

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2013, diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena pankreas tidak mampu mensekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya. Dapat terjadi kerusakan jangka panjang dan kegagalan pada berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung, serta pembuluh darah apabila dalam keadaan hiperglikemia kronis.

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat diklasifikasikan dalam klasifikasi umum sebagai berikut:

- a. Diabetes melitus tipe 1 biasanya mengarah ke defisiensi insulin absolut yang disebabkan oleh kerusakan pada sel β pankreas.
- b. Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin yang menyebabkan kerusakan progresif pada sekresi hormon insulin.
- c. Diabetes melitus gestasional terdiagnosa pada kehamilan trimester kedua atau ketiga dan biasanya tidak permanen. Setelah melahirkan akan kembali dalam keadaan normal.

- d. Diabetes melitus tipe lain, seperti diabetes neonatal, adanya penyakit *cystic fibrosis*, pengaruh obat atau pasca transplantasi (ADA, 2016).

3. Patofisiologi Diabetes Melitus

a. Patofisiologi DM tipe 1

Terjadinya DM tipe 1 utamanya disebabkan oleh defisiensi insulin. Defisiensi insulin dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid, protein, dan glukosa (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu *et al.*, 2013). Gangguan metabolisme lipid terjadi karena meningkatnya asam lemak bebas dan benda keton sehingga penggunaan glukosa berkurang dan menyebabkan hiperglikemia. Gangguan metabolisme protein terjadi karena meningkatnya kecepatan *proteolisis* yang menyebabkan asam amino dalam plasma tinggi dan peningkatan proses katabolisme protein. Gangguan metabolisme glukosa terjadi karena peningkatan proses glukoneogenesis sehingga glukosa hepatic meningkat.

b. Patofisiologi DM tipe 2

Terjadinya DM tipe 2 utamanya disebabkan oleh resistensi insulin (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu *et al.*, 2013). Selain itu, terjadinya DM tipe 2 bisa terjadi karena resistensi insulin dan defisiensi insulin (Holt, 2004 dalam Ozougwu *et al.*, 2013).

Umumnya patofisiologi DM tipe 2 dipengaruhi oleh beberapa keadaan yaitu:

- 1) Resistensi insulin dikarenakan obesitas dan penuaan (Lemos *et al.*, 2011 dalam Fatimah, 2015).
- 2) Disfungsi sel β pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin yang terjadi melalui 3 jalur yaitu (Hakim *et al.*, 2010 dalam Fatimah, 2015) :
 - a) Pengaruh luar yang menyebabkan rusaknya sel β pankreas seperti virus dan zat kimia.
 - b) Penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
 - c) Kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.
- 3) Terjadinya peningkatan glukosa hepatic yang tidak disertai kerusakan sel β pankreas.

Resistensi insulin dan defisiensi insulin merupakan penyebab utama DM tipe 2. Terjadinya lipolisis dan peningkatan glukosa hepatic merupakan karakteristik dari resistensi insulin (Dipiro *et al.*, 2015).

4. Etiologi Diabetes Melitus

Kombinasi antara faktor genetik, faktor lingkungan, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan penyebab DM tipe 2. Faktor lingkungan yang berpengaruh seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, stres, dan penambahan umur (KAKU, 2010). Faktor risiko juga berpengaruh terhadap terjadinya DM tipe 2.

Beberapa faktor risiko diabetes melitus tipe 2 antara lain berusia \geq 40 tahun, memiliki riwayat prediabetes (A1C 6,0 % - 6,4 %), memiliki riwayat diabetes melitus gestasional, memiliki riwayat penyakit

vaskuler, timbulnya kerusakan organ karena adanya komplikasi, penggunaan obat seperti glukokortikoid, dan dipicu oleh penyakit seperti HIV serta populasi yang berisiko tinggi terkena diabetes melitus seperti penduduk Aborigin, Afrika, dan Asia (Ekoe *et al.*, 2013).

Klasifikasi etiologi diabetes melitus adalah sebagai berikut (Perkeni, 2011):

- a. Tipe 1 (destruksi sel β).
- b. Tipe 2 (dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif, dan disertai resistensi insulin).
- c. Diabetes tipe lain, yaitu:
 - 1) Defek genetik fungsi sel β .
 - 2) Defek genetik kerja insulin.
 - 3) Penyakit eksokrin pankreas.
 - 4) Endokrinopati.
 - 5) Pengaruh obat.
 - 6) Infeksi.
 - 7) Imunologi.
 - 8) Sindrom genetik lain seperti sindrom *down*.
- d. Diabetes melitus gestasional.

5. Epidemiologi Diabetes Melitus

Kasus diabetes tipe 1 terjadi sebesar 10 % dari keseluruhan kasus diabetes melitus, sedangkan kasus diabetes tipe 2 terjadi sebesar 90% dari keseluruhan kasus diabetes. Kasus diabetes idiopatik atau tidak

diketahui penyebabnya terjadi sekitar 1 – 2 % kasus (Dipiro *et al.*, 2015).

Penderita diabetes di Indonesia adalah pasien dengan rentang usia 20-79 tahun yaitu sekitar 9.116.030 orang dan 4.854.290 orang diantaranya tidak terdiagnosa. Jumlah penderita diabetes akan terus bertambah setiap tahunnya, bahkan pada tahun 2035 diperkirakan jumlah penderita diabetes meningkat hingga 205 juta orang (IDF, 2014).

Penderita diabetes di Indonesia adalah pasien dengan rentang usia 20-79 tahun yaitu sekitar 10 juta orang dan 5.286.200 orang diantaranya tidak terdiagnosa. Jumlah penderita diabetes akan terus bertambah setiap tahunnya, bahkan pada tahun 2040 diperkirakan jumlah penderita diabetes meningkat hingga 16,2% (IDF, 2015).

6. Gejala Diabetes Melitus

Beberapa gejala DM tipe 2 yaitu sering berkemih (poliuria), meningkatnya rasa haus (polidipsia), banyak makan (polifagia), kehilangan berat badan secara drastis, pandangan kabur, dan merasa kelelahan (*fatigue*). Selain itu, ditandai dengan sering buang air kecil pada malam hari (nokturia) dan lesu (*lethargy*) (Dipiro *et al.*, 2015). Gejala yang dikeluhkan pada penderita antara lain kesemutan, penurunan berat badan, serta 3 gejala khas DM yaitu polidipsia, poliuria, dan polifagia (Hakim *et al.*, 2010 dalam Fatimah, 2015).

7. Kriteria diagnosis Diabetes Melitus

Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus adalah sebagai berikut (ADA, 2016) :

- a. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- b. Glukosa plasma 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dL. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah pemeriksaan glukosa setelah mendapat pemasukan glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air.*
- c. Nilai A1C $\geq 6,5\%$. Dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandardisasi dengan baik.
- d. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.

* Dengan tidak adanya hiperglikemia yang jelas, hasilnya harus dikonfirmasi dengan melakukan tes ulang.

8. Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi akan mempengaruhi berbagai organ dan sering terjadi pada pasien DM tipe 2 karena tingginya kadar glukosa dalam darah. Komplikasi DM tipe 2 ada yang bersifat akut dan kronis. Diabetes ketoasidosis, hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia merupakan komplikasi akut, sedangkan komplikasi kronis yang bersifat menahun, yaitu (Audehm *et al.*, 2014 dan Perkeni, 2011):

- a. Makroangiopati, ditandai dengan komplikasi pada pembuluh darah besar seperti otak dan jantung. Selain itu, sering terjadi penyakit arteri perifer.
- b. Mikroangiopati, ditandai dengan komplikasi pada pembuluh darah kecil. Terdapat 2 bentuk komplikasi mikroangiopati, yaitu:
 - 1) Retinopati, yaitu gangguan penglihatan bahkan sampai kebutaan pada retina mata. Selain itu, gangguan lainnya seperti kebutaan, makulopati (meningkatnya cairan di bagian tengah retina), katarak, dan kesalahan bias (adanya perubahan ketajaman lensa mata yang dipengaruhi oleh konsentrasi glukosa dalam darah) (Perkeni, 2011).
 - 2) Nefropati diabetik, yaitu komplikasi yang ditandai dengan kerusakan ginjal sehingga racun didalam tubuh tidak bisa dikeluarkan dan proteinuria (terdapat protein pada urin) (Ndraha, 2014).
- c. Neuropati, yaitu komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM tipe 2 yang ditandai dengan hilangnya sensasi distal dan berisiko tinggi mengalami amputasi. Selain itu, sering dirasakan nyeri pada malam hari, bergetar dan kaki terasa terbakar (Perkeni, 2011). Penyempitan pembuluh darah

pada jantung merupakan ciri dari penyakit pembuluh darah perifer yang diikuti dengan neuropati (Ndraha, 2014).

9. Tatalaksana Terapi Diabetes Melitus

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia atau Perkeni tahun 2011, terdapat 4 pilar dalam penatalaksanaan DM tipe 2 yaitu edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani, dan intervensi farmakologis. Pada segi edukasi seperti memberikan pengetahuan pemantauan glukosa mandiri. Pada segi terapi gizi medis seperti pengaturan makan yang benar dan tepat baik dalam hal jadwal, jenis serta jumlah makanan. Pada segi latihan jasmani, melakukan latihan sekitar 3-4 kali dalam seminggu dengan durasi kurang lebih 30 menit. Intervensi farmakologis dilakukan apabila sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama 2 – 4 minggu. Intervensi farmakologis yang diberikan dapat berbentuk oral maupun suntikan.

a. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

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

1) Pemicu sekresi insulin

a) Sulfonilurea

Mekanisme aksi sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin endogen dengan cara berikatan dengan reseptor sulfonilurea spesifik pada sel β pankreas. Sulfonilurea yaitu mampu menurunkan kadar A1C

sekitar 0,8 %. Contoh obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid, klorpropamid, glimepirid, dan gliburid. Efek samping golongan sulfonilurea adalah hipoglikemia, ruam, diare, muntah. Penggunaan glibenklamid dan glimepirid pada pasien yang berusia tua dan pasien dengan komplikasi neuropati atau nefropati memiliki risiko besar mengalami hipoglikemia (Audehm *et al.*, 2014 dan Harper, 2013).

b) Glinid

Glinid memiliki mekanisme aksi yang sama dengan golongan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin. Glinid mampu menurunkan nilai A1C sekitar 0,7 %. Contoh obat golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid. Efek samping hipoglikemia golongan glinid lebih ringan daripada sulfonilurea karena durasinya pendek (Audehm *et al.*, 2014 dan Harper, 2013).

2) Meningkatkan sensitivitas terhadap reseptor insulin

a) Tiazolidindion

Mekanisme aksi golongan tiazolidindion adalah meningkatkan sensitivitas reseptor insulin di jaringan dan hati dengan berikatan pada *peroxisome proliferative activated receptor gamma* (PPAR- γ). Tiazolidindion mampu menurunkan nilai A1C sekitar 0,8 %. Contoh

obat golongan ini adalah pioglitazon. Efek samping umum golongan tiazolidindion yaitu gagal jantung, patah tulang, dan retensi cairan (Audehm *et al.*, 2014 dan Harper, 2013).

3) Menghambat glukoneogenesis

a) Biguanid

Mekanisme aksi golongan biguanid adalah mengurangi produksi glukosa hati atau disebut glukoneogenesis. Contoh obat golongan ini yaitu metformin. Golongan obat ini dikontraindikasikan pada pasien DM tipe 2 yang mengalami gangguan ginjal dengan nilai GFR < 30 mL/menit dan gangguan hati. Metformin biasanya diresepkan untuk pasien DM tipe 2 yang mengalami obesitas. Metformin mampu menurunkan nilai A1C sekitar 1,0-1,5%. Efek samping metformin adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan kram perut. Selain itu, metformin juga menyebabkan mual sehingga diberikan pada saat makan atau sesudah makan (Harper *et al.*, 2013 dan Nathan *et al.*, 2009).

4) Penghambat absorpsi glukosa: penghambatan *alfa glukosidase*

Mekanisme aksi golongan ini adalah mengurangi absorpsi glukosa di usus halus. Contoh obatnya yaitu

akarbose. Akarbose mampu menurunkan nilai A1C sebesar 0,6 %. Efek samping yang sering terjadi adalah kembung dan flatulens (Perkeni, 2011).

5) DPP-IV inhibitor

Sel L di mukosa usus menghasilkan hormon peptida GLP-1, perangsang kuat pelepasan insulin dan menghambat sekresi glukagon (Perkeni, 2011). Mekanisme aksi golongan obat ini adalah menghambat enzim DPP-IV sehingga meningkatkan GIP dan GLP-1 dalam bentuk aktif dalam sirkulasi darah yang pada akhirnya akan memperbaiki sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah linagliptin dan sitagliptin. Obat tersebut mampu menurunkan nilai A1C sebesar 0,7 %. Meningkatkan kontrol *postprandial* dan jarang terjadi pankreatitis. Apabila pasien memiliki gangguan ginjal dengan nilai GFR < 60 ml/min/1,73 m² maka dosis sitagliptin harus dikurangi, kecuali linagliptin (Audehm *et al.*, 2014 dan Harper *et al.*, 2013).

b. Suntikan, seperti insulin dan agonis GLP-1

1) Insulin

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

- a) Penurunan berat badan yang cepat.
- b) Ketoasidosis diabetik.

- c) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis.
- d) Hiperglikemia dengan asidosis laktat.
- e) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik.
- f) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal.
- g) Stress berat seperti infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke.
- h) Kehamilan dengan diabetes melitus (diabetes melitus gestasional) yang tidak terkendali dengan pengaturan makan.
- i) Gangguan ginjal atau hati yang berat.
- j) Kontraindikasi atau pasien mengalami alergi ketika menggunakan OHO.

Berdasarkan jenis dan lama kerja insulin, maka insulin tersebut dibagi ke dalam beberapa jenis, yaitu (Dipiro *et al.*, 2015 dan Perkeni, 2011):

- a) Insulin aksi cepat (*rapid acting insulin*) adalah insulin yang memiliki durasi aksi yang pendek dan diserap dengan cepat. Insulin tipe ini diberikan saat 10 menit pasien sedang makan karena insulin memiliki efikasi yang baik dalam menurunkan kadar glukosa *postprandial* serta meminimalkan efek hipoglikemia. Insulin lisipro, insulin glisine, dan

insulin aspart merupakan contoh *rapid acting insulin*.

b) Insulin aksi pendek (*short acting insulin*) adalah insulin yang onsetnya pendek, diberikan secara subkutan dan digunakan 30 menit sebelum makan untuk mencapai target glukosa darah *postprandial* yang optimal dan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Insulin reguler merupakan contoh *short acting insulin*.

c) Insulin aksi menengah (*intermediate acting insulin*) memiliki onset 2-4 jam dan durasi aksi 8-12 jam. NPH (*neutral protamine hagedorn*) merupakan contoh *intermediate acting insulin*. NPH yang diberikan pada jam tidur dapat menimbulkan hipoglikemia nokturnal.

d) Insulin aksi panjang (*long acting insulin*) memiliki puncak aksi yang relatif rendah. Insulin glargine dan insulin detemir merupakan contoh *long acting insulin*. Efek hipoglikemia nokturnalnya lebih ringan.

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

Mekanisme aksi golongan obat ini yaitu berikatan dengan reseptor GLP-1 sehingga meningkatkan sekresi insulin.

Contoh obat golongan ini adalah liraglutid. Agonis reseptor GLP-1 mampu menurunkan nilai A1C sebesar 1,0 %. Efek samping yang mungkin terjadi adalah kehilangan berat badan, mual dan muntah (Audehm *et al.*, 2014 dan Harper *et al.*, 2013).

B. Drug Related Problems (DRPs)

1. Definisi DRPs

Drug related problems (DRPs) adalah suatu peristiwa tidak diinginkan baik benar-benar terjadi (aktual) atau berpeluang untuk terjadi (potensial) berkaitan dengan terapi obat yang diberikan kepada pasien sehingga dapat mengganggu hasil terapi yang diharapkan (PCNE, 1999 dalam Jamal *et al.*, 2015). DRPs dianggap aktual jika telah terjadi pada seorang pasien, sedangkan dianggap potensial jika kemungkinan akan berkembang menjadi DRPs apabila tidak diberikan intervensi (Soerjono *et al.*, 2004 dalam Pamungkas, 2009). Terdapat 5 faktor yang mempengaruhi terjadinya DRPs pada pasien DM tipe 2 yaitu komorbiditas, polifarmasi, umur, kondisi pengobatan, dan gangguan ginjal (Huri dan Wee, 2013 dalam Ogbonna *et al.*, 2014).

2. Klasifikasi DRPs

DRPs diklasifikasikan menjadi 8 kategori ,yaitu (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal, 2015) :

a. Butuh obat (*drug needed*)

Pasien dengan indikasi medis yang membutuhkan obat, namun tidak menerima pengobatan untuk indikasi tersebut (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015).

b. Obat tanpa indikasi

Pasien diberi terapi obat yang tidak dibutuhkan dan tanpa indikasi klinis. Contohnya pada pasien yang diberi morfin dan laksatif, penggunaan morfin dihentikan sementara laksatif tetap digunakan tanpa indikasi konstipasi (Bedouch *et al.*, 2009).

c. Salah obat (*wrong drug*)

Pemberian obat yang salah kepada pasien dengan indikasi medis yang membutuhkan pengobatan (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015).

d. Dosis terlalu kecil (*low dose*)

Pasien dengan indikasi medis yang diobati dengan dosis terlalu kecil sehingga hasil terapi tidak terlihat secara optimal (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015).

e. Dosis terlalu besar (*high dose*)

Pengobatan diberikan kepada pasien dengan dosis yang terlalu besar. Hal ini dapat menyebabkan obat akan menjadi toksik bagi tubuh (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015).

f. Interaksi obat

Suatu keadaan dimana zat tertentu mempengaruhi aksi suatu obat jika diberikan bersamaan sehingga efektivitas obat berkurang atau aksi obat menjadi meningkat (Bushra *et al.*, 2011).

g. *Adverse drug reactions* (ADR)

ADR adalah pemberian obat pada dosis normal untuk pengobatan, diagnosis, atau profilaksis namun, obat memberikan respon yang tidak diinginkan atau berbahaya bagi pasien (Charles dan Linda, 1990 dalam Jamal *et al.*, 2015).

h. Ketidapatuhan pasien

Ketidakmampuan pasien dalam mengikuti terapi yang diresepkan dengan tepat secara klinis, efektif dan bertujuan untuk memaksimalkan hasil terapi tanpa efek berbahaya.

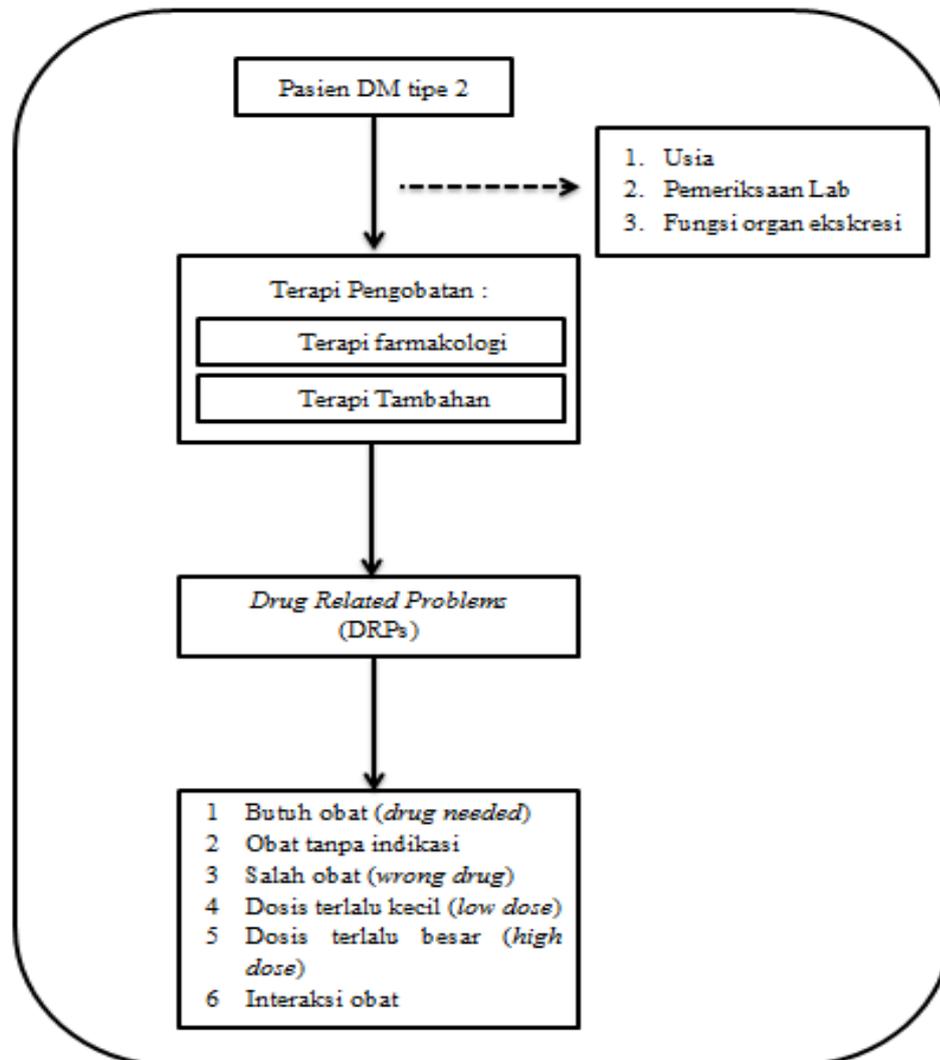
DRPs berpengaruh secara signifikan terhadap terjadinya mortalitas dan morbiditas sehingga perlu tindakan pencegahan DRPs (Bindoff *et al.*, 2012 dalam Jamal *et al.*, 2015). Pemicu timbulnya DRP bisa disebabkan oleh 3 proses utama seperti persepsian, penyediaan obat, dan penggunaan obat (Foppe, 2005 dalam Jamal *et al.*, 2015).

C. Rumah Sakit

Berdasarkan Undang-undang No. 44 Tahun 2009 tentang rumah sakit, yang dimaksud dengan rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat.

RSUD Abdul Wahab Sjahranie (A.W. Sjahranie) merupakan rumah sakit rujukan di Kota Samarinda Provinsi Kalimantan Timur yang telah mendapatkan sertifikat berstandar internasional (ISO 9000 / 2006 oleh MS CERT) pada 16 Desember 2012 dan sejak bulan Januari 2014 rumah sakit ini resmi sebagai satu-satunya rumah sakit tipe A di Kalimantan Timur. Oleh karena itu, RSUD A.W. Sjahranie selalu berusaha meningkatkan kualitas dalam mewujudkan visinya yaitu memberikan pelayanan bertaraf internasional. Misi yang dilakukan untuk mewujudkan visi tersebut dengan cara meningkatkan kualitas dan akses pelayanan berstandar internasional serta mengembangkan rumah sakit sebagai pusat penelitian. Fasilitas rawat inap di RSUD A.W. Sjahranie dibedakan menjadi 5 kelas yaitu kelas VVIP, VIP, I, II, dan III dengan jumlah total 843 tempat tidur. Total dokter pada RSUD A.W. Sjahranie adalah 148 dokter, 72 diantaranya dokter spesialis. Beberapa tenaga pendukung pada RSUD A.W. Sjahranie terdiri dari 948 orang perawat, 82 orang teknisi medis, dan 101 orang pegawai khusus kefarmasian dengan 21 orang diantaranya adalah apoteker.

D. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

E. Keterangan Empirik

1. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui persentase angka kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) pada penatalaksanaan pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD A.W. Sjahranie Samarinda periode tahun 2015.

2. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kategori yang terkait dengan *Drug Related Problems* (DRPs) pada penatalaksanaan pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD A.W. Sjahranie Samarinda periode tahun 2015.