

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SUB POKOK BAHASAN

2.1.1 COVID-19

COVID-19 disebabkan oleh SARS-COV2 yang termasuk dalam keluarga besar corona virus yang sama dengan penyebab SARS pada tahun 2003, hanya berbeda jenis virusnya. Gejalanya mirip dengan SARS, namun angka kematian SARS (9,6%) lebih tinggi dibanding COVID-19 (kurang dari 5%), walaupun jumlah kasus COVID-19 jauh lebih banyak dibanding SARS. COVID-19 juga memiliki penyebaran yang lebih luas dan cepat ke beberapa negara dibanding SARS.

COVID-19 dapat menyebabkan gejala ringan termasuk pilek, sakit tenggorokan, batuk, dan demam. Sekitar 80% kasus dapat pulih tanpa perlu perawatan khusus. Sekitar 1 dari setiap 6 orang mungkin akan menderita sakit yang parah, seperti disertai pneumonia atau kesulitan bernafas, yang biasanya muncul secara bertahap. Walaupun angka kematian penyakit ini masih rendah (sekitar 3%), namun bagi orang yang berusia lanjut, dan orang-orang dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya (seperti diabetes, tekanan darah tinggi dan penyakit jantung), mereka biasanya lebih rentan untuk menjadi sakit parah (Kemenkes RI, 2020). Diabetes merupakan

komorbiditas kedua tersering ditemukan, sekitar 8% kasus, setelah hipertensi dengan angka kematian tiga kali lipat dibandingkan penderita secara umum (7.3% berbanding 2.3%) (Perkeni, 2020).

2.1.2 Diabetes Melitus Tipe II

1. *Definisi*

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2019).

2. *Patofisiologi*

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. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (egregious eleven) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:

- a. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja.
- b. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.
- c. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa (Perkeni, 2019).

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu:

- a. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah Sulfonilurea, Meglitinid, Agonis glucagon-like peptide (GLP-1) dan penghambat Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

- b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon

atau menghambat reseptor glukagon meliputi Agonis GLP-1, Penghambat DPP-4 dan Amilin.

c. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas. Obat yang bekerja di jalur ini adalah Tiazolidinedion.

d. Otot

Pada penyandang DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah Metformin dan Tiazolidinedion.

e. Hepar

Pada penyandang DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah Metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.

f. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah agonis GLP-1, Amilin dan Bromokriptin.

g. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM Tipe 1, DM Tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

h. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide (GIP). Pada penyandang DM tipe 2 didapatkan

defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah DPP-4 inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa glukosidase adalah Acarbose.

i. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM Tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim sodium glucose co-transporter (SGLT-2) pada bagian convulated tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penyandang DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal

sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah penghambat SGLT-2. Obat yang bekerja di jalur ini adalah Dapaglifozin, Empaglifozin dan Canaglifozin.

j. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

k. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respons fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/innate) yang berhubungan kuat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin. 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 (Perkeni, 2019).

3. *Diagnosis*

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah

pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2019).

4. *Penatalaksanaan DM*

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes, yang meliputi :

- a. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
- b. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
- c. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (Perkeni, 2019).

5. Langkah-langkah Penatalaksanaan

a. Langkah-langkah penatalaksanaan umum

Perlu dilakukan evaluasi medis yang lengkap meliputi :

- 1) Riwayat Penyakit
- 2) Pemeriksaan Fisik
- 3) Evaluasi Laboratorium
- 4) Penapisan Komplikasi

b. Langkah-langkah penatalaksanaan khusus

Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri tersebut dapat dilakukan setelah mendapat pelatihan khusus.

Langkah-langkah penatalaksanaan khusus sebagai berikut :

1) Edukasi

Edukasi bertujuan untuk promosi hidup sehat sebagai upaya pencegahan dan merupakan bagian penting dari pengelolaan DM secara menyeluruh (*holistic*). Materi edukasi terdiri dari materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjutan (Perkeni, 2019).

2) Terapi Nutrisi Medis (TNM)

TNM merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM Tipe 2 secara komprehensif. Kunci keberhasilan adalah keterlibatan menyeluruh dari tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan lain, pasien dan keluarganya). Terapi TNM sebaiknya diberikan sesuai dengan kebutuhan setiap penyandang DM agar mencapai sasaran (Perkeni, 2019).

3) Latihan Fisiki

Dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selama sekitar 30- 45 menit, dengan total 150 menit perminggu. Jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Kegiatan sehari-hari bukan termasuk latihan jasmani meskipun dianjurkan untuk aktif. Latihan jasmani untuk kebugaran dan menurunkan berat badan serta memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah (Perkeni, 2019).

4) Terapi Farmakologis

Terapi diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi terdiri dari obat oral dan suntikan (Perkeni, 2019).

6. *Obat Antihiperglikemia Oral atau Obat Anti Diabetes Oral (ADO)*

Berdasarkan cara kerja, dibagi menjadi 5 golongan (Perkeni, 2019) :

a. Pemicu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal).

2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin).

Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

1) Biguanide atau Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan

glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30 – 60 ml/menit/1,73 m²).

Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan LFG < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung NYHA fungsional class III-IV). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain.

2) Glitazone atau Thiazolidinedione (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer.

Tiazolidinedion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (*New York Heart Association* (NYHA) fungsional class III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-

hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone

c. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan LFG ≤ 30 ml/min/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, irritable bowel syndrome. Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose.

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

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran brush border ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari glucagon-like

peptide (GLP)-1. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah Vildagliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin dan Alogliptin.

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

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Pada penyandang DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan bila LFG kurang dari 45 ml/menit. Hati-hati karena dapat mencetuskan ketoasidosis.

2.1.3 Kepatuhan Minum Obat

1. *Pengertian Kepatuhan*

Kepatuhan dalam pengobatan didefinisikan sebagai sikap perilaku minum obat pasien bertepatan dengan maksud saran kesehatan yang

telah diberikan kepadanya. Kepatuhan menjadi faktor terpenting yang menentukan hasil terapeutik, terutama pada pasien yang menderita penyakit kronis (Inamdar et al, 2013).

Kepatuhan pengobatan yang rendah dapat mengakibatkan peningkatan resiko biaya perawatan, peningkatan penyakit komplikasi dan resiko rawat inap. Mengidentifikasi pasien yang tidak patuh dalam pengobatan rawat jalan penting agar dapat melaksanakan terapi dengan efektif. Tetapi, praktisi kesehatan jarang menanyakan masalah yang beresiko menyebabkan rendahnya kepatuhan pasien.

2. *Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Minum Obat*

a. Usia

Sebagian besar responden berada pada usia 45-65 tahun. Dikarenakan setelah usia 30 tahun terjadi perubahan anatomis, fisiologis, dan biokimia tubuh (Oktadiansyah and Yulia, 2014). Separuh (42%) responden berumur 50-59 tahun, hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkat umur seseorang maka akan menimbulkan kepatuhan sedang untuk minum obat tepat waktu karena memiliki pengalaman dalam pengobatan penyakit.

b. Jenis Kelamin

Menurut Notoatmodjo (2012), jenis kelamin merupakan faktor predisposisi dalam kepatuhan minum obat DM. Perempuan merupakan jenis kelamin terbanyak yang mengalami DM, jenis

kelamin perempuan lebih patuh menggunakan obat dibandingkan jenis kelamin laki-laki yaitu sebesar 21 orang (77,78%) (Fatmawati, 2017).

Penelitian lain menunjukkan bahwa perempuan lebih patuh menggunakan obat dibandingkan laki-laki sebesar 41 orang (57,1 %) (Oktadiansyah & Yulia, 2014).

c. Tingkat Pendidikan

Pendidikan adalah upaya persuasi atau pembelajaran kepada masyarakat agar mau melakukan tindakan (praktik) untuk memelihara dan mengatasi masalah-masalah serta untuk meningkatkan kesehatan. Perubahan atau tindakan pemeliharaan dan peningkatan kesehatan yang dihasilkan oleh pendidikan kesehatan didasarkan pada pengetahuan dan kesadarannya melalui proses pembelajaran (Notoatmodjo, 2012).

Berdasarkan tingkat pendidikan, kepatuhan pasien berpendidikan akademik (S1) (29,3%) lebih tinggi dibandingkan pasien dengan pendidikan SD (24,1%), SLTP (20,7%) dan SLTA (25,9%) (Boyoh, 2015).

d. Status Pekerjaan

Pekerjaan merupakan aktivitas yang dilakukan sehari-hari. Pekerjaan memiliki peran penting dalam menentukan kualitas hidup manusia. Pekerjaan membatasi kesenjangan antara informasi kesehatan dan praktik yang memotivasi seseorang untuk memperoleh

informasi dan berbuat sesuatu untuk menghindari masalah kesehatan (Notoatmodjo, 2012).

e. Jumlah Obat Oral Yang Diminum Dalam Sehari

Faktor regimen terapi pada jumlah obat yang diterima berpengaruh terhadap tingkat kepatuhan (Rosyida et al., 2015). Jika jumlah item obat meningkat, maka nilai skor kepatuhan pada pasien DM tipe 2 akan menurun. Pasien yang mengkonsumsi 2 obat kemungkinan besar memiliki pengobatan yang kompleks.

3. Metode pengukuran kepatuhan

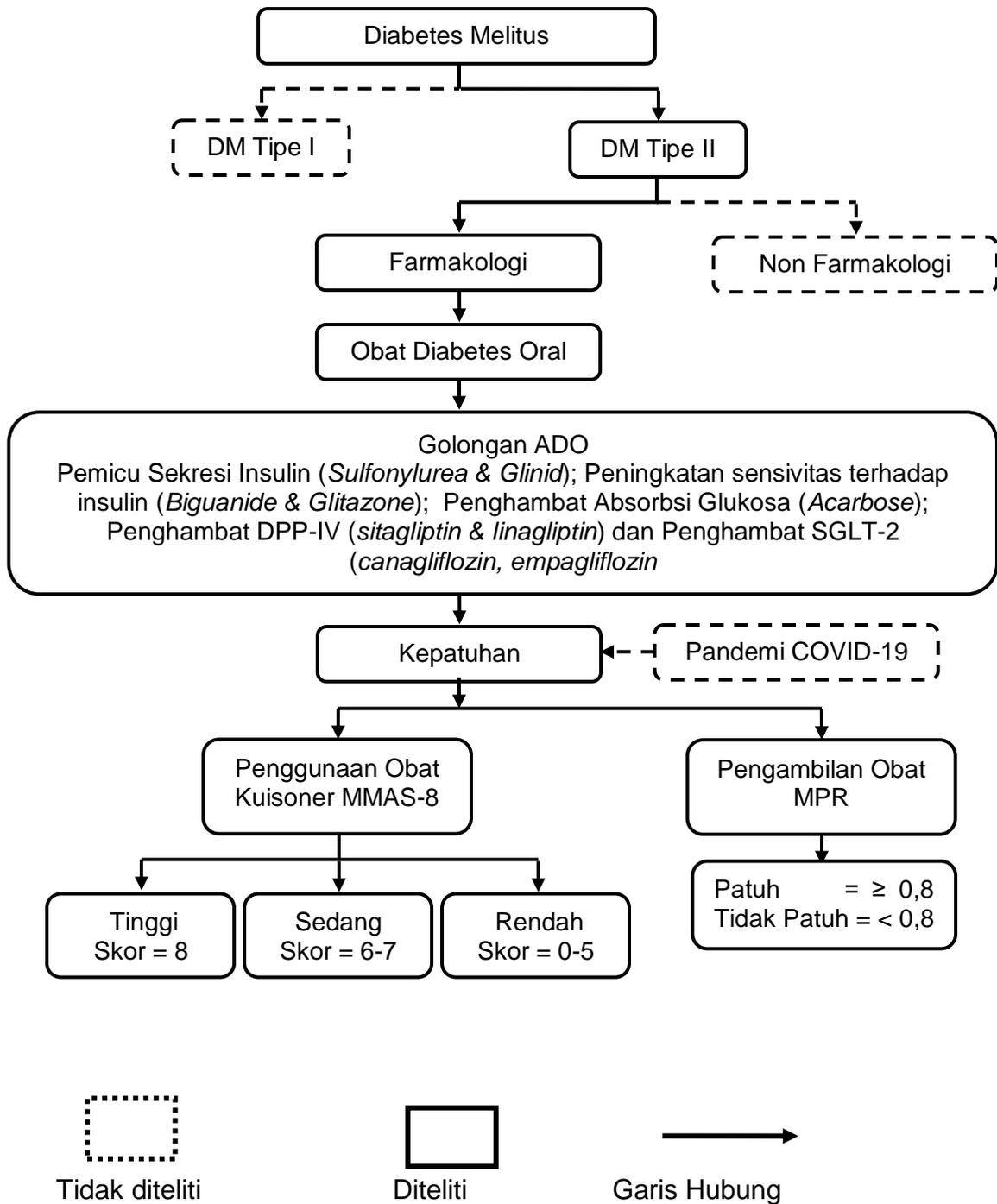
a. *Morisky Medication Adherence Scale 8-items (MMAS-8)*

Kuisisioner kepatuhan penggunaan obat menggunakan MMAS-8 berisikan 8 pertanyaan dengan masing-masing nilai setiap pertanyaan adalah 0-1, dimana nilai akhir 8 menunjukkan responden “patuh tinggi”, nilai akhir 6-7 menunjukkan responden “patuh sedang” dan nilai akhir 0-5 menunjukkan responden “patuh rendah” dalam penggunaan obat (Morisky et al., 2008).

b. *Medication Possession Ratio (MPR)*

Kepatuhan pengambilan obat digunakan rumus MPR (*Medication Possession Ratio*) yang dirumuskan sebagai jumlah hari perolehan obat dibagi dengan jumlah hari terlewat mengambil obat ditambah jumlah hari perolehan obat terakhir. Nilai perhitungan $MPR < 0,8$ menunjukkan bahwa pengambilan obat kembali tidak teratur dan kepatuhan pasien yang rendah (Trindade et al, 2011).

2.2 Kerangka Konseptual



Gambar 1. Kerangka Konseptual

2.3 Deskripsi Kerangka Konseptual

Kepatuhan minum obat merupakan prioritas awal yang perlu dilakukan untuk mencapai target terapi dan keberhasilan dalam pengobatan pada pasien DM Tipe 2.