

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Gambaran Umum Rumah Sakit RSPAD Gatot Soebroto

Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto bertempat di Jl. Dr. Abdul Rachman Saleh No.24 RT.6/RW.1, Senen, Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta. Pada Oktober 1936, Pemerintah Belanda mendirikan rumah sakit ini untuk pengobatan. Selain untuk pengobatan, juga berperan dalam mewujudkan pendidikan di Indonesia yaitu rumah sakit ini menjadi dasar berdirinya STOVIA. Rumah sakit ini kembali ke Jawatan Kesehatan KNIL setelah Jepang menyerah tanpa syarat kepada sekutu. Setelah pengakuan kedaulatan RI, rumah sakit ini diserahkan kepada TNI AD dan berganti nama menjadi Rumah Sakit Tentara Pusat (RSTP) yang sekarang dikenal dengan RSPAD Gatot Soebroto (RSPAD, 2019).

RSPAD Gatot Soebroto, rumah sakit tipe A dengan akreditasi paripurna adalah rumah sakit rujukan TNI yang memberikan pelayanan kesehatan serta ditujukan untuk prajurit TNI AD, pegawai negeri sipil serta masyarakat umum yang menangani kasus-kasus yang bervariasi pada tingkat *advance* (RSPAD, 2022).

2.1.2 Diabetes Melitus

2.1.2.1 Definisi Diabetes Melitus

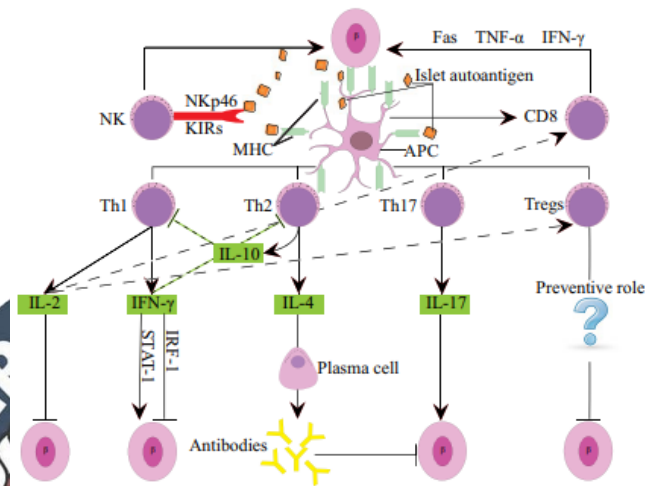
Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah yang tidak biasa. DM memiliki beberapa tipe, diantaranya diabetes melitus tipe 1 (DMT1), tipe 2 (DMT2), diabetes gestasional, diabetes neonatal dan penyebab sekunder lainnya akibat gangguan sistem endokrin, konsumsi steroid, dll. Secara umum, penyebab terjadinya diabetes yaitu sekresi insulin yang tidak sempurna (DMT1) dan /atau kerja insulin (DMT2). Patogenesis untuk DMT1 atau DMT2 berbeda sehingga berbeda pula dalam etiologi, persentase, dan manajemen terapinya (Sapra dan Bhandari, 2023).

2.1.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) adalah kondisi dimana glukosa darah meningkat karena pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup akibat kerusakan autoimun pada sel β pankreas. Dari total kasus diabetes, 5% - 10% nya merupakan diabetes tipe 1 (Mobasseri et al., 2020). Defisiensi insulin total dalam DMT1 adalah hasil dari kerusakan autoimun pada sel β pankreas (Yau et al., 2021). Diabetes ini ditandai dengan kerusakan sel β yang dimediasi oleh sel T. Kerusakan sel β yang berkepanjangan mengakibatkan hilangnya produksi insulin. Faktor genetik berperan atas sebagian besar kerentanan genetik yaitu gangguan poligenik pada lokus dalam antigen leukosit manusia (HLA). Selain itu, faktor non-genetik, sebagian besar berasal dari lingkungan, berperan dalam patogenesis penyakit ini yang menyebabkan serangan sistem kekebalan tubuh yang diatur oleh sel T terhadap sel β pankreas. Perkembangan DMT1 melibatkan sel T CD4+ dan CD8+. Sel T CD4+ reaktif terhadap adanya insulin kemudian berdiferensiasi menjadi sel efektor melalui keterlibatan antigen sel β pada APC sedangkan sel CD8+ sebagai penghancur sel β . Sel T CD8+ secara langsung menghancurkan sel β melalui dua cara yaitu dengan kontak antar sel melalui proses sitotoksik atau dengan melepaskan zat-zat seperti sitokin yang memicu peradangan, granzim B atau perforin yang menyebabkan apoptosis. Selain itu, berbagai sel imun lain seperti sel B, sel NK, sel T pembunuh alami dan makrofag, juga terlibat dalam perkembangan DMT1. Autoantibodi ini menargetkan insulin, asam glutamat dekarboksilase 65 (GAD 65), antigen islet (IA-2), dan zink transporter 8 (ZnT8), telah terbukti menjadi penanda

autoimunitas yang muncul sebelum timbulnya gejala klinis DMT1 (Desai et al., 2020).



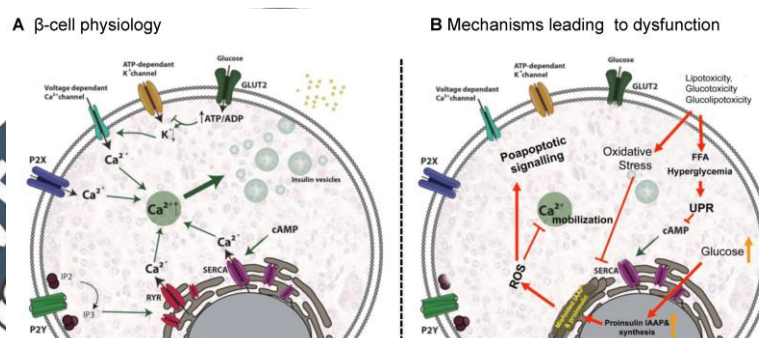
Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 1 Sumber (Desai et al., 2020)

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Salah satu masalah metabolik umum di dunia adalah diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Penyakit ini disebabkan oleh dua faktor utama yaitu masalah dalam sekresi insulin oleh sel-sel pankreas dan ketidakmampuan jaringan yang peka terhadap insulin untuk memberikan respons yang tepat terhadap hormon tersebut (Roden & Shulman, 2019). Gangguan sensitivitas insulin pada jaringan tepi seperti otot, jaringan lemak, dan hati serta kegagalan sel pankreas yang memburuk adalah tanda diabetes tipe ini. Pada usia muda, penurunan fungsi sel β pankreas terjadi secara progresif mencapai 20-30% dibandingkan dengan penurunan 7-11% per tahun pada orang dewasa (Yau et al., 2021).

Dua komponen utama yang menyebabkan penyakit ini meliputi disfungsi sel β di pankreas dan gangguan sensitivitas insulin. Ketika terjadi disfungsi sel β , produksi insulin menurun, yang berarti tubuh tidak dapat mempertahankan kadar glukosa

di bawah batas fisiologis. Namun, resistensi insulin meningkatkan produksi glukosa hati dan mengurangi penyerapan glukosa di hati, otot serta jaringan lemak. Jika kedua mekanisme ini terjadi bersamaan, hiperglikemia menjadi lebih parah dan mempercepat perkembangan diabetes tipe 2 (Galicia-Garcia et al., 2020).



Gambar 2.2 Jalur pensinyalan yang terlibat dalam sekresi insulin dalam keadaan fisiologis (A); Mekanisme yang menyebabkan disfungsi (B) Sumber (Galicia-Garcia et al., 2020).

Kematian sel β biasanya dikaitkan dengan disfungsi sel β . Namun, penelitian terbaru menunjukkan disfungsi sel β pada DMT2 dipengaruhi oleh interaksi-interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan jalur molekuler berbeda yang memengaruhi biologi sel. Sepertinya halnya obesitas, hiperglikemia dan hiperlipidemia sering muncul yang menyebabkan resistensi insulin dan peradangan kronis. Sel β rentan terhadap berbagai tekanan toksik seperti inflamasi, stres inflamasi, stres retikulum, serta stres metabolik/oksidatif dan amiloid (Christensen & Gannon, 2019).

Jalur pensinyalan yang terlibat dalam sekresi insulin dalam sel dalam kondisi fisiologis (A) dan mekanisme yang menyebabkan disfungsi (B). (A) Respon terhadap konsentrasi glukosa tinggi menyebabkan sebagian besar pelepasan insulin; glukosa diinternalisasi terutama melalui transporter GLUT2,

sementara katabolisme glukosa meningkatkan rasio ATP/ADP. Akibatnya, saluran kalium yang bergantung pada ATP ditutup, yang menyebabkan depolarisasi membran dan pembukaan saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan, memungkinkan Ca^{2+} masuk, yang menyebabkan eksositosis insulin. Saluran Ca^{2+} lainnya seperti P2X, P2Y, SERCA, dan RYR juga membantu mobilisasi Ca^{2+} dan sekresi insulin. (B) Hiperglikemia dan hiperlipidemia meningkatkan stres oksidatif, yang menghasilkan ROS dan menghentikan mobilisasi Ca^{2+} serta mengaktifkan sinyal proapoptosis. Selain itu, kelebihan FFA dan hiperglikemia mengaktifkan jalur respon protein tak terlipat (UPR) untuk apoptosis. Biosintesis proinsulin dan IAAP meningkat dengan kadar glukosa tinggi yang berkelanjutan, yang menghasilkan ROS (Desai et al., 2020).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional merupakan hiperglikemia yang ditemukan atau terjadi selama periode gestasi. Identifikasi diabetes ini diperlukan dengan berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa perempuan yang didiagnosis dengan diabetes gestasional memiliki kemungkinan besar untuk mengembangkan diabetes tipe 2 di kemudian hari (Quintanilla Rodriguez et al., 2024). Penting untuk melakukan deteksi klinis karena pengobatan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas perinatal. Sebuah studi epidemiologi multinasional berskala besar (~25.000 wanita hamil) menunjukkan dengan peningkatan glikemia ibu pada minggu ke 24-28 meningkatkan risiko *outcome* ibu dan neonatal yang merugikan (Sultana, 2024).

d. Diabetes Melitus Khusus

Diabetes monogenik yang mengganggu sekresi insulin sel β disebut *Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)*. Diabetes ini menunjukkan pewarisan dominan autosomal serta

penderita umumnya memiliki mutasi heterozigot. Gen MODY menyebabkan gangguan penginderaan insulin, metabolisme glukosa dalam sel β atau aktivasi saluran kalium yang bergantung pada adenosin trifosfat (ATP). Gen-gen yang bermutasi berbeda bergantung pada usia timbulnya penyakit, respons terhadap pengobatan dan manifestasi ekstra-pankreas. Gen yang paling umum diantaranya:

- 1) Gen faktor nuklir hepatosit 1 alfa (HNF1A) menyumbang 30%-60% dari MODY.
- 2) Gen faktor nuklir hepatosit 4 alfa (HNF4A) menyumbang 5% dari MODY.
- 3) Gen pada glukokinase (GCK) menyumbang 30%-60% dari MODY.
- 4) Gen faktor nuklir hepatosit 1 β (HNF1B) menyumbang kurang dari 5% dari MODY (Hoffman et al., 2024).

Selain mutasi gen, pankreatitis kronis juga dapat menyebabkan perubahan inflamasi/fibrotik umum pada pankreas yang dapat menyebabkan insufisiensi pankreas, menyebabkan peradangan, penyumbatan dan dapat menyebabkan defisiensi insulin. Kelebihan hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon, dan epinefrin dapat memperburuk atau bahkan menyebabkan diabetes karena mekanisme kerja hormon ini meningkatkan produksi gula hati dan menginduksi gangguan sensitivitas insulin di jaringan perifer (Solis-Herrera et al., 2018).

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus. Sumber: (ADA, 2019)

Klasifikasi	Keterangan
Diabetes melitus tipe 1	a. Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut b. Autoimun c. Idiopatik
Diabetes melitus tipe 2	Disebabkan oleh resistensi insulin dan dapat terjadi gangguan sekresi insulin yang progresif
Diabetes melitus tipe lain	a. Sindroma Diabetes Monogenik, seperti <i>maturity-onset diabetes of the young</i> (MODY). b. Gangguan pada kelenjar eksokrin pankreas misalnya fibrosis kistik, pankreatitis, dan lain-lain. c. Endokrinopati d. Diabetes karena obat atau zat kimia misalnya glukokortikoid, obat antiretroviral (ARV) untuk pasien AIDS, pascatransplantasi organ e. Sebab imunologi yang jarang Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	Diabetes melitus yang didiagnosis pada saat trimester kedua atau ketiga kehamilan, dan tidak diketahui sebelum hamil.

2.1.2.3 Etiologi Diabetes Melitus

Etiologi diabetes melitus bersifat multifaktorial melibatkan faktor genetik dan lingkungan. Faktor lain yang berkontribusi diantaranya gangguan sekresi atau aksi insulin, disfungsi metabolisme, kerusakan sel β pankreas akibat penyakit eksokrin pankreas dan pengaruh hormon antagonis insulin yang mengganggu toleransi glukosa. Pada kondisi hiperglikemia, glukosa akan diekskresikan melalui urin. Hal ini menyebabkan glukosuria. Ketika glukosuria terjadi, menyebabkan eliminasi zat sisa dan elektrolit dalam jumlah tinggi, yang selanjutnya meningkatkan pengeluaran urin karena osmotik. Akibatnya, terjadi peningkatan frekuensi berkemih (poliuria) dan rasa haus yang berlebihan (polidipsia). Insufisiensi insulin menyebabkan gangguan metabolisme makronutrien diantaranya penurunan sintesis protein dan peningkatan degradasi protein yang berujung pada penurunan massa tubuh. Kondisi resistensi insulin mengharuskan sel β pankreas untuk meningkatkan output insulin demi mempertahankan keseimbangan metabolisme glukosa. Ketika sekresi insulin berlebihan, terjadi kondisi intoleransi glukosa, di mana kadar glukosa tetap berada pada rentang normal atau hanya meningkat sedikit. Sebaliknya, ketika sel β pankreas tidak mampu mengompensasi peningkatan kebutuhan insulin, glukosa darah terus bertambah yang berakhir pada diabetes melitus tipe 2 (Lestari, 2021).

2.1.2.4 Gejala Diabetes Melitus

Gejala diabetes melitus diantaranya:

a. Poliuri

Pada kondisi kadar glukosa darah yang melampaui nilai ambang ginjal (>180 mg/dl), glukosa diekskresikan ke dalam urin. Pengurangan osmolalitas urin menyebabkan penarikan air dalam jumlah besar ke dalam urin, yang berakibat pada produksi urin bervolume besar dan meningkatkan frekuensi buang air kecil. Produksi urin harian pada penderita diabetes meningkat lima kali lipat dibandingkan dengan tingkat normal.

Akibat kehilangan cairan melalui urin, tubuh mengalami dehidrasi sehingga memicu haus yang berlebihan (polidipsia) (Lestari, 2021).

b. Polifagi

Penurunan fungsi insulin menghambat penyerapan gula oleh sel-sel tubuh. Akibatnya, jumlah energi yang dihasilkan berkurang, yang menyebabkan lemas, sehingga otak salah mengartikan kondisi ini sebagai kurangnya asupan makanan dan muncul rasa lapar (Lestari, 2021).

c. Berat badan menurun

Ketika terjadi defisiensi insulin, metabolisme tubuh akan mengonversi lemak dan protein untuk energi. Individu dengan kontrol glikemik yang buruk mampu kehilangan 500 gram glukosa melalui urin dalam satu hari, yang setara dengan kehilangan 2000 kalori setiap hari. Selain itu, gatal-gatal, kaki kesemutan dan luka yang sulit sembuh serta rasa gatal di area selangkangan (pruritus vulva) pada perempuan dan rasa nyeri di ujung penis (balanitis) pada pria merupakan gejala tambahan yang sering muncul (Lestari, 2021).

2.1.2.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus menunjukkan hiperglikemia jangka panjang melalui pengukuran glukosa darah saat puasa, uji toleransi glukosa oral (OGTT), atau pemeriksaan kadar hemoglobin glikosilat (HbA1c). Diagnosis klinis tidak hanya pada status penyakit, tetapi juga mencakup evaluasi etiologi, keberadaan komplikasi, dan derajat gangguan metabolisme glukosa. Penegakan diagnosis klinis dipertimbangkan ketika muncul gejala karakteristik diabetes seperti poliuria, polidipsia, polifagia, serta berkurangnya massa tubuh tanpa penyebab yang dapat diidentifikasi (Genuth SM, 2021).

Berdasarkan panduan *American Diabetes Association*, diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan melalui beberapa kriteria berikut:

- a. FPG (Glukosa Darah Puasa) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Glukosa darah puasa adalah tingkat glukosa yang diukur setelah seseorang tidak mengonsumsi kalori selama setidaknya delapan jam.
- b. PG (Glukosa Darah 2 Jam) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) selama tes toleransi glukosa oral (OGTT).
- c. A1C (Hemoglobin A1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).
- d. Pada pasien dengan gejala hiperglikemia akut atau kronis, diagnosis ditegakkan dengan glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

2.1.2.6 Komplikasi Diabetes Melitus

Kontrol glikemik yang buruk pada diabetes berpotensi menyebabkan komplikasi jangka pendek dan jangka panjang, beberapa diantaranya:

a. Hipoglikemia

Kondisi hipoglikemia terjadi ketika konsentrasi glukosa darah berada di bawah nilai normal (<50 mg/dl). Kondisi ini dapat mengakibatkan insufisiensi energi pada jaringan yang mengganggu fungsi otak dan bahkan dapat menyebabkan kerusakan.

b. Hiperglikemia

Hiperglikemia ditandai oleh gejala poliuria (peningkatan frekuensi berkemih), polidipsia (rasa haus yang berlebihan), polifagia (peningkatan selera makan), kelelahan yang parah/*fatigue* dan penurunan ketajaman penglihatan. *Diabetic Ketoacidosis* (DKA) dan *Hyperosmolar Hyperglycaemic State* (HHS), dua kondisi metabolik berbahaya yang dapat menyebabkan kematian, dapat muncul sebagai hasil dari hiperglikemia.

c. Komplikasi Makrovaskular

Penderita diabetes tipe 2 sering mengalami komplikasi karena penderita DMT2 biasanya memiliki faktor risiko tambahan seperti hipertensi, dislipidemia dan obesitas. Komplikasi makrovaskular dapat berupa penyakit jantung koroner, disfungsi vaskular cerebral, penyakit pembuluh darah tepi.

d. Komplikasi Mikrovaskular

Hipoglikemia berulang dengan peningkatan pembentukan protein terglykasi seperti HbA1c dapat merusak dinding pembuluh darah kecil dan menyebabkan penyumbatan yang dapat menimbulkan sejumlah komplikasi mikrovaskular mencakup retinopati (gangguan pada retina), nefropati (disfungsi ginjal), dan neuropati (kerusakan saraf). Umumnya komplikasi mikrovaskular lebih sering terjadi pada individu yang terkena diabetes tipe 1 (PERKENI, 2021).

2.1.3 Manajemen Terapi

2.1.3.1 Terapi Non Farmakologi

Strategi dengan melibatkan intervensi gaya hidup seperti latihan fisik dan perubahan pola makan pada tahap awal diabetes tipe 2 dapat mencapai kontrol glikemik yang baik. Aktivitas fisik dan perubahan pola makan menjadi satu-satunya intervensi yang diperlukan pada tahap awal diabetes melitus untuk mencapai kontrol glikemik yang baik. Namun, seiring perkembangan kondisi diabetes melitus yang lebih serius, intervensi farmakologis yang dikombinasikan dengan perubahan gaya hidup diperlukan untuk mempertahankan kontrol hiperglikemia dan faktor risiko lainnya. Temuan dari *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan persentase di bawah 20% pada pasien yang baru didiagnosis berhasil mencapai target glukosa darah dalam waktu 3 bulan dan kurang dari 10% yang dapat mencapai pengendalian jangka panjang (Colberg et al., 2016).

Kelebihan berat badan dikaitkan dengan aktivitas yang kurang dan asupan nutrisi berlebih sehingga menyebabkan akumulasi lemak, terutama di daerah perut dan jaringan *visceral*. Asam lemak bebas yang diproduksi oleh jaringan adiposa *visceral* mengurangi sensitivitas insulin dan merusak fungsi sel β (lipotoksisitas), yang berujung pada perkembangan DMT2. Meskipun terdapat beberapa intervensi farmakologis sebagai terapi pengobatan DMT2, sebagai penyakit yang erat kaitannya dengan gaya hidup tak sehat, pendekatan utama untuk pengelolaan diabetes yang efektif adalah dengan intervensi gaya hidup atau tindakan farmakologis lainnya seperti operasi bariatrik (Raveendran et al., 2018).

Untuk memaksimalkan pengendalian kadar glukosa pada pasien dengan diabetes tipe 2, intervensi nutrisi berupa membatasi asupan energi dalam diet dapat membantu mengelola diabetes. Studi terbaru menunjukkan bahwa diet tinggi berhubungan dengan pengurangan signifikan dalam risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular, kanker, dan DMT2 masing-masing sebesar 22%, 15% dan 22% (Schwingshackl et al., 2018). *American Diabetes Association* mengeluarkan istilah Terapi Nutrisi/*Medical Nutrition Therapy* (MNT) yang menggambarkan asupan makanan yang optimal dengan terapi diabetes guna mencapai hasil yang positif. MNT dapat diimplementasikan sebagai pencegahan primer, sekunder atau tersier pada diabetes tipe 2 (DMT2) (Ojo & Brooke, 2014).

Pencegahan primer berupa perubahan pola makan pada individu yang berisiko tinggi (pra-diabetes atau obesitas) untuk menunda atau mencegah perkembangan DMT2. Pencegahan sekunder berupa modifikasi pola makan yang akhirnya mengurangi risiko komplikasi pada pasien DMT2 dan pencegahan tersier berupa upaya untuk mengelola komplikasi terkait diabetes seperti penyakit kardiovaskular atau ginjal pada pasien DMT2 dengan tujuan memperbaiki kondisi penyakit penyerta (Raveendran et al., 2018). Hal ini dapat dilakukan dengan diet dengan indeks glikemik (GI) rendah untuk mengurangi kenaikan glukosa darah setelah makan dan meningkatkan kontrol glikemik. Penggunaan pemanis buatan, diet rendah,

asupan serat makanan, diet hipokalori dan rendah karbohidrat dapat membantu dalam pengelolaan berat badan dan kontrol metabolisme pada pasien DMT2.

Aktivitas fisik didefinisikan sebagai pengeluaran energi di atas normal akibat gerakan tubuh. Aktivitas fisik meningkatkan profil lipid yang buruk dengan mengurangi kolesterol total dan kolesterol LDL, serta meningkatkan kolesterol HDL sehingga selain berperan dalam penurunan berat badan dan tekanan darah, aktivitas fisik juga berperan dalam mengurangi risiko kejadian kardiovaskular yang merupakan penyakit penyerta DMT2 (Reiner et al., 2013). Durasi olahraga yang lama membuat cadangan glikogen otot semakin menipis dan asam lemak bebas hasil pemecahan trigliserida mulai dimanfaatkan sebagai sumber bagi otot. Seseorang harus berolahraga setidaknya 150 menit setiap minggu, dibagi menjadi setidaknya 3 hari setiap minggu (Raveendran et al., 2018).

Perubahan berat badan yang signifikan setelah operasi bariatrik merupakan salah satu faktor terpenting dalam mencapai remisi diabetes. Pengurangan asupan kalori pascaoperasi berkontribusi dalam perbaikan glikemik jangka pendek dengan penurunan berat badan jangka panjang. Perubahan signifikan pada sekresi ghrelin, hormon usus yang merangsang rasa lapar, menurun setelah operasi bariatrik sehingga menekan sinyal lapar. Perubahan ini berdampak positif pada keseimbangan energi, sensitivitas insulin, fungsi sel β , yang berkontribusi pada remisi diabetes tipe 2 (DMT2) serta membantu penurunan berat badan pada pasien (Raveendran et al., 2018). Setelah menjalani operasi bariatrik, remisi diabetes berkelanjutan tercatat pada 30-63% pasien DMT2 dengan periode tindak lanjut rata-rata antara 1 hingga 5 tahun (Sjöholm et al., 2015).

Untuk menjaga metabolisme tetap normal dan pengaturan hormon dalam tubuh, tidur yang cukup sangat penting. Tidur yang tidak cukup menyebabkan penggunaan glukosa oleh otak menurun, terjadi gangguan regulasi hormon sehingga kadar hormon pertumbuhan dan kortisol meningkat yang berperan dalam perkembangan DMT2. Selain itu, terjadi

penambahan berat badan melalui aktivitas berlebih pada sistem orexin, kebiasaan makan berlebih dan pembakaran energi yang berkurang. *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) dikaitkan dengan peningkatan resistensi insulin dan perkembangan DMT2. Prevalensi OSA pada diabetes tipe 2 (DMT2) berkisar antara 58% hingga 86% sedangkan prevalensi DMT2 pada OSA berkisar antara 15% hingga 30% (Raveendran et al., 2018).

2.1.3.2 Terapi Farmakologi

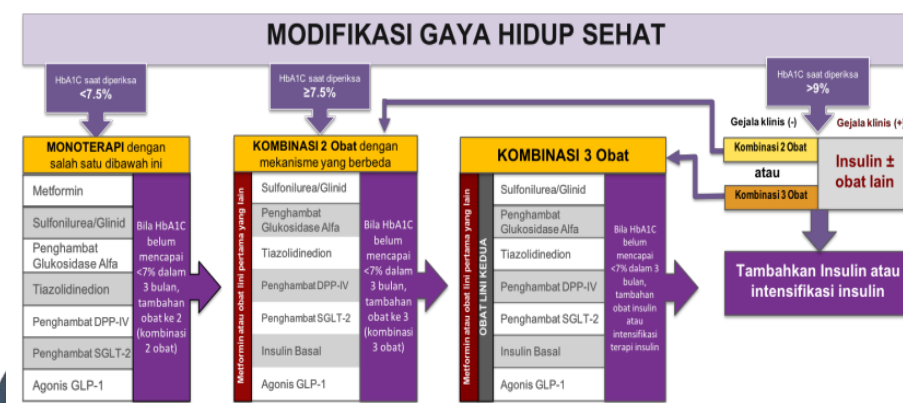
Fokus pengobatan DMT2 yaitu penurunan kadar glukosa darah. Seiring berjalannya waktu, pendekatan ini telah berubah dengan menekankan upaya untuk mengatasi defek patofisiologis yang mendasari DMT2 serta mengurangi risiko komplikasi kardiorespirasi dengan menggunakan kombinasi agen yang menargetkan berbagai defek patofisiologis tersebut (Demarsilis et al., 2022).

a. Algoritma Terapi

Pasien DMT2 dengan nilai HbA1c $< 7,5\%$, maka terapi lini pertama adalah perbaikan gaya hidup dan monoterapi antidiabetik oral. Pada kondisi HbA1c $\geq 7,5\%$ atau pasien tidak mencapai sasaran HbA1c $< 7\%$ dengan monoterapi selama 3 bulan, maka diperlukan eskalasi terapi dengan mengombinasikan metformin dan agen oral antihyperglykemik lain yang berbeda mekanisme aksinya. Pasien dengan respons intoleransi terhadap metformin, terapi awal beralih ke penggunaan agen oral antihyperglykemik tambahan yang dikombinasikan dengan agen oral antihyperglykemik lainnya yang memiliki cara kerja yang berbeda. Apabila sasaran HbA1c $< 7\%$ tidak tercapai setelah 3 bulan dengan kombinasi dua agen terapeutik, maka terapi ditambahkan 1 obat.

Jika HbA1c lebih dari 9% tanpa tanda-tanda dekomposisi metabolik, terapi ditingkatkan dengan kombinasi dua atau tiga agen antihyperglykemik, biasanya metformin (atau agen lini pertama lainnya jika terdapat intoleransi) dan obat lini ke-2. Jika

ada dekompensasi metabolik, diperlukan penggunaan kombinasi insulin bersama agen antihiperglikemik lain. Intensifikasi terapi insulin dapat diberikan ketika dalam waktu 3 bulan HbA1c < 7% (PERKENI, 2021).



Gambar 2.3 Algoritma Terapi Diabetes Melitus Tipe 2. Sumber (PERKENI, 2021).

Daftar obat dalam algoritma pengobatan tidak memberikan urutan baku dalam pemilihan obat. Keputusan terapi berdasarkan pertimbangan faktor risiko setiap pasien serta menerapkan konsep pelayanan yang berpusat pada kebutuhan pasien/patient centered approach. Pertimbangan dalam seleksi agen terapeutik mencakup kondisi komorbid kardiovaskular dan renal, kemampuan regulasi kadar gula darah, kemungkinan hipoglikemia, implikasi terhadap indeks massa tubuh, analisis farmakoekonomi, preferensi individual pasien. Dengan demikian, pemilihan obat dengan pertimbangan masing-masing individu sesuai kebutuhan/kepentingannya (individualisasi) (ADA, 2019).

b. Obat Antihiperglikemik Oral

1) Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidinedion (TZD)

Metformin sebagai terapi lini pertama kasus DMT2 bekerja dengan mekanisme inhibisi glukosa hepatic (glukoneogenesis) dan peningkatan penyerapan glukosa

oleh jaringan perifer. Efek penurunan berat badan yang dimiliki metformin menjadikannya pilihan yang sesuai untuk pasien prediabetes dengan BMI di atas 35 kg/m². Metformin sering digunakan bersama insulin yang bertujuan untuk menghindari peningkatan berat badan yang ditimbulkan oleh efek insulin. Efek samping dari penggunaan metformin yaitu gangguan gastrointestinal dan dapat diatasi dengan bentuk sediaan berupa *extended release*, pemberian dosis rendah pada awal terapi dan diminum setelah makan (PERKENI, 2021).

Agonis Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma) bekerja dengan cara menginduksi peningkatan protein transporter glukosa yang kemudian memfasilitasi peningkatan *glucose uptake* pada jaringan perifer dan akhirnya menurunkan resistensi insulin. Obat-obatan ini dikontraindikasikan untuk pasien yang mengalami *heart failure* kelas III-IV berdasarkan kriteria New York Heart Association (NYHA) karena menyebabkan retensi cairan tubuh dan penambahan berat badan. Contohnya adalah pioglitazone (PERKENI, 2021).

2) Pemacu sekresi insulin (insulin secretagogue)

Reseptor SU, yang terletak di membran sel pankreas dan merupakan subunit dari saluran kalium yang diatur oleh ATP, berhubungan dengan sulfonilurea melalui proses tertentu. Mekanisme kerjanya melibatkan penutupan kanal kalium dan pembukaan kanal kalsium yang memfasilitasi *influx* ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel sehingga sel β pankreas mengalami depolarisasi dan memicu eksositosis insulin yang pada akhirnya sekresi insulin oleh sel β pankreas meningkat. Efek samping berupa hipoglikemia dan penambahan berat badan. Pasien dengan CKD *stage* III dan penyakit hati kronik

memerlukan penyesuaian dosis karena dapat terjadi risiko hipoglikemia. Contohnya glimepiride dan glibenklamide (PERKENI, 2021).

Glinid mempunyai mekanisme efek akhir yaitu peningkatan sekresi insulin pada fase pertama namun berbeda lokasi reseptor. Kelompok obat ini mencakup repaglinide serta nateglinid. Obat ini dapat menyebabkan hipoglikemia sebagai efek samping. (PERKENI, 2021).

3) Penghambat absorpsi glukosa (inhibitor alfa glukosidase)

Penghambatan enzim alfa glukosidase menyebabkan perlambatan penyerapan karbohidrat di saluran pencernaan sehingga membantu menurunkan kadar glukosa darah setelah makan. Pemberian obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73M}^2$, kerusakan hati yang parah dan sindrom iritasi usus besar. Efek sampingnya berupa timbulnya flatus. Contohnya akarbose dan voglibose (PERKENI, 2021).

4) Penghambat dipeptidil peptidase-4 (dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) inhibitor)

Blokade pada reseptor DPP-4 akan memblokir degradasi *glucagon-like peptide* (GLP-1) kemudian terjadi peningkatan konsentrasi GLP-1 dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) aktif di aliran darah. Hal ini memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin serta mengurangi sekresi glukagon. Golongan obat ini dapat diberikan pada pasien dengan berat badan normal atau berat badan berlebih/*overweight* karena dengan mengonsumsi obat ini, tidak akan terjadi peningkatan berat badan. Obat yang termasuk golongan ini adalah sitagliptin, linagliptin, dan alogliptin (PERKENI, 2021).

5) Penghambat *sodium glucose co-transporter 2* (SLGT-2)

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) merupakan protein pada manusia yang berperan dalam memfasilitasi reabsorpsi glukosa di ginjal. Penurunan kadar glukosa darah dicapai dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal sehingga terjadi peningkatan ekskresi glukosa melalui urin. Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien diabetes dengan gangguan fungsi ginjal dan tidak diperkenankan menggunakan obat ini bila LFG kurang dari 45 ml/menit. Obat ini memiliki efek samping infeksi saluran kencing dan genital. Contoh obat golongan ini adalah dapagliflozin, ipragliflozin, dan canagliflozin (PERKENI, 2021).

c. Golongan Obat Antihiperglikemik Suntik

1) Insulin

Insulin bekerja mengendalikan kadar glukosa darah melalui simulasi pola pelepasan insulin fisiologis normal. Awal mula terjadinya hiperglikemia puasa pasien diabetes tipe 2 disebabkan oleh defisiensi insulin basal. Namun, progresivitas penyakit ini sering kali disertai dengan defisiensi insulin prandial yang mengakibatkan hiperglikemia. Pemberian insulin perlu dipertimbangkan ketika pasien telah mencapai dosis maksimal obat oral antidiabetes namun HbA1c tetap $\geq 7,5\%$ atau saat pemeriksaan awal HbA1c $> 9\%$ (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L) atau jika terdapat manifestasi katabolik seperti penurunan massa tubuh yang signifikan atau nilai HbA1c melebihi 9% (77,4 mmol/mol) atau kadar glukosa darah mencapai ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L) (PERKENI, 2021).

Efek samping utama penggunaan insulin yaitu hipoglikemia. Selain itu, reaksi alergi terhadap insulin atau resistensi insulin bisa muncul. Pengendalian glikemia postprandial dapat dilakukan dengan pemberian insulin *rapid acting* yang diberikan 5-10 menit sebelum konsumsi makanan, atau insulin *short acting* yang diadministrasikan 30 menit sebelum waktu makan. Kombinasi insulin basal dan antidiabetik oral seperti glinid, akarbose atau metformin untuk mencapai kontrol glukosa darah prandial yang optimal (PERKENI, 2021).

2) Agonis reseptor GLP-1

Peningkatan sekresi insulin dapat terjadi ketika pelepasan hormon inkretin yang merupakan hormon peptide yang diproduksi di saluran pencernaan. Dua jenis inkretin utama adalah *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Kedua hormon ini akan bekerja pada reseptor spesifik pada sel β pankreas yang berfungsi meningkatkan biosintesis dan sekresi insulin. Penurunan kadar glukosa darah prandial oleh obat ini melalui beberapa cara diantaranya penurunan massa tubuh, blokade sekresi glukagon, penurunan selera makan serta penundaan pengosongan lambung. Penggunaan GLP-1 RA harus diwaspadai karena berisiko terjadi pankreatitis. Contohnya liraglutide (disuntik satu kali sehari), dulaglutide (disuntik satu kali seminggu) (PERKENI, 2021).

3) Analog amylin

Sel β pankreas memproduksi hormon *amylin islet amyloid polypeptide* (IAPP) dan hormon ini disekresikan bersamaan dengan insulin. Analog amylin berfungsi untuk mengontrol kadar glukosa darah dan memperlambat pengosongan lambung. Contohnya pramlintide asetat yang

diberikan secara subkutan dengan menginduksi penurunan gula darah proprandial dan dengan penurunan glukagon yang menyebabkan penurunan produksi glukosa hati. Efek samping dari golongan ini yaitu penurunan berat badan yang signifikan karena penghambatan pelepasan hormon ghrelin dan mual muntah (Boyle et al., 2022).

4) Kombinasi insulin basal dengan reseptor GLP-1

Penggunaan insulin basal dengan agonis reseptor GLP-1 dapat digunakan dalam regimen terpisah atau sebagai sediaan kombinasi dengan perbandingan dosis konstan/*fixed ratio combination*. Untuk menurunkan HbA1c, insulin basal menurunkan kadar glukosa darah dan reseptor GLP-1 mengurangi glukosa darah postprandial. Selain itu, kombinasi ini mengurangi potensi penambahan berat badan dan risiko hipoglikemia. Sediaan kombinasi tetap insulin dengan agonis reseptor GLP-1 yang telah tersedia contohnya IDegLira (gabungan insulin degludeg dengan liraglutide) dan IGlarLixi (gabungan insulin glargine dan lixisenitide) (PERKENI, 2021).

d. Terapi Kombinasi

Penatalaksanaan DMT2 diawali dengan pemberian dosis rendah kemudian dosis ditingkatkan secara progresif berdasarkan respons glikemik masing-masing individu. Terapi kombinasi (tunggal/terpisah) mensyaratkan penggunaan dua agen farmakologis dengan mekanisme aksi yang berbeda. Ketika target glukosa darah belum tercapai meskipun terapi kombinasi dengan dua obat antidiabetik oral, maka pengobatan dapat ditingkatkan dengan menambahkan satu agen oral tambahan dari kelas yang berbeda atau dengan mengintegrasikan terapi insulin. Pada pasien yang tidak bisa menggunakan insulin karena alasan kesehatan tertentu,

kombinasi tiga jenis obat diabetes dapat menjadi alternatif pengobatan (PERKENI, 2021).

Terapi kombinasi antihiperglikemia oral dan insulin umumnya diawali dengan penambahan insulin basal (insulin kerja menengah atau panjang). Pemberian insulin kerja panjang dapat dilakukan pada waktu sore hingga sebelum tidur atau pagi hari, tetapi insulin kerja menengah harus diberikan sebelum tidur. Untuk terapi kombinasi, dosis inisiasi insulin basal yaitu 0,1-0,2 unit/kgbb dan dosis insulin dapat ditingkatkan bertahap (rata-rata 2 unit) bila target glukosa puasa belum tercapai. Pada pasien dengan fluktuasi glukosa darah yang signifikan meskipun telah diberikan terapi insulin basal, maka terapi ditingkatkan dengan menambahkan insulin prandial dan sebaiknya penggunaan obat antihiperglikemia oral golongan sulfonilurea dihentikan secara bertahap (PERKENI, 2021).

2.1.4 *Drug Related Problems (DRPs)*

2.1.4.1 Definisi

Masalah terkait obat atau *Drug Related Problems (DRPs)* merupakan kondisi klinis yang mengganggu pencapaian target terapi yang optimal (Schindler et al., 2021). DRPs menjadi faktor penyebab kematian pada 4 pasien dari total 6 pasien yang meninggal. *Drug Related Problems (DRPs)* juga meningkatkan biaya terapi dua kali lebih besar dibanding terapi yang seharusnya (Manajemen et al., 2022). Tipe utama DRPs meliputi *Medication Error (ME)*, *Adverse Drug Reactions (ADR)*, dan Kejadian Tidak Diinginkan/*Adverse Event*. *Medication error* merupakan kesalahan pengobatan yang menyebabkan atau berpotensi menyebabkan membahayakan pasien. *Adverse Drug Reactions (ADR)* merupakan kondisi terjadinya respons yang berbahaya dan tidak diinginkan ketika pemberian dosis sudah tepat. Kejadian Tidak Diinginkan/*Adverse Event* didefinisikan sebagai hasil pengobatan yang buruk yang dikaitkan dengan kerja suatu obat (Awang Jihadi et al., 2023).

2.1.4.2 Metode

a. DRPs menurut ABC

Metode klasifikasi ABC mengelompokkan ketepatan dan ketidaktepatan penggunaan obat, permasalahan yang berkaitan dengan aspek dosis atau non dosis serta reaksi merugikan tipe A ('aktivitas farmakologi'), B ('karakteristik pasien') dan C ('analisis statistik') (Adiana et al., 2022).

b. DRPs menurut ASHP

American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) menerbitkan klasifikasi DRP yang lebih rinci. *Drug Related Problems* (DRPs) merupakan kejadian klinis yang dapat berpotensi atau disebabkan oleh penggunaan obat yang mengganggu hasil optimal untuk jangka waktu tertentu (Adiana et al., 2022).

c. DRPs menurut Cipolle/Morley/Strand

Sistem pengelompokan ini membagi DRP dalam tujuh aspek, meliputi penggunaan obat yang tidak berdasar, keperluan terapi tambahan, ketidakefektifan pengobatan yang diberikan, overdosis, *underdoses*, timbulnya reaksi merugikan dari obat (ADR), dan rendahnya adherensi pasien (Adiana et al., 2022).

d. DRPs menurut Granada Consensus

Sistem pengelompokan ini mengkategorikan *Drug Related Problems* (DRPs) ke dalam beberapa aspek, meliputi: 1) Aspek indikasi, mencakup kondisi dimana pasien tidak mendapat terapi yang diperlukan atau justru menerima terapi yang tidak relevan; 2) Aspek efektivitas, berkaitan dengan penggunaan alternatif terapi yang kurang optimal; 3) Aspek dosis obat, terkait pemberian takaran, frekuensi, atau lama pengobatan yang tidak mencukupi kebutuhan; 4) Aspek keselamatan, menyangkut penggunaan takaran, frekuensi, atau periode terapi yang

berlebihan; 5) Aspek reaksi merugikan akibat pengobatan (Adiana et al., 2022).

e. DRPs menurut Hanlon

Hanlon mengembangkan metode untuk menilai kesesuaian pengobatan berdasarkan Indeks Kesesuaian Pengobatan/ *Medication Appropriateness Index* (MAI). Sistem MAI berdasarkan elemen-elemen kunci yang diidentifikasi dari literatur dan pengalaman klinis (Adiana et al., 2022).

f. DRPs menurut Hepler-Strand

Metode klasifikasi ini menjabarkan DRPs dalam enam aspek: 1) Seleksi medikasi yang tidak sesuai; 2) Dosis yang berada di bawah rentang terapeutik; 3) Kegagalan dalam penerimaan terapi obat; 4) Dosis yang berlebihan dari standar; 5) Respons yang tidak menguntungkan; 6) Penggunaan obat tanpa indikasi (Adiana et al., 2022).

g. DRPs menurut PCNE

PCNE mengelompokkan DRPs melalui struktur dasar dengan 3 domain pokok masalah, 9 domain pokok faktor penyebab, 5 domain pokok untuk intervensi, 3 domain pokok penerimaan intervensi, dan 4 domain pokok untuk status DRPs. Dalam pengelompokan yang lebih terperinci, terdapat pembagian menjadi 7 subkategori permasalahan, 43 subkategori faktor pemicu, 17 subkategori tindakan intervensi, dan 10 subkategori akseptabilitas intervensi (Adiana et al., 2022).

Tabel 2.2 Klasifikasi Dasar PCNE V9.1. Sumber (PCNE, 2020).

Klasifikasi	Kode V9.1	Domain utama
Masalah (termasuk potensial)	P1	Efektivitas pengobatan Terdapat masalah (potensial) dengan (berkurangnya) efek farmakoterapi
	P2	Keamanan pengobatan Pasien menderita atau bisa menderita akibat kejadian obat yang merugikan
	P3	Lainnya
Penyebab (termasuk kemungkinan penyebab masalah potensial)	C1	Pemilihan obat Penyebab DRP terkait dengan pemilihan obat
	C2	Bentuk sediaan Penyebab DRP terkait dengan pemilihan bentuk obat
	C3	Pemilihan dosis Penyebab DRP terkait dengan pemilihan jadwal pemberian dosis
	C4	Durasi pengobatan Penyebab DRP terkait dengan pemilihan durasi pengobatan
	C5	Dispensing Penyebab DRP dapat dikaitkan dengan proses persepan dan pendistribusian obat
	C6	Proses penggunaan obat Penyebab DRP terkait dengan cara pasien mendapatkan obat yang diberikan oleh tenaga kesehatan atau



		perawat, meskipun sudah ada instruksi yang tepat pada label
	C7	Hubungan pasien Penyebab DRP terkait dengan pasien dan perilakunya (disengaja atau tidak disengaja)
	C8	Terkait rujukan pasien Penyebab DRP terkait rujukan pasien perawatan primer, sekunder, dan tersier atau rujukan dalam satu institusi perawatan
	C9	Lainnya
Intervensi yang direncanakan	I1	Tidak ada intervensi
	I2	Pada tingkat pemberi resep
	I3	Pada tingkat pasien
	I4	Pada tingkat obat
	I5	Lainnya
Penerimaan Intervensi	A1	Intervensi diterima
	A2	Intervensi tidak diterima
	A3	Lainnya
Status DRP	O0	Status masalah tidak diketahui
	O1	Masalah terpecahkan
	O2	Masalah Sebagian terpecahkan
	O3	Masalah belum terpecahkan

Klasifikasi dasar PCNE V9.1 dipakai dalam penelitian untuk mengidentifikasi karakteristik, prevalensi dan insidensi *Drug Related Problems* (DRPs) sekaligus berfungsi sebagai indikator proses dalam studi eksperimental yang menilai pelayanan kefarmasian. Selain itu, klasifikasi dirancang untuk membantu

tenaga kesehatan dalam mendokumentasikan informasi terkait DRPs selama pelayanan kefarmasian (Adiana et al., 2022).

Tabel 2.3 Kategori Masalah DRPs. Sumber (PCNE, 2020).



Domain utama	Kode V9.1	Masalah
1.Efektivitas Pengobatan Ada masalah (potensi) dengan (kurangnya) efek dari farmakoterapi	P1.1	Tidak ada efek terapi obat
	P1.2	Efek obat tidak optimal
	P1.3	Indikasi tidak diterapi
2.Keamanan Pengobatan Pasien mengalami atau dapat mengalami, akibat kejadian obat yang merugikan	P2.1	Interaksi obat potensial
3. Lainnya	P3.1	Perawatan obat yang tidak perlu
	P3.2	Masalah atau keluhan tidak jelas, diperlukan klasifikasi lebih lanjut

Masalah merupakan suatu kejadian atau kondisi yang terjadi secara keliru atau berpotensi keliru dalam terapi obat. Tiga domain utama dalam kategori masalah berupa P1 yaitu efek klinis pengobatan yang tidak sesuai dengan harapan atau tidak adanya pengobatan sama sekali, P2 yaitu pasien mengalami efek samping obat pada dosis yang tepat dan P3 yaitu tidak

ditemukan kelainan pada pengobatan namun terdapat masalah lain yang berkaitan dengan penggunaan obat (PCNE, 2020).

Tabel 2.4 Kategori Penyebab DRPs. Sumber (PCNE, 2020)

	Domain Primer	Kode V9.1	Penyebab
1. Pemilihan obat Penyebab (potensi) DRP terkait dengan pemilihan obat (oleh pasien atau profesional kesehatan)		C1.1	Obat tidak sesuai formularium
		C1.2	Obat tanpa indikasi
		C1.3	Kombinasi obat atau obat dengan herbal tidak tepat
		C1.4	Duplikasi terapi tidak tepat
		C1.5	Ada indikasi tetapi pengobatan tidak diberikan
		C1.6	Terlalu banyak obat yang diresepkan untuk indikasi
2. Bentuk obat Penyebab DRP terkait dengan pemilihan bentuk obat		C2.1	Bentuk sediaan obat tidak tepat (untuk pasien)
3. Pemilihan dosis Penyebab DRP terkait dengan pemilihan dosis		C3.1	Dosis obat terlalu rendah
		C3.2	Dosis obat terlalu tinggi
		C3.3	Frekuensi penggunaan dosis tidak mencukupi
		C3.4	Frekuensi regimen dosis terlalu sering
		C3.5	Instruksi waktu penggunaan dosis salah, tidak jelas atau missing

	4.Durasi pengobatan	C4.1	Durasi pengobatan terlalu singkat
	Penyebab DRP terkait durasi pengobatan	C4.2	Durasi pengobatan terlalu lama
	5.Dispensing	C5.1	Obat yang diresepkan tidak tersedia (kosong)
	Penyebab DRP terkait dengan logistik peresepan dan proses peracikan	C5.2	Informasi yang diperlukan tidak tersedia
		C5.3	Obat dan kekuatan sediaan atau dosis yang disarankan salah
		C5.4	Obat atau kekuatan yang diberikan salah
	6.Proses Penggunaan Obat	C6.1	Waktu pemberian dan/atau interval pemberian dosis tidak tepat
	Penyebab DRP terkait dengan cara pasien mendapatkan obat yang diberikan oleh seorang profesional kesehatan atau perawat, meskipun instruksi dosis tepat	C6.2	Obat yang digunakan kurang
		C6.3	Obat yang digunakan berlebih
		C6.4	Obat tidak digunakan sama sekali
		C6.5	Obat yang digunakan salah
		C6.6	Obat yang digunakan dengan rute yang salah
	7. Terkait pasien	C7.1	Pasien menggunakan lebih sedikit obat dari



Penyebab DRP yang berkaitan dengan perilakunya (disengaja atau tidak disengaja)		yang ditentukan atau tidak mengonsumsi obat sama sekali
	C7.2	Pasien menggunakan lebih banyak obat dari obat yang diresepkan
	C7.3	Penyalahgunaan obat oleh pasien
	C7.4	Pasien menggunakan obat yang tidak dibutuhkan
	C7.5	Pasien mengonsumsi makanan yang berinteraksi dengan obat
	C7.6	Pasien menyimpan obat secara tidak benar
	C7.7	Pasien meminum obat tidak teratur
	C7.8	Pasien menggunakan obat dengan rute administrasi yang salah
	C7.9	Pasien tidak bisa menggunakan obat sesuai petunjuk
	C7.10	Pasien tidak memahami instruksi penggunaan obat.
8. Rujukan Pasien		
Penyebab DRP terkait rujukan	C8.1	Masalah rekonsiliasi pengobatan

	pasien perawatan primer, sekunder, dan tersier atau rujukan dalam satu institusi		
	9. Lainnya	C9.1	Tidak ada atau pemantauan outcome yang tidak tepat
		C9.2	Penyebab lainnya; spesifik
		C9.3	Tidak ada penyebab yang jelas

Penyebab berupa tindakan atau kelalaian yang menyebabkan munculnya masalah. Sebuah masalah mungkin memiliki lebih dari satu penyebab. Penyebab *Drug Related Problems* dapat berkaitan dengan berbagai aspek seperti pemilihan obat, dosis atau jadwal pemberian, durasi terapi, *dispensing*. Penyebab DRP juga dapat berasal dari faktor kepribadian atau perilaku pasien. Perpindahan pasien antar unit atau departemen dalam fasilitas kesehatan dapat menjadi penyebab. Terdapat pula penyebab lain yang belum disebutkan sebelumnya yang dapat memicu terjadinya masalah (PCNE, 2020).

Tabel 2.5 Intervensi yang direncanakan. Sumber (PCNE, 2020)

Domain Utama	Kode V9.1	Intervensi
Tidak ada intervensi	I0.1	Tidak ada intervensi
1. Pada tingkat pemberi resep	I1.1	Hanya diberitahu kepada pemberi resep
	I1.2	Pemberi resep dimintai informasi
	I1.3	Intervensi yang diusulkan kepada pemberi resep
	I1.4	Intervensi didiskusikan dengan pemberi resep
2. Pada tingkat pasien	I2.1	Konseling pasien (obat)
	I2.2	Informasi tertulis yang disediakan
	I2.3	Pasien dirujuk ke dokter yang meresepkan
	I2.4	Berbicara dengan anggota keluarga
3. Pada tingkat obat	I3.1	Obat diubah menjadi ..
	I3.2	Dosis diubah menjadi ..
	I3.3	Formulasi diubah menjadi ..
	I3.4	Petunjuk penggunaan diubah menjadi ..
	I3.5	Obat dihentikan
	I3.6	Obat dimulai
4. Intervensi atau kegiatan lainnya	I4.1	Intervensi lain
	I4.2	Efek samping dilaporkan ke pihak berwenang

Masalah umumnya akan diikuti oleh satu atau beberapa intervensi guna mengatasi penyebabnya. Intervensi tersebut bisa ada atau tidak dilakukan dan dapat dilakukan melalui berbagai pihak, antara lain: pemberi resep, pasien beserta keluarganya, apoteker yang secara langsung memberikan petunjuk terkait penggunaan obat atau perubahan pada obat baru serta jenis intervensi lainnya (PCNE, 2020).

Tabel 2.6 Penerimaan Intervensi. Sumber (PCNE, 2020).



Domain utama	Kode	Pelaksanaan
1. Intervensi diterima (oleh dokter atau pasien)	V9.1	
	A1.1	Intervensi diterima dan diterapkan sepenuhnya
	A1.2	Intervensi diterima, sebagian dilaksanakan
	A1.3	Intervensi diterima tetapi tidak dilaksanakan
2. Intervensi tidak diterima (oleh dokter atau pasien)	A1.4	Intervensi diterima, implementasi tidak diketahui
	A2.1	Intervensi tidak diterima; tidak layak
	A2.2	Intervensi tidak diterima; tidak ada kesepakatan
	A2.3	Intervensi tidak diterima; alasan lain
3. Lainnya	A2.4	Intervensi tidak diterima; alasan tidak diketahui
	A3.1	Intervensi diusulkan, penerimaan tidak diketahui
	A3.2	Intervensi tidak diusulkan

Intervensi yang diusulkan kepada pasien, pemberi resep atau pihak lainnya dapat disetujui atau tidak. Terdapat beberapa kemungkinan yaitu intervensi diterima, intervensi ditolak, atau tidak ada intervensi yang diusulkan atau status penerimaannya tidak diketahui karena kurangnya informasi (PCNE, 2020).

Tabel 2.7 Status DRP. Sumber (PCNE, 2020).



Domain utama	Kode V9.1	Hasil intervensi
0. Tidak diketahui	O0.1	Masalah tidak diketahui
1. terselesaikan	O1.1	Masalah terpecahkan sepenuhnya
2. Terselesaikan sebagian	O2.1	Masalah terpecahkan sebagian
3. Belum terpecahkan	O3.1	Masalah tidak terpecahkan, kurangnya kerjasama pasien
	O3.2	Masalah tidak terpecahkan, kurangnya kerjasama pemberi resep
	O3.3	Masalah tidak terpecahkan, intervensi tidak efektif
	O3.4	Tidak ada kebutuhan atau kemungkinan untuk memecahkan masalah

Status DRP menunjukkan suatu masalah telah berhasil diselesaikan atau tidak. Penyelesaian masalah dapat berupa masalah teratasi sepenuhnya, teratasi sebagian atau tidak teratasi (PCNE, 2020).

2.1.5 Faktor Risiko

Faktor risiko merujuk pada atribut, karakteristik, atau paparan tertentu yang dimiliki seseorang yang dapat meningkatkan kemungkinan cedera (AIHW, 2024). Resistensi insulin dikaitkan dengan tingginya kadar

serum asam urat. Kadar glukosa darah dapat meningkat dengan asam urat tinggi yang disebabkan oleh disfungsi dan kematian sel β pankreas melalui mekanisme: 1) vasokonstriksi yaitu penyempitan pembuluh darah yang mengganggu penyerapan glukosa oleh otot yang dimediasi oleh oksida nitrat, 2) peningkatan stres oksidatif, 3) pengurangan kadar adiponektin karena meningkatnya tekanan darah serta peradangan. Peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 sebesar 1,5 kali ditemukan pada individu dengan kadar asam urat lebih dari 411 $\mu\text{mol/l}$ ketika dibandingkan dengan individu yang kadar asam uratnya kurang dari 302 $\mu\text{mol/l}$ (Ismail et al., 2021).

Kualitas tidur yang buruk dikaitkan dengan intoleransi glukosa. Individu yang mengalami gangguan tidur akan terjadi hipoksia akibat penurunan suplai oksigen ke jaringan karena seluruh atau sebagian saluran udara bagian atas kolaps selama tidur dan peradangan. Hipoksia yang berulang dan peradangan akan menginduksi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang berkontribusi pada resistensi insulin. Dalam konteks kualitas tidur, individu dengan kesulitan memulai tidur (DIS) menunjukkan peningkatan risiko untuk mengembangkan diabetes melitus tipe 2 (Ismail et al., 2021).

Kadar nikotin dalam tubuh meningkat pada individu yang merokok. Peningkatan kadar nikotin ini mengakibatkan penurunan penyerapan glukosa oleh otot dan memicu resistensi insulin dan terjadi diabetes melitus tipe 2 (Ismail et al., 2021). Risiko terkena DMT2 signifikan pada mantan perokok selama 5-10 tahun pertama setelah berhenti. Setelah 10 tahun berhenti merokok, risiko terkena DMT2 menjadi setara dengan yang dialami bukan perokok (Oba et al., 2012).

Depresi didefinisikan sebagai gangguan suasana hati yang memengaruhi perasaan, pola pikir dan perilaku seseorang secara negatif. Sistem saraf simpatis dan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal bekerja lebih keras ketika seseorang mengalami depresi yang menyebabkan pelepasan katekolamin yang lebih tinggi, menimbulkan peradangan dan berkontribusi pada resistensi insulin. Selain itu, depresi dapat menimbulkan peningkatan

gula darah melalui mekanisme peningkatan aktivitas sumbu adrenal yang akan menghasilkan lebih banyak kortisol. Individu dengan skor *self-rating depression scale* (SDS) 48-80 menampilkan probabilitas diabetes yang lebih besar dibandingkan individu dengan skor 20-39 (Ismail et al., 2021).

Peningkatan denyut jantung dan penyakit kardiovaskular menyebabkan peningkatan tekanan darah di arteri yang berakibat pada penurunan penyerapan glukosa oleh tubuh dan berkembangnya resistensi insulin (Ismail et al., 2021). Dislipidemia ditunjukkan oleh tingginya kadar trigliserida, *low density lipoprotein* (LDL) serta turunnya kadar *high density lipoprotein* (HDL). Disfungsi sel pankreas terjadi karena kondisi ini, yang menghentikan sekresi insulin dan menyebabkan diabetes tipe 2. Rasio kadar non-HDL dan HDL merupakan faktor risiko terhadap kejadian diabetes. Individu dengan rasio 3,1 memiliki peningkatan risiko 40% lebih tinggi mengidap diabetes dibandingkan dengan individu yang memiliki rasio 1,4. Peningkatan kadar non-HDL dan penurunan kadar HDL secara signifikan terkait dengan kejadian diabetes (Song et al., 2016).

Tekanan darah arteri yang tinggi merangsang aktivitas sistem saraf simpatis yang mengurangi pengambilan glukosa oleh tubuh dan menyebabkan gangguan sensitivitas insulin. Hipertensi juga mengganggu vasodilatasi di otot rangka sehingga penyerapan glukosa oleh otot menurun dan berperan dalam DM2. Hubungan ini juga dipengaruhi oleh penggunaan obat hipertensi. Penderita hipertensi yang mengonsumsi diuretik *thiazide* atau penghambat enzim pengubah angiotensin memiliki risiko diabetes lebih rendah dibandingkan penderita hipertensi yang tidak mengonsumsi obat sedangkan penderita diabetes yang mengonsumsi *beta-blocker* memiliki risiko diabetes tipe 2 lebih tinggi sebesar 28% (Ismail et al., 2021).

Seiring bertambahnya usia, risiko sindrom metabolik dan penyakit kronis seperti diabetes melitus meningkat. Penuaan menyebabkan penumpukan lemak tubuh, yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dalam sirkulasi darah sehingga memicu resistensi

insulin. Risiko terkena diabetes semakin meningkat ketika individu pada usia lanjut mengalami kelebihan berat badan atau obesitas (Ismail et al., 2021).

Riwayat diabetes dalam keluarga memiliki keterkaitan yang kuat dengan kejadian diabetes (Ismail et al., 2021). Hal ini sejalan dengan Rodríguez-Moran et al. yang menyatakan bahwa adanya riwayat diabetes pada keluarga inti (meliputi orang tua, anak, dan saudara kandung) adalah faktor risiko signifikan terhadap jumlah kasus gangguan glukosa puasa (prediabetes) pada anak-anak dan Remaja bahkan tanpa adanya obesitas. Riwayat keluarga juga berhubungan dengan obesitas dan diabetes. Pada individu dengan BMI ≥ 35 , adanya riwayat diabetes dalam keluarga meningkatkan risiko diabetes dibandingkan dengan kelompok tanpa riwayat keluarga diabetes (Ismail et al., 2021).

Obesitas merupakan kondisi kesehatan yang kompleks ditandai dengan kelebihan jumlah lemak tubuh. Melalui peradangan akibat akumulasi lemak perut sehingga dapat mengurangi sensitivitas insulin dengan mengganggu sel β pankreas (Ismail et al., 2021). Ishikawa-Takata et al. dalam penelitiannya melaporkan bahwa BMI yang melebihi 29 kg/m² berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya diabetes. Faktor gender dan etnis meningkatkan korelasi antara obesitas dan diabetes. Hal ini meningkat pada perempuan dengan obesitas dan meningkat pada masyarakat Asia. Seseorang dianggap tidak cukup aktif secara fisik jika tidak melakukan olahraga yang disarankan selama 30-60 menit, tiga hingga empat kali seminggu. Ketidakaktifan fisik dapat mengurangi sensitivitas insulin dengan hilangnya sel β pankreas secara bertahap yang kemudian terjadi gangguan toleransi glukosa (Ismail et al., 2021).

2.1.6 Regresi Logistik

Metode regresi logistik merupakan teknik analisis statistik yang bertujuan menguji keterkaitan antara variabel prediktor (satu atau lebih) dengan variabel respons yang memiliki karakteristik biner, dimana variabel tersebut hanya terdiri dari dua pilihan kategori seperti "berhasil/tidak

berhasil", "positif/negatif", atau "lulus/tidak lulus" (Situngkir & Sembiring, 2023). Pada kondisi seperti ini, variabel y berdistribusi Bernoulli pada setiap pengamatan individual. Rumus probabilitas untuk masing-masing pengamatan dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$f(y) = \pi^y (1 - \pi)^{1-y} \quad (2.1)$$

Jika $y = 0$ maka $f(y) = 1 - \pi$ dan jika $y = 1$ maka $f(y) = \pi$. Persamaan untuk fungsi regresi logistik sebagai berikut :

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p}} \quad (2.2)$$

Keterangan : p = jumlah variabel prediktor

2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian ini didasarkan pada studi terdahulu yang memiliki relevansi dengan topik yang diteliti. Berikut merupakan penelitian yang terkait dan menjadi acuan dalam penelitian ini.

Tabel 2.8 Hasil Penelitian Terdahulu

Judul	Penulis	Hasil Penelitian	Persamaan dan Perbedaan
Faktor Risiko Kejadian <i>Drug Related Problems</i> Pada Pasien Penyakit Kronis Rawat Jalan Di Poliklinik Penyakit Dalam	(Arini et al., 2016)	Ditemukan sebanyak 185 kasus <i>Drug Related Problems</i> pada penderita rawat jalan dengan kondisi penyakit kronik. Distribusi kategori DRP secara berurutan meliputi: indikasi tanpa	Persamaan: Penerapan uji Chi-Square untuk menganalisis korelasi antara faktor predisposisi dengan <i>Drug Related Problems</i> Perbedaan: Penelitian dilaksanakan di

		pengobatan sebanyak 46 kasus (24,73%), overdosis 41 kasus (22,04%), ROTD 41 kasus (22,04%), ketidakefektifan obat 38 kasus (20,43%), pengobatan tanpa indikasi 11 kasus (5,92%), serta underdosis 9 kasus (4,48%). Faktor predisposisi meliputi geriatri, multiple comorbidities, serta penggunaan obat multipel, menunjukkan pengaruh signifikan terhadap insidensi DRPs ($p < 0,05$).	RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta selama periode Mei 2015. Drug related problem yang diamati pada beberapa penyakit kronis yaitu diabetes melitus, hipertensi, hipertiroid, hipotiroid, sirosis hepatis dan PPOK. Implementasi perhitungan DRR (Drug Risk Ratio) untuk menilai golongan obat yang memiliki probabilitas menyebabkan DRPs. Klasifikasi DRPs berdasarkan pada pendekatan metode Cipolle.
Evaluation of the Prevalence and Risk Factors of Drug-Related Problems in Hypertension and	(Reddy Peddi et al., 2023)	Dari 236 sampel, pada laki-laki ditemukan lebih banyak DRP dengan rata-rata usia peserta adalah	Persamaan: Menilai pengaruh faktor risiko dengan DRP Perbedaan: DRP diklasifikasikan menggunakan

Type 2 Diabetes melitus Patients at a Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Study		51,73 ± 9,47 tahun. DRP ditemukan pada 76% peserta penelitian dan jumlah rata-rata DRP per pasien adalah 1,16 ± 0,45. Jenis DRP berturut-turut ialah tujuan terapi suboptimal (33%), obat-obatan tidak efektif (32%), ketidakpatuhan pengobatan (23%), interaksi obat (5%). Sementara duplikasi terapi dan overdosis jarang ditemui dibandingkan DRP. Terdapat penyakit komorbid (rasio odds yang disesuaikan (AOR) = 5,77) dan merokok (AOR = 21,07) ditemukan faktor risiko yang signifikan ($p < 0,05$) berkontribusi terhadap DRPs.	metode Helper-Strand Drug ditambah kriteria duplikasi terapi, ketidakpatuhan pengobatan, dan kebutuhan terapi obat tambahan. DRPs diamati pada penyakit hipertensi, diabetes melitus tipe 2, hipertensi dengan diabetes melitus tipe 2. Uji statistik yang digunakan metode regresi logistik biner multinomial untuk menilai hubungan antara variabel dependen (DRP) dan variabel independen (usia, jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat keluarga, dan penyakit penyerta).
--	--	--	--



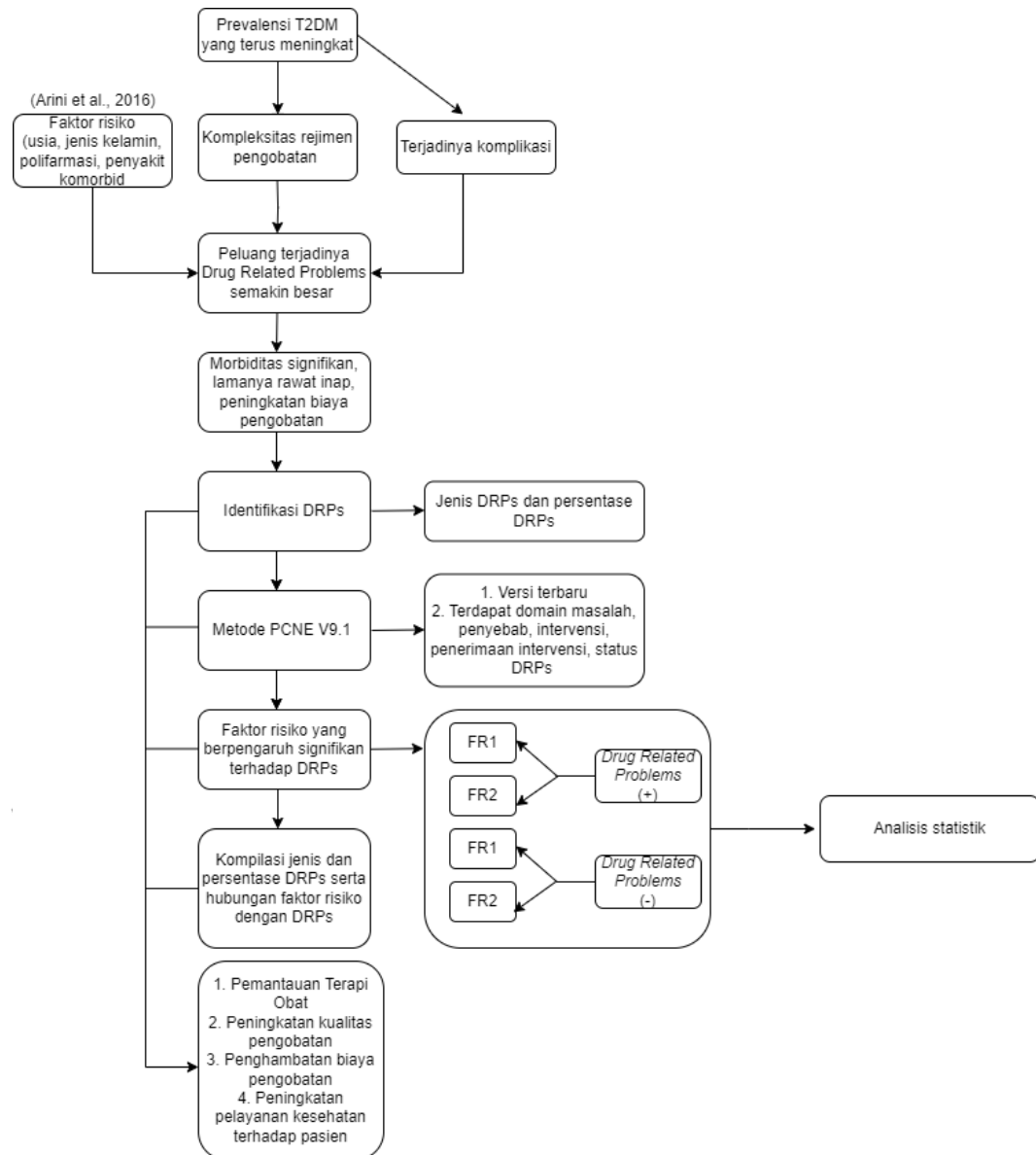
<i>Drug Related Problems</i> in clinical practice: a cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions	(Garin et al., 2021)	Prevalensi DRP tinggi di seluruh spesialisasi medis (45,1%), pada populasi yang ditandai dengan usia lanjut, polifarmasi dan multimorbiditas. Masalah yang menyebabkan DRP diklasifikasikan menjadi dua domain (efektivitas dan reaksi yang merugikan) dengan pemilihan obat dan dosis sebagai penyebab yang paling sering. Intervensi diterima dan DRP diselesaikan secara total atau sebagian masing-masing 74,1% dan 4,81%. Polifarmasi, alergi BMI > 25 kg/m² dan klirens < 30 mL/menit berhubungan	Persamaan: Menilai pengaruh faktor risiko dengan DRP Perbedaan: DRP diklasifikasikan menggunakan metode PCNE V6.2. Uji statistik yang digunakan yaitu metode regresi logistik biner
---	-----------------------------	---	--

		signifikan dengan risiko DRP yang lebih tinggi. Polifarmasi, obesitas, gangguan ginjal dan alergi berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi pada DRP selama penerimaan.	
--	--	--	--



2.3 Kerangka Berpikir

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah, tujuan, dan manfaat dari penelitian ini, maka dirumuskan kerangka berpikir yaitu:



Gambar 2.4 Diagram Alir Kerangka Berpikir

2.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

- a. H0: Tidak terdapat pengaruh signifikan antara usia dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

H1: Terdapat pengaruh signifikan antara usia dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

- b. H0: Tidak terdapat pengaruh signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

H1: Terdapat pengaruh signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

- c. H0: Tidak terdapat pengaruh signifikan antara penyakit komorbid dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

H1: Terdapat pengaruh signifikan antara penyakit komorbid dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

- d. H0: Tidak terdapat pengaruh signifikan antara polifarmasi dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.

H1: Terdapat pengaruh signifikan antara polifarmasi dengan kejadian DRPs pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dirawat inap di RSPAD Gatot Soebroto.