

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus, yang sering disebut kencing manis, adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kondisi ini dapat disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas memproduksi insulin yang cukup atau ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif. Insulin adalah hormon penting yang mengatur masuknya glukosa dari darah ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi atau disimpan. Selain itu, insulin berperan dalam metabolisme protein dan lemak. Gangguan pada produksi maupun fungsi insulin menyebabkan akumulasi glukosa dalam darah, yang menjadi ciri khas klinis diabetes (Dianna J. Magliano, Co-chair, Edward J. Boyko 2021).

B. Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi

Diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori umum berikut:

- a. Diabetes tipe 1 (disebabkan oleh kerusakan sel β autoimun, yang biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut, termasuk diabetes autoimun laten pada masa dewasa)
- b. Diabetes tipe 2 (disebabkan oleh hilangnya sekresi insulin sel β secara progresif, seringkali dengan latar belakang resistensi insulin)

- c. Jenis diabetes tertentu yang disebabkan oleh penyebab lain, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes yang terjadi pada usia muda), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan diabetes yang disebabkan oleh obat atau zat kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ).
- d. Diabetes gestasional (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang sebelumnya tidak menunjukkan gejala diabetes secara jelas) (American Diabetes Association 2021).

C. Gejala Diabetes Melitus

- a. DM tipe 1: gejala umum yang sering dikeluhkan meliputi poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, mudah lelah, iritabilitas, dan gatal-gatal pada kulit (pruritus).
- b. DM tipe 2: gejala yang dirasakan biasanya sangat minim. Diabetes Tipe 2 seringkali berkembang tanpa terdeteksi, dan pengobatan baru dimulai beberapa tahun setelah penyakit berkembang dan komplikasi muncul. Penderita DM Tipe 2 umumnya lebih rentan terhadap infeksi, kesulitan dalam penyembuhan luka, penurunan penglihatan, serta cenderung mengalami hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan

komplikasi pada pembuluh darah dan saraf (KEMENKES 2019).

D. Penyebab Diabetes Melitus

Kekurangan hormon insulin, yang memegang peranan penting dalam pemanfaatan glukosa sebagai sumber energi dan dalam sintesis lemak, menyebabkan glukosa tidak dapat digunakan secara optimal oleh tubuh. Hal ini mengakibatkan penumpukan glukosa dalam darah (hiperglikemia), yang pada akhirnya diekskresikan melalui urin (glikosuria). Proses tersebut meningkatkan volume produksi urin (polyuria), memicu rasa haus berlebihan (polydipsia), disertai penurunan berat badan meskipun asupan makanan cukup, serta menimbulkan rasa lelah yang berkepanjangan (MARULITA 2008).

E. Diagnosis Diabetes Melitus

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa

Pemeriksaan	Sampel Darah	Bukan DM	Belum DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	90-199	≥ 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	< 100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90-99	≥ 100

(Sumber: KEMENKES RI, 2019)

F. Patogenesis Diabetes Melitus

a. DM tipe 1

DM tipe 1 ditandai oleh defisiensi insulin absolut. Hal disebabkan oleh kerusakan pada sel β pankreas, tetapi mekanismenya tidak diketahui. Ciri utamanya yaitu: (1) tahap preklinis yang panjang ditandai oleh kerusakan sel β pankreas; (2) terjadi hiperglikemia 80%-90% dari kerusakan sel β pancreas, (3) transient remission (*the so-called, "honeymoon phase"*); (4) terdapat penyakit komplikasi dan kematian. Faktor-faktor yang memicu proses auto imun (misalnya, susu sapi, atau virus, makanan, atau paparan lingkungan lainnya).

Proses autoimun dimediasi oleh makrofag dan sel limfosit T yang tersebar ke berbagai antigen sel B. Antibodi yang paling umum untuk mendeteksi adanya DM tipe 1 adalah antibodi sel islet. Pengukuran antibodi lainnya yang lebih mudah adalah antibodi insulin dan antibodi insulin glutamat. Lebih dari 90% pada orang yang baru terdiagnosis DM tipe 1 ini memiliki satu atau lebih antibodi ini (Inten Novita Sari 2015).

b. DM tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari

yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa.

DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. Beberapa dekade terakhir, terbukti bahwa adanya hubungan antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis DM tipe 2, yang dianggap sebagai kelainan imun (immune disorder). Kelainan metabolik lain yang berkaitan dengan inflamasi juga banyak terjadi pada DM tipe 2.

G. Pengobatan Diabetes Melitus

Pengelolaan diabetes melitus diawali dengan penerapan pola hidup sehat, yang mencakup terapi nutrisi medis serta peningkatan aktivitas fisik untuk membantu mengendalikan kadar glukosa darah. Langkah ini dapat diikuti dengan intervensi farmakologis menggunakan obat antihiperglikemia, baik dalam bentuk sediaan oral maupun injeksi. Terapi oral dapat diberikan sebagai monoterapi atau dikombinasikan untuk mencapai control glikemik yang optimal. Pada kondisi darurat

dengan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidoosis, stress fisiologis yang signifikan, penurunan berat badan yang drastis, atau ditemukannya ketonuria, pasien memerlukan rujukan segera ke fasilitas pelayanan kesehatan sekunder atau tersier untuk mendapatkan penanganan intensif (PERKENI 2021).

Penatalaksanaan diabetes dapat dilakukan dengan pendekatan tanpa obat (non farmakoterapi) dan pendekatan dengan obat (farmakoterapi). Langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan non farmakoterapi berupa pengaturan makan dan latihan jasmani. Apabila dengan langkah pertama ini tujuan penatalaksanaan belum tercapai, dapat dikombinasikan dengan pemberian farmakoterapi berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya (KEMENKES RI 2019).

a. Terapi Obat Hiperglikemik Oral

1) Golongan Sulfonilurea

Kerja utama sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin sehingga efektif hanya jika masih ada aktivitas sel beta pankreas; pada pemberian jangka lama sulfonilurea juga memiliki kerja di luar pankreas. Semua golongan sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia, tetapi hal ini tidak biasa terjadi dan biasanya menandakan kelebihan dosis. Hipoglikemia akibat sulfonilurea dapat menetap berjam-jam dan pasien harus

dirawat di rumah sakit. Contoh obat golongan ini yaitu Glibenklamid dan Glipizid (KEMENKES RI 2019).

2) Golongan Meglitinid

Nateglinid dan Repaglinid termasuk golongan obat yang bekerja dengan merangsang pancreas melepaskan insulin. Karakteristik kedua obat ini adalah onset kerja yang cepat dengan durasi kerja singkat, sehingga pemberiannya dilakukan mendekati waktu makan untuk mengontrol lonjakan glukosa postprandial. Repaglinid dapat diberikan sebagai monoterapi pada pasien yang tidak mengalami kelebihan berat badan atau pada mereka yang memiliki kontraindikasi maupun intoleransi terhadap metformin. Selain itu, repaglinid juga dapat digunakan secara kombinasi dengan metformin untuk meningkatkan kontrol glikemik. Sebaliknya, nateglinid hanya disetujui penggunaannya apabila diberikan bersama metformin (KEMENKES RI 2019).

3) Golongan Biguanid

Metformin memiliki mekanisme kerja utama berupa penghambatan glukoneogenesis di hati dan peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer, sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah. Efektivitas obat ini bergantung pada keberadaan insulin endogen, sehingga hanya bermanfaat pada pasien yang masih memiliki fungsi Sebagian

sel islet pancreas. Dalam praktis klinis, metformin direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk penderita DM tipe 2, terutama pada pasien dengan kelebihan berat badan yang gagal mencapai kendali glikemik melalui modifikasi diet ketat. Selain itu, metformin juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan berat badan normal sesuai indikasi, serta diberikan pada penderita yang tidak mencapai control glukosa memadai dengan terapi sulfonilurea. (KEMENKES RI 2019).

4) Golongan Tiazolidindion

Tiazolidindion merupakan obat yang bekerja menurunkan resistensi insulin di jaringan perifer, sehingga meningkatkan pemanfaatan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah. Terapi ini dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan metformin, maupun dengan sulfonilurea apabila metformin tidak sesuai. Kombinasi tiazolidindion dan metformin umumnya memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan kombinasi dengan sulfonilurea, khususnya pada pasien dengan berat badan berlebih. Respons yang tidak memadai terhadap kombinasi metformin dan sulfonilurea menandakan adanya kegagalan sekresi insulin, sehingga pemberian pioglitazon tidak memberikan keuntungan dan terapi insulin sebaiknya tidak ditunda (KEMENKES RI 2019).

5) Golongan Penghambat α -glukosidase

Akarbosa adalah inhibitor alfa-glukosidase yang memperlambat penyerapan karbohidrat dan sukrosa di usus, sehingga menurunkan kadar glukosa darah, khususnya hiperglikemia postprandial. Obat ini dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau tambahan bila metformin atau sulfonilurea kurang efektif. Efek samping utama berupa flatulensi biasanya berkurang seiring waktu. Konsumsi dilakukan bersama suapan pertama makanan atau segera sebelum makan (KEMENKES RI 2019).

6) Golongan Inhibitor Dipeptidyl Peptidase - 4 (DPP-IV)

a) Sitagliptin

Digunakan sebagai monoterapi pada pasien DM tipe 2 yang menjalani program diet dan olahraga. Obat ini juga dapat diberikan bersama metformin atau agonis PPAR-gamma (seperti tiazolidindion) apabila monoterapi dengan diet dan olahraga tidak mencapai control glikemik yang memadai. Selain itu, kombinasi sitagliptin dengan metformin dan sulfonilurea dapat dipertimbangkan bila pengendalian glikemik tetap tidak tercapai dengan monoterapi.

b) Vildagliptin

Digunakan sebagai terapi pendamping diet dan latihan fisik untuk membantu meningkatkan kontrol glukosa darah pada

penderita DM tipe 2, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan metformin, sulfonilurea, atau tiazolidindion, apabila pengendalian glikemik tidak tercapai hanya dengan diet, latihan fisik, dan monoterapi (KEMENKES RI 2019).

7) Golongan Penghambat Sodium-Glucose Lo-transporter-2 (SGLT-2)

a) Dapagliflozin

Terapi kombinasi pada DM tipe 2 yang tidak teratasi dengan diet dan olahraga. Peringatan: DM tipe 1 atau terapi diabetik ketoasidosis, kerusakan hati, gagal ginjal sedang hingga berat ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ atau $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), pasien dengan risiko depleksi volume, hipotensi dan/atau ketidakseimbangan elektrolit: dapagliflozin meningkatkan diuresis yang berkaitan dengan penurunan tekanan darah. Terapi pielonefritis atau urosepsis: penghentian penggunaan sementara, lansia ≥ 75 tahun, meningkatkan hematokrit dan menghasilkan positif pada tes glukosa urin, kehamilan dan menyusui, anak < 18 tahun.

Tabel 2. Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-,9%

(Sumber: PERKENI 2021)

b. Obat antihiperglikemia suntik

Insulin merupakan obat antihiperglikemia suntik yang digunakan pada pengobatan DM. berdasarkan lama kerja, insulin dibagi dalam 6 jenis:

- 1) Insulin kerja cepat (rapid-acting insulin): Lispo, Aspart, Glulisin, Faster aspart.
- 2) Insulin kerja pendek (short-acting insulin): Humulin dan Actrapid

- 3) Insulin kerja menengah (intermediate-acting insulin): Humulin, Insulatard, Insuman Basal.
- 4) Insulin kerja panjang (long-acting insulin): Glargine dan Detemir
- 5) Insulin kerja ultra panjang (ultra long-acting insulin): Degludec dan Glargine U300 (PERKENI 2021)

H. Geriatri

Geriatri adalah cabang ilmu kedokteran yang berkenaan dengan diagnosis dan pengobatan atau hanya pengobatan kondisi dan gangguan yang terjadi pada lanjut usia. Menurut WHO, populasi lansia di dunia diperkirakan meningkat menjadi 2 milyar pada tahun 2050. Hal serupa juga terjadi di Indonesia di mana sebanyak 9,92% penduduk Indonesia merupakan kelompok berusia lanjut. Peningkatan populasi lansia ini dapat disebabkan oleh meningkatnya angka harapan hidup penduduk akibat adanya kemajuan dalam bidang kesehatan, perbaikan sanitasi, perbaikan gizi pada lansia, dan peningkatan di bidang sosio-ekonomi.

Pasien geriatri merupakan individu lanjut usia dengan berbagai penyakit dan/atau gangguan akibat penurunan fungsi organ, psikologis, sosial, ekonomi, serta lingkungan, yang memerlukan pelayanan kesehatan terpadu melalui pendekatan multidisiplin secara interdisipliner (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia 2019). Hal ini dikenal dengan istilah polifarmasi. Polifarmasi merupakan persepsian lima atau lebih obat secara bersamaan dan cenderung merugikan pasien

apabila tidak digunakan secara tepat antara lain dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan biaya kesehatan (baik biaya langsung maupun biaya tidak langsung). Selain itu, masalah pengobatan seperti reaksi obat merugikan, interaksi obat, dan efek samping obat juga dapat terjadi pada lansia yang menerima peresepan polifarmasi. Polifarmasi dapat terjadi pada semua kelompok usia di mana diketahui kelompok usia 60-69 tahun dan 70-90 tahun mengalami polifarmasi masing-masing sebesar 7,25% dan 8,6%. Berdasarkan beberapa studi, lansia umumnya menerima obat tiga kali lebih banyak dibandingkan dengan orang dewasa. Oleh karena itu, kelompok usia ini berpotensi penggunaan obat yang tidak tepat dan beresiko 2-3 kali lebih tinggi mengalami reaksi obat merugikan (ROM). Pemantauan efek obat terutama reaksi obat merugikan dan interaksi obat penting dilakukan pada lansia yang menerima peresepan polifarmasi. Salah satu studi menunjukkan bahwa 51,8% pasien geriatri menerima rata-rata 3-4 jenis obat sehingga meningkatkan resiko terjadinya ROM dan interaksi obat (Khairunnisa and Ananda 2023).

Tabel 3. Pengelompokan Usia Berdasarkan World Health Organization

Kelompok Usia	Rentang Usia
Bayi baru lahir	0-28 hari
Bayi	29 hari-11 bulan
Balita	1-4 tahun
Anak-anak	5-9 tahun
Remaja	10-19 tahun
Dewasa muda	20-24 tahun
Dewasa	25-59 tahun
Lansia	60 tahun ke atas

I. Penyakit Penyerta pada Pasien Diabetes Melitus

Proses penuaan pada lansia dengan diabetes melitus (DM) tipe 2 menyebabkan penurunan fungsi organ, imunitas dan kualitas hidup sehingga meningkatkan risiko terjadinya komorbiditas. Lansia dengan DM tipe 2 lebih rentan mengalami penyakit kardiovaskular, gangguan ginjal, infeksi, kelainan metabolisme, dan gangguan psikis dibandingkan lansia tanpa DM. Penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang menemukan bahwa pasien DM tipe 2 lanjut usia memiliki rata-rata enam penyakit penyerta. Jenis penyakit penyerta terbanyak adalah gangguan jantung dan pembuluh darah, terutama hipertensi, diikuti penyakit infeksi seperti pneumonia, sepsis, infeksi saluran kemih, gangguan ginjal dan sistem urinarius, gangguan elektrolit, gangguan metabolisme, penyakit neurologi, kelainan saluran pencernaan dan hati, penyakit paru serta gangguan psikis. (Aulia, Decroli, and Nurhayati 2024).

Secara patofisiologis, hiperglikemia kronis menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah, mempercepat proses aterosklerosis, menurunkan elastisitas arteri, dan mengganggu perfusi jaringan. Kondisi ini berkontribusi pada terjadinya hipertensi, penyakit jantung koroner dan stroke. Selain itu, kadar glukosa darah yang tinggi juga mengubah fungsi sistem imun sehingga tubuh lebih rentan terhadap infeksi bakteri, virus dan jamur (Hine et al., 2017). Pada perempuan, penurunan kadar estrogen pascamenopause mengurangi kadar *high-*

density lipoprotein (HDL) pelindung jantung, yang dapat menjelaskan tingginya prevalensi hipertensi dan penyakit kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 perempuan.