

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes (DM) ialah suatu kondisi medis yang menyebabkan gangguan metabolisme, antara lain hiperglikemia yang disertai gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein. Gangguan ini diakibatkan turunnya sekresi insulin ataupun sensitivitas terhadap insulin, dan keduanya dapat mengakibatkan komplikasi kronis termasuk retinopati mikrovaskuler, neuropati, nefropati pembuluh darah besar, penyakit arteri koroner, stroke, dan penyakit vascular perifer (Kemenkes RI, 2014). Diabetes Mellitus (DM), sebagaimana didefinisikan oleh (Dipiro *et al.*, 2020), adalah kumpulan kelainan metabolisme heterogen yang dibedakan dengan peningkatan glukosa darah (GD) secara kronis. Selain hiperglikemia, DM dikaitkan dengan metabolisme abnormal lemak dan protein.

Difisit insulin yang berkepanjangan berpotensi mengakibatkan kerusakan pada banyak organ tubuh, sehingga memicu komplikasi kesehatan (International Diabetes Federation, 2019). Diabetes melitus tipe 2 menunjukkan prevalensi tertinggi di antara semua bentuk diabetes. Ada banyak faktor yang berkontribusi atas hal ini, meliputi pengaruh lingkungan serta keturunan (WHO 2017).



Gambar 1. Komplikasi utama Diabetes Melitus (iStock 2014)

2. Klasifikasi

Berdasarkan *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (2020), DM diklasifikasikan sebagai berikut: DM tipe 1, defisiensi insulin absolut. DM tipe 2, tingkat difusi sel β serta sering dikarenakan resistensi insulin. Diabetes Gestasional, terjadi di wanita yang selama kehamilan saja mengalami diabetes. Diabetes tipe lain yang disebabkan oleh cacat genetik, kerusakan pancreas, gangguan endokrin, dan obat-obatan.

3. Etiologi

Penyakit diabetes mellitus disebabkan gangguan sekresi insulin, glukagon serta hormon lain (Dipiro *et al.*, 2020). Glukagon diproduksi sel α pankreas serta disekresikan saat tubuh sedang tidak mendapat asupan makanan. Glukagon merangsang produksi glukosa hepatik serta glukogenolisis. Sekresi glukagon serta insulin saling keterkaitan (Dipiro *et al.*, 2020).

Sekresi insulin, kelainan metabolik yang menghambat sekresi insulin, kelainan mitokondria, serta kumpulan keadaan lain yang mengganggu toleransi glukosa merupakan etiologi tambahan yang berhubungan dengan diabetes. Diabetes mellitus disebabkan oleh penyakit eksokrin pankreas, yang bermanifestasi saat sebagian besar pulau pankreas terganggu. Selain itu, hormon yang berfungsi menjadi antagonis insulin bisa menimbulkan diabetes (Putra, 2015).

Etiologi DM tipe 2 ialah multifaktor yang belum dapat sepenuhnya diungkap dengan jelas. Faktor yang mempengaruhinya adalah factor genetik dan lingkungan dalam menyebabkan teradinya diabetes melitus (Depkes RI, 2005).

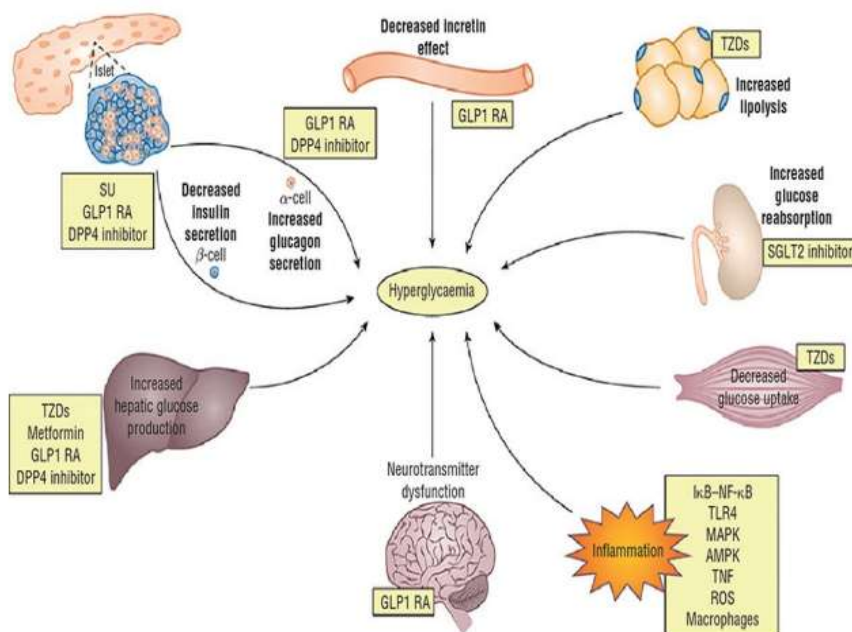
B. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi

DM tipe 2 disebabkan karena disfungsi sel β dan ketidakseimbangan sekresi insulin. Genetika berpengaruh besar terhadap perkembangan DM tipe 2 sebab adanya pola pewarisan gen yang kuat (Dipiro *et al.*, 2020). Diabetes melitus tipe 2 menunjukkan prevalensi tertinggi di antara semua bentuk diabetes. Ada banyak faktor yang berkontribusi atas hal ini, meliputi pengaruh lingkungan serta keturunan (WHO, 2017).

2. Patofisiologi

Menurut Dipiro 2020 Diabetes mellitus tipe 2 menyebabkan kecacatan yang berpengaruh terhadap fungsi organ, sel ataupun hormon didalam tubuh yang berdampak pada pengaturan glukosa dalam plasma darah, diantaranya adalah : kelainan sekresi insulin, resistensi pada hormon inkretin, resistensi insulin yang mengimplikasikan otot, hati dan adiposity, kelebihan sekresi glucagon, kenaikan produksi glukosa hati, kenaikan regulasi kotransporter natrium-glukosa pada ginjal, peradangan sistemik, berkurangnya rasa kenyang.



Gambar 2. Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 (Dipiro *et al.*, 2020)

Pankreas, terletak di posterior lambung, terdiri dari pulau Langerhans, sekelompok sel yang menampung sel beta yang bertanggung jawab untuk menghasilkan insulin, suatu hormon yang mengatur kadar glukosa darah. Diabetes melitus tipe 2 dimulai ketika terjadi resistensi insulin, yaitu ketidakmampuan sel target insulin untuk merespons insulin secara normal. Resistensi insulin disebabkan oleh obesitas (berat badan berlebih), gaya hidup tidak sehat, serta usia lanjut yang semuanya berperan (Decroli, 2019).

Kemampuan tubuh untuk mengatur kadar glukosa fisiologis terganggu karena disfungsi sel β , yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin (Galiccia *et al.*, 2020). Sel beta yang terletak di pankreas mengeluarkan insulin dalam dua fase berbeda. Fase awal, yang terjadi

20 menit setelah stimulasi glukosa dan ditandai dengan sekresi insulin yang cepat, terjadi segera setelah proses tersebut. Fase ini tampak dari kenaikan kadar glukosa darah. Selama tahap awal sekresi insulin, sel beta di pankreas menunjukkan gangguan, khususnya ketidakmampuan insulin untuk mengimbangi resistensi insulin (Decroli, 2019).

Resistensi insulin yang ekstrim dapat merangsang glukoneogenesis, sehingga terjadi peningkatan produksi glukosa basal hati. *Hepatic Glucose Production* (HGP) meningkat. Resistensi sel adiposa pada efek antilipolitik insulin mengakibatkan kenaikan kadar *Free Fatty Acid* (FFA) pada plasma dan lipolisis yang cepat. Peningkatan FFA akan memulai jalur glukoneogenesis, yang mengarah pada perkembangan resistensi insulin di hati dan otot. Dua hormon, GLP-1 (*Glucagon-Like Polypeptida-1*) serta GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* atau disebut *Gastric Inhibitory Polypeptide*), bertanggung jawab atas efek inkretin ini. DM tipe 2 tampak dari resistensi serta defisiensi GLP-1 (PERKENI, 2015).

3. Diagnosis

Untuk mendiagnosis diabetes, kriteria glikemik harus diterapkan untuk memisahkan pasien dengan hemostasis glukosa normal dan pasien diabetes. Mengindikasikan peningkatan glukosa dimana komplikasi mikrovaskuler terbukti meningkat adalah tujuan dari kriteria ini (Dipiro *et al.*, 2017).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus (Dipiro *et al.*, 2020)

No.	Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus
1.	A1C $\geq 6,5\%$ ($\geq 0,0065$; ≥ 48 mmol/mol Hb). Tes harus dilaksanakan di laboratorium mempergunakan metode National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) yang sudah bersertifikat distandarisasi
2.	Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L). puasa diartikan menjadi tidak ada asupan kalori selama ± 8 jam.
3.	Glukosa plasma ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) 2 jam sesudah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gr.
4.	Untuk pasien dengan gejala hiperglikemia klasik atau hiperglikemik krisis, kadar glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

4. Tatalaksana terapi

4.1 Terapi Non Farmakologi. Edukasi pasien dan pemantauan mandiri kadar glukosa darah mengenai manajemen diabetes merupakan komponen terpenting dalam pengobatan non-farmakologis (Decroli, 2019).

Nutrisi terapeutik berfungsi sebagai pendekatan dasar bagi semua individu yang didiagnosis menderita diabetes mellitus. Rencana

makan bergizi terdiri dari jumlah karbohidrat yang cukup, lemak jenuh minimal (< 7% total kalori), dan setiap vitamin dan mineral esensial. Penderita diabetes melitus tipe 2 yang kelebihan berat badan atau obesitas harus mematuhi pembatasan kalori guna memudahkan turunnya berat badan (Dipiro *et al.*, 2017).

Pasien DM tidak bisa dididik secara memadai hanya dengan beberapa pamflet dan instruksi. Penting bagi pasien agar berpartisipasi pada proses pengambilan keputusan serta memiliki pemahaman komprehensif tentang penyakit dan potensi komplikasinya (Dipiro *et al.*, 2017).

4.2 Terapi farmakologi. Selain diet dan aktivitas fisik (gaya hidup sehat), pengobatan farmakologis juga diberikan. Pemberian suntikan insulin dan/atau pengobatan oral merupakan intervensi farmakologis (Decroli, 2019). Secara umum, agen antihiperqlikemik non-hiperqlikemik digunakan untuk mengobati kadar HbA1c di bawah 7,5% (0,075; 58 mmol/mol Hb). Pengobatan awal dengan agen tunggal atau terapi kombinasi sesuai untuk tingkat HbA1c yang berkisar antara 7,5% dan 8,5%; namun, untuk kadar yang melebihi ambang batas ini, diperlukan dua agen atau insulin (Dipiro *et al.*, 2017).

4.3 Penggolongan obat hipoglikemik oral. Menurut Depkes RI 2005 terapi yang dilakukan menggunakan obat hipoglikemik oral dibagi atas 3 golongan berdasarkan mekanisme kerjanya, diantaranya :

- a. Obat yang dapat menaikkan sekresi insulin, diantaranya golongan sulfonilurea dan glinida beserta meglitinide serta turunan fenilalanin.
- b. Golongan biguanida serta tiazolidindion menjadi sensitizer insulin, yaitu obat yang bisa menaikkan sensitivitas sel terhadap insulin.
- c. Inhibitor α -glukosidase bekerja mencegah absorpsi glukosa serta guna mengendalikan hiperqlikemia post-prandial.

Tabel 2. Penggolongan Obat Hiperglikemik Oral (Depkes RI,2005)

Golongan	Contoh senyawa	Mekanisme
Sulfonilurea	Glibenklamide Glipizida Glimepirida Glikuidon	Merangsang sekresi insulin pada kelenjar pankreas. Hanya efektif untuk pasien diabetes yang sel β masih berperan dengan baik.
Meglitinida	Repaglinid	Memacu terjadinya sekresi insulin pada kelenjar pankreas
Turunan fenilalanin	Nateglinide	Meningkakan kecepatan sintesis insulin oleh pankreas.
Biguanida	Metformin	Mengurangi produksi glukosa hati agar tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pancreas.
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone	Menaikkan kepekaan tubuh pada insulin melalui PPAR γ yang berikatan di otot, jaringan lemak, serta hati yang bisa mengurangi resistensi insulin.
Inhibitor α -glukosidase	Acarbose Miglitol	Mencegah kerja enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat yang bisa memperlambat proses absorpsi glukosa menuju dalam darah.

C. Geriatri

Geriatri, sebagaimana didefinisikan oleh Maylasari *et al.*, (2019), terdiri dari pasien lanjut usia yang telah mengembangkan berbagai penyakit dan kelainan akibat berkurangnya fungsi di berbagai bidang seperti lingkungan, masyarakat, dan organ. Berdasarkan WHO, lansia dibagi menjadi: usia pertengahan atau *middle age* (45-59 tahun), lanjut usia atau *elderly* (60-74 tahun), lanjut usia tua atau *old* (75-90 tahun), serta usia sangat tua atau *very old* (>90 tahun).

D. Drug Related Problems (DRP's)

1. Definisi

Drug Related Problems (DRP's) ialah reaksi obat yang merugikan yang dapat mengakibatkan hasil pengobatan yang kurang optimal dan berdampak pada perawatan pasien (Furqani *et al.*, 2015). Mehindoka *et al.*, (2017) menyatakan bahwa interaksi obat bisa memperburuk kondisi klinis pasien, menaikkan toksisitas pengobatan, atau mengurangi kemanjuran obat yang berinteraksi. DRP's terdiri dari DRP potensial dan aktual. Aktual DRP adalah masalah yang saat ini muncul sehubungan dengan rejimen pengobatan yang diberikan kepada pasien.

Sementara, potensial DRP merupakan masalah yang diperkirakan timbul akibat terapi obat yang diberikan pasien (Sudoyo, *et al.*, 2004).

2. Klasifikasi

Menurut Cipolle 2012, DRPs diklasifikasikan atas 8 kategori besar yakni : Meskipun kondisi medis pasien memerlukan terapi obat, tidak ada obat yang diresepkan untuk indikasi spesifik tersebut. Obat dengan indikasi medis asli diberikan kepada pasien yang mempunyai kondisi medis. Terlepas dari kondisi medis pasien, obat yang diberikan kepada pasien berbahaya, kemanjurannya kurang optimal, dan merupakan kontraindikasi bagi pasien. Meskipun pasien menerima obat yang sesuai dengan kondisi medisnya, dosis yang diberikan tidak mencukupi. Meskipun pasien telah diberi resep obat yang sesuai dengan kondisi medisnya, dosis yang diberikan berlebihan. Suatu kondisi medis telah berkembang pada pasien sebagai akibat dari reaksi obat yang merugikan. Pasien mengembangkan keadaan medis sebagai akibat interaksi antara obat, makanan, dan laboratorium. Meski memiliki keadaan medis, pasien tidak mematuhi rejimen pengobatan yang ditentukan.

Klasifikasi DRP's menurut *Pharmaceutical Care Network Europe* yakni berdasarkan PCNE V.9.1 mempunyai klasifikasi dasar 3 Domain Primer (masalah), 9 domain primer (penyebab) dan 5 (intervensi), 3 Domain primer (penerimaan intervensi) serta 4 domain primer (status DRP). Kelebihan penggunaan klasifikasi DRPs berdasarkan Pharmaceutical Care Network Europe Foundation dapat digunakan untuk memisahkan masalah permasalahan obat secara nyata serta potensial (yang mempengaruhi atau hendak mempengaruhi hasil). DRPs menurut PCNE memiliki kategori permasalahan obat yang lebih kompleks dibandingkan dengan DRPs menurut klasifikasi lain.

Tabel 3. Klasifikasi *Drug-Related Problems* (DRPs) PCNE V9.1 (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation, 2020*)

	Kode V9.1	Domain Primer
Intervensi Terencana	10	Tidak intervensi
	11	Di tingkat prescriber
	12	Ditingkat pasien
	13	Di tingkat obat
	14	Lainnya
Penerimaan Intervensi	A1	Intervensi diterima
	A2	Intervensi tidak diterima
	A3	Lainnya
Status DRP	O0	Status masalah tidak diketahui Masalah
	O1	terpecahkan
	O2	Masalah sebagian teratasi Masalah
	O3	tidak terpecahkan

Tabel 4. Klasifikasi masalah *Drug Related Problems* (DRP's) PCNE V9.1 (*Pharmaceutical Care Network Europe Foundation, 2020*).

Domain Utama	Kode V9.1	Masalah
Efektivitas pengobatan Ada masalah (potensial) dengan (kurangnya) efek farmakoterapi	P1	Tidak ada efek terapi obat
	P2	Efek terapi obat tidak maksimal
	P3	Gejala atau indikasi yang diobati
Keamanan pengobatan Pasien menderita, atau mungkin menderita, dari kejadian obat yang merugikan. N.B. apabila tidak ada penyebab khusus, lewat pengkodean Penyebab.	P2.1	Kejadian obat yang merugikan (mungkin) terjadi
Lainnya	P3.1	Pengobatan yang tidak perlu
	P3.2	Masalah / keluhan tidak jelas Klarifikasi lebih lanjut diperlukan (harap penggunaan sebagai alternatif)

Tabel 5. Klasifikasi penyebab *Drug Related Problems* (DRP's) PCNE V9.1
(Pharmaceutical Care Network Europe Foundation, 2020).

Domain Utama	Kode V9.1	Penyebab
Pemilihan Obat	C1.1	Obat tidak tepat sesuai pedoman
	C1.2	Tidak ada indikasi untuk obat
	C1.3	Kombinasi obat atau obat dengan herbal atau obat dengan suplemen makanan yang tidak tepat
	C1.4	Duplikasi obat dengan bahan aktif atau kelompok obat yang sama
	C1.5	Tidak ada atau pengobatan obat tidak lengkap terlepas dari indikasi yang ada
	C1.6	Terlalu banyak obat yang diberikan untuk satu indikasi
Bentuk sediaan obat	C2.1	Bentuk sediaan obat tidak tepat
Pemilihan dosis	C3.1	Dosis terlalu rendah
	C3.2	Dosis dari bahan aktif tunggal terlalu tinggi
	C3.3	Regimen dosis tidak cukup sering
	C3.4	Regimen dosis terlalu sering
	C3.5	Instruksi waktu pemberian dosis salah atau tidak jelas atau hilang
Durasi pengobatan	C4.1	terlalu singkat
	C4.2	terlalu lama
Pemberian	C5.1	Obat yang diresepkan tidak tersedia
	C5.2	Informasi yang dibutuhkan tidak diberikan atau saran yang diberi salah
	C5.3	Obat, kekuatan atau dosis yang disarankan (OTC) salah
	C5.4	Pemberian obat atau kekuatan yang salah
Proses penggunaan obat	C6.1	Waktu pemberian atau interval pemberian dosis yang tidak tepat oleh tenaga kesehatan
	C6.2	Pemberian obat yang kurang oleh tenaga kesehatan
	C6.3	Obat sama sekali tidak diberi tenaga kesehatan
	C6.4	Obat yang salah diberi tenaga kesehatan
	C6.5	Obat diberi melalui rute yang salah oleh tenaga kesehatan
Berkaitan dengan pasien	C7.1	Pasien dengan sengaja mengkonsumsi obat kurang dari yang diresepkan atau tidak mengkonsumsi obat sama sekali
	C7.2	Pasien mengkonsumsi obat lebih banyak dari yang diresepkan
	C7.3	Pasien menyalahgunakan obat
	C7.4	Pasien memutuskan untuk menggunakan obat yang tidak diperlu
	C7.5	Pasien mengkonsumsi obat bersama dengan makanan yang mampu berinteraksi dengan obat
	C7.6	Pasien tidak menyimpan obat dengan baik
	C7.7	Pasien mengkonsumsi obat tidak tepat waktu atau interval obat tidak tepat
	C7.8	Pasien tidak sengaja mempergunakan obat dengan cara yang salah
	C7.9	Pasien secara fisik tidak bisa mempergunakan obat sesuai dengan yang dianjurkan
	C7.10	Pasien tidak bisa memahami instruksi pemakaian obat dengan jelas
Pasien pindahan	C8.1	Masalah rekonsiliasi obat
Lainnya	C9.1	Tidak ada monitoring outcome Sebab lain; jelaskan
	C9.2	Penyebab tidak jelas
	C9.3	

E. Landasan Teori

Diabetes melitus ialah kelainan metabolisme yang tampak dari peningkatan kadar glukosa darah akibat kelainan sekresi, aktivitas, atau kedua-duanya insulin (ADA, 2020). Lebih dari lima puluh persen obat resep, termasuk pengobatan yang tidak rasional dan tidak terkontrol, dapat menyebabkan komplikasi, menurut Organisasi Kesehatan Dunia (Kotvitska & Surikova, 2020). Farmakokinetik dan farmakodinamik obat mengalami modifikasi seiring bertambahnya usia. Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa respon obat dapat bervariasi, khususnya berkaitan dengan kerusakan mekanisme homeostatis yang berkaitan dengan usia, perubahan kuantitas dan afinitas reseptor, dan modifikasi yang terjadi setelah reseptor diaktifkan (Sukandar *et al.*, 2011).

Identifikasi Drug Related Problems pada pengobatan digunakan untuk menurunkan morbiditas, mortalitas, dan biaya terapi obat. Mengidentifikasi adanya penyebab DRP's, diharapkan peran tenaga kesehatan dapat menyusun plan pengobatan untuk mengatasi DRP's dan bisa memenuhi tujuan terapi yang diinginkan (Sinjal *et al.*, 2018).

Studi yang dijalankan Delina (2018), terdapat proporsionalitas langsung antara jumlah pengobatan yang diberikan kepada pasien diabetes melitus (109, atau 64,5% dari total) dan proporsi pengobatan tersebut (38, atau 22,5%) yang meningkatkan sensitivitas insulin. Jenis obat yang banyak diresepkan ialah metformin. Penggunaan kombinasi obat terbanyak adalah metformin dengan glimepiride 67 (39,7%).

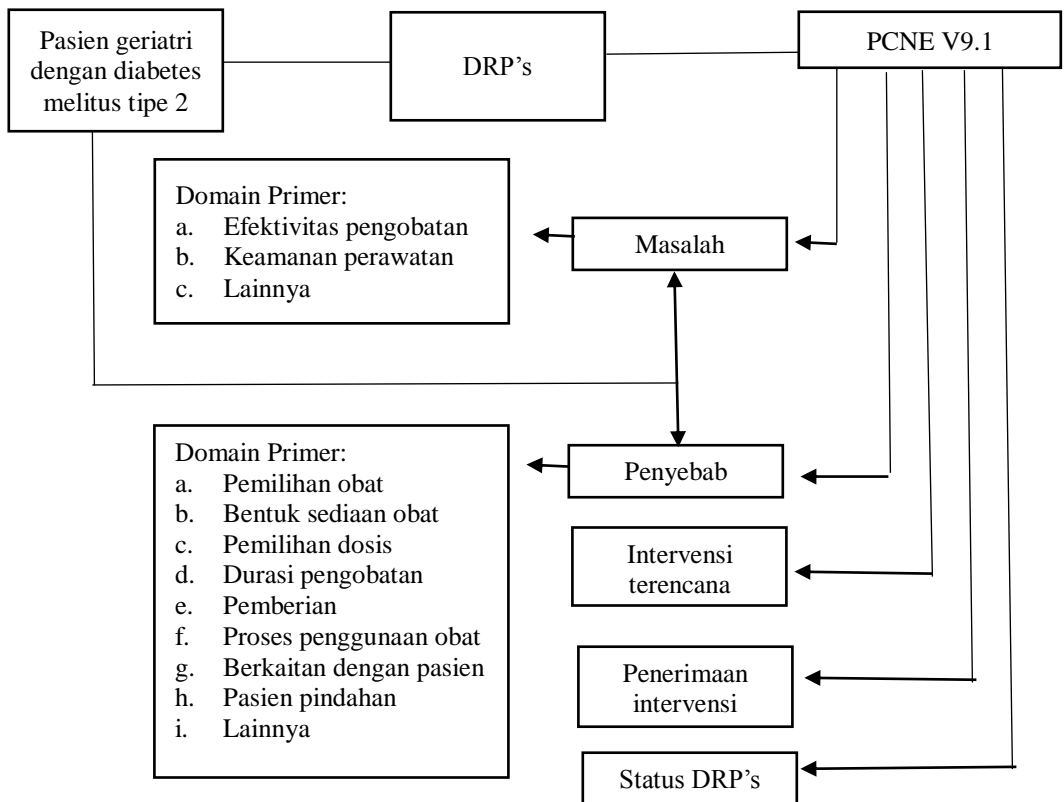
Seperti dalam penelitian oleh Anita (2021) mengenai Analisis *Drug Related Problems* Terapi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Peserta Prolanis di Puskesmas Keling 1. Hasil penelitian menyatakan bahwa terdapat 14 sampel pasien diabetes melitus banyak terjadi di perempuan dengan rentang umur 45 hingga 55 tahun dengan kejadian DRP's pada diabetes melitus sebanyak 9 kasus (64,29%) dan DRP's meliputi efek pengobatan yang kurang optimal, indikasi obat yang tidak diresepkan, indikasi atau gejala dimana terapi tidak diberikan, dan pemilihan obat yang menyimpang dari pedoman yang ditetapkan.

Menurut Hamsah,(2018) penyakit diabetes melitus dapat menimbulkan dampak berbahaya karena dianggap dapat memicu timbulnya komplikasi. Pada penelitian yang sudah dilaksanakan oleh Lira *et al.*,(2017) menyatakan munculnya kejadian DRP's potensial pada pengobatan dengan pemberian antidiabetik sebanyak 60%, obat

terkontraindikasi sebanyak 4,44% serta terapi obat yang tidak efektif adalah 35,55%.

F. Kerangka Konsep

Sampel yang dipilih di studi ini yakni pasien geriatric dengan DM tipe 2 yang selanjutnya dianalisis kejadian DRP's berdasarkan PCNE V9.1. Kerangka konsep dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Kerangka konsep

G. Keterangan Empiris

Berlandaskan landasan teori, keterangan empiris dari penelitian ini adalah:

1. Penggunaan obat yang dipergunakan adalah golongan obat antihiperglikemik oral dengan peningkat sensitivitas insulin dan dengan penggunaan obat kombinasi.
2. Lebih dari 50% persepsian obat dapat memicu munculnya kejadian DRP's dengan masalah utama pengobatan yang tidak rasional dan tidak terkontrol. DRP's terjadi sebagai akibat dari hal-hal berikut: pemilihan terapi obat yang tidak efektif, efek pengobatan yang kurang optimal, adanya gejala atau indikasi yang tidak memerlukan pengobatan, ketidakpatuhan terhadap pedoman obat yang ditentukan, atau kegagalan dalam meresepkan indikasi baru untuk obat tersebut.