang dicapai dengan menggunakan obat OAD tunggal selama tiga bulan untuk pasien yang berusia lanjut, TB paru, dislipidemia, hipertensi, anemia, infeksi, retinopati, dan retinopati atau krisis hiperglikemik, komplikasi kronis, kehamilan, hipoglikemik yang

tidak teratasi, infeksi kaki yang parah dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis (PERKENI, 2021).

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

### a. Definisi DRPs

*Drug Related Problems* (DRPs) atau dikenal dengan permasalahan terkait dengan pengobatan yang melibatkan terapi obat baik aktual maupun potensial yang dapat memengaruhi kemampuan pasien untuk mencapai hasil medis terbaik dan memperburuk hasil kesehatan yang ditargetkan (Rusli, 2018). DRPs dapat meningkatkan biaya perawatan kesehatan, morbiditas dan mortalitas (Andayani *et al.*, 2020). DRPs dapat terjadi pada beberapa proses, seperti selama proses perawatan, terutama pada peresepan obat, dan penggunaan obat terapi pada pasien. Jadi, DRPs dapat menghalangi pasien dari menerima terapi yang mereka butuhkan (Handayany *et al.*, 2021).

### b. Klasifikasi DRPs

Menurut Widyati (2019) *Drug Related Problems* (DRPs) diklasifikasikan sebagai berikut :

#### 1) Obat Diperlukan

a) Obat diindikasikan tetapi tidak diresepkan.

#### 2) Obat Tidak Sesuai

a) Tidak ada problem medik yang membenarkan pemakaian obat.

b) Obat tidak diindikasikan bagi problem medik yang ada.

c) Duplikasi terapi.

d) Tersedia alternatif yang tidak mahal.

e) Obat tidak tercantum dalam formularium.

#### 3) Dosis Salah

a) *Overdose* atau *underdose*.

- b) Dosis benar, namun pasien meminum terlalu banyak (*overcompliance*).
  - c) Dosis benar, namun pasien meminum terlalu sedikit (*undercompliance*).
  - d) Interval pemberian yang tidak benar, tidak nyaman dan kurang optimal.
- 4) Efek Obat Berlawanan
- a) Efek samping.
- 5) Interaksi Obat
- a) Interaksi obat-obat dan obat-makanan.
- c. Fungsi DRPs pada Farmasi

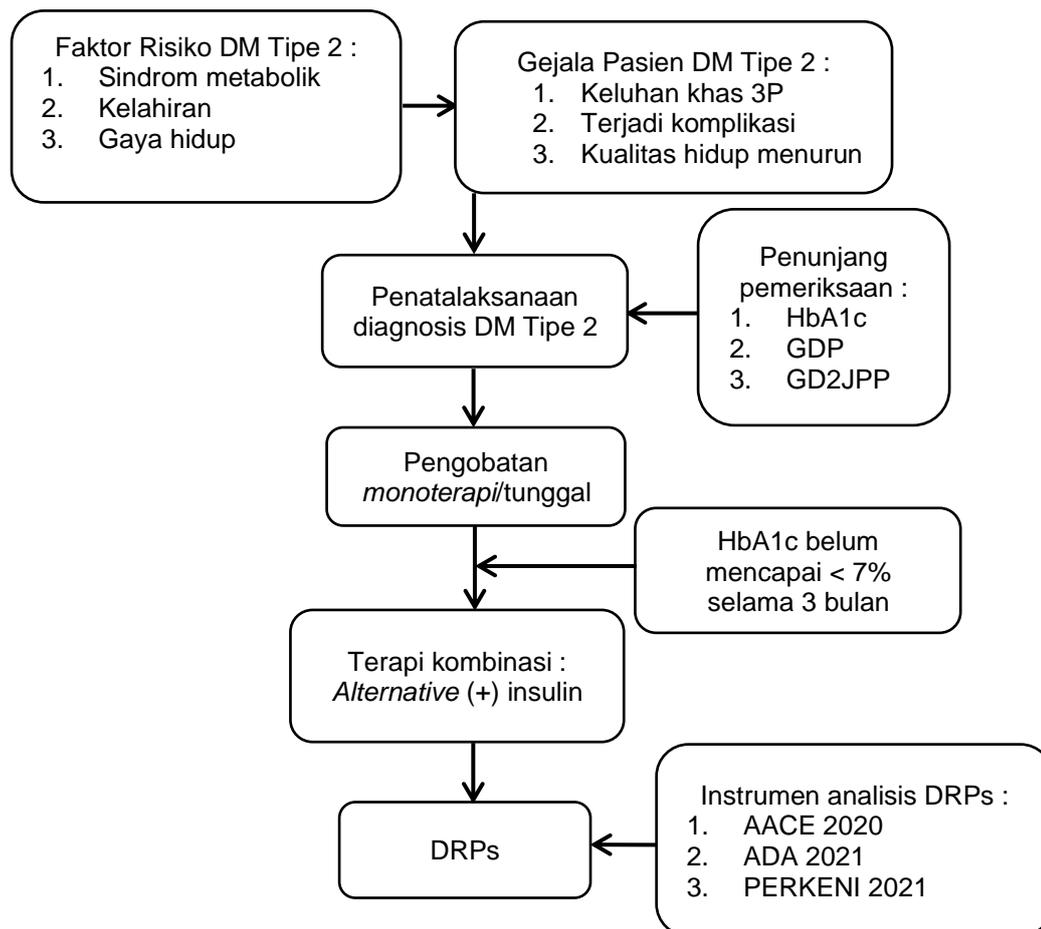
Farmasi dengan tujuan utama memberikan hasil yang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien, farmasi memiliki peran dan kewajiban dalam pengobatan pasien. Selain itu, farmasi juga terlibat dalam perawatan pasien dan keputusan tentang penggunaan obat, seperti apakah pasien akan menerima terapi obat atau tidak, keputusan tentang dosis dan rute pemberian, pengawasan terapi farmakologis, edukasi pasien dan konseling. *Drug Related Problems* (DRPs) memiliki peran yang penting bagi farmasis untuk menentukan apakah pengobatan yang diberikan tercapai atau justru menimbulkan DRPs yang akhirnya dapat mengganggu pencapaian terapi yang diinginkan (Rusli, 2018).

- d. Tujuan Analisis DRPs

Tujuan dilakukan analisis *Drug Related Problems* (DRPs) adalah untuk mengoptimalkan terapi yang diberikan. Jika melakukan analisis DRPs, maka farmasis dapat melihat peristiwa ataupun kejadian yang terjadi pada proses pengobatan pada pasien. Dengan melihat ada tidaknya kejadian DRPs, farmasis dapat melihat apakah selama proses pengobatan sudah mencapai terapi yang diinginkan atau dengan timbulnya DRPs mengganggu hasil kesehatan. Selain

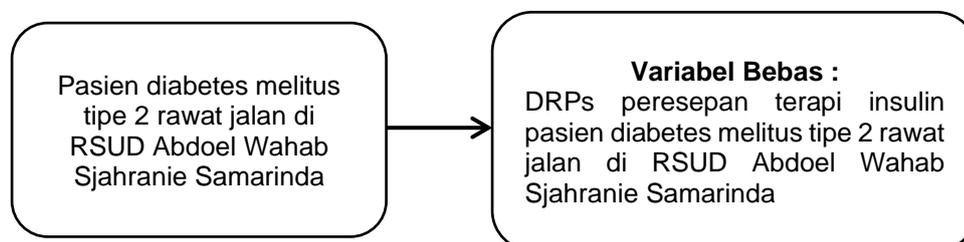
itu, farmasis juga bertanggung jawab atas pengobatan yang diberikan kepada pasien dan harus berkomitmen dan jujur terhadap praktik tersebut, maka dari itu perlu dilakukan analisis DRPs agar tidak terjadi kegagalan dalam pemberian pengobatan (Rusli, 2018).

## B. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2.6 Kerangka Teori Penelitian

## C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.7 Kerangka Konsep Penelitian

#### **D. Keterangan Empiris**

Berdasarkan dari hasil penelitian terdahulu oleh Anggraini Citra Ryshang Bathari pada tahun 2020, mengatakan bahwa terjadi *Drug Related Problems* (DRPs) terhadap pasien DM tipe 2 rawat inap di bangsal Penyakit Dalam di Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada yaitu butuh tambahan terapi obat sebesar 26,3% yang seharusnya diterapi dengan penambahan insulin. Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis masalah terkait obat (DRPs) peresepan terapi insulin sebagai pedoman pengelolaan yang dapat digunakan sebagai acuan untuk merawat pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang dirawat jalan di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda. Dengan biaya yang rendah dan memenuhi kebutuhan klinis pasien, penggunaan obat yang rasional harus ditingkatkan melalui penggunaan obat yang bijak untuk meningkatkan kualitas hidup dan kesejahteraan hidup pasien.