

## **BAB II**

### **LANDASAN TEORI**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Diabetes Melitus**

###### a. Definisi

Menurut Riskesdas (2013), Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang diakibatkan oleh gangguan sekresi maupun kerja pada insulin.

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit degeneratif kronis yang penyebabnya karena terjadi kerusakan pada organ pankreas sehingga mengakibatkan pankreas tidak dapat menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup sesuai dengan kebutuhan tubuh. Kondisi ini menyebabkan terjadinya penumpukan glukosa di dalam darah (ADA, 2016).

###### b. Klasifikasi diabetes melitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) (2019), Diabetes dapat diklasifikasikan antara lain : Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, Diabetes Melitus Gestasional (DMG), Diabetes Melitus Tipe lain dan Pradiabetes.

###### 1) Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 dengan kasus 5% -10% yang berkembang pada masa kanak-kanak atau dewasa awal. Hasil dari penghancuran sel pankreas yang dimediasi autoimun, yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut.

Proses autoimun yaitu dimediasi oleh makrofag dan limfosit T dengan autoantibodi terhadap antigen sel (misalnya, antibodi sel pulau, antibodi insulin). Gejala awal yaitu poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), penurunan berat badan, dan lesu disertai hiperglikemia (Wells *et al.*, 2015).

## 2) Diabetes Tipe 2

Diabetes Melitus Tipe 2 (90% kasus) ditandai dengan kombinasi beberapa derajat resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Resistensi insulin dimanifestasikan oleh peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hepatic, dan penurunan penyerapan glukosa oleh otot rangka (Wells *et al.*, 2015).

## 3) Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

Diabetes Melitus Gestasional (DMG) timbul pada trimester kedua dari kehamilan dan umumnya hilang setelah persalinan. Untuk menurunkan risiko terjadinya keguguran spontan, cacat dan kelebihan berat badan bayi atau kematian perinatal pada wanita hamil dengan penyakit gula yaitu dengan regulasi glukosa yang ketat. Karena antidiabetika oral tidak dapat digunakan pengobatan harus dialihkan ke insulin (Tjay & Rahardja, 2015).

#### 4) Diabetes Melitus Tipe Lain

Jenis diabetes tertentu karena penyebab lain, misalnya, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes awitan maturitas pada usia muda), penyakit pankreas eksokrin (seperti *cystic fibrosis* dan pankreatitis), dan diabetes yang diinduksi obat ataupun bahan kimia yaitu pada penggunaan glukokortikoid, dan pada pengobatan HIV/AIDS, serta setelah transplantasi organ.

#### 5) Pra-diabetes

Pra-diabetes adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah seseorang berada diantara kadar normal dan diabetes, lebih tinggi dari pada normal tetapi tidak cukup tinggi untuk dikategorikan ke dalam diabetes tipe 2.

Kondisi pra-diabetes merupakan faktor risiko pada diabetes, serangan jantung dan stroke. Jika tidak dikontrol secara baik, kondisi pra-diabetes dapat meningkat menjadi diabetes tipe 2 dalam kurun waktu 5-10 tahun. Mencegah atau menunda timbulnya diabetes dilakukan dengan pengaturan diet dan olahraga yang baik.

Ada 2 tipe kondisi pra-diabetes, meliputi: *Impaired Fasting Glucose* (IFG) adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa darah puasa seseorang sekitar 100-125 mg/dl (kadar glukosa darah puasa normal: <100 mg/dl). *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) atau Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) adalah suatu keadaan dimana kadar glukosa darah seseorang pada uji toleransi glukosa berada di

atas normal namun tidak cukup tinggi untuk dikategorikan ke dalam kondisi diabetes. Diagnosa IGT ditetapkan jika kadar glukosa darah seseorang 2 jam setelah mengkonsumsi 75 gram glukosa per oral yang berada diantara 140-199 mg/dl (Depkes RI, 2005).

c. Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus Tipe 2 yang berhubungan dengan insulin, yaitu pada resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer sehingga dapat menghambat produksi glukosa oleh hati. Normal insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Reseptor tidak mampu dalam mengikat insulin sehingga terjadi resistensi di sel pada Diabetes Melitus Tipe 2 yang disertai dengan penurunan reaksi intrasel, sehingga insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan (Rahman & Octavia, 2019).

d. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Terjadinya resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas merupakan kerusakan sentral dari Diabetes Melitus Tipe 2. Hasil penelitian terbaru diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang terlibat pada Diabetes Melitus Tipe 2 yaitu jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), dan ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), serta otak (resistensi insulin), yang

ikut berperan mengakibatkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan 3 jalur patogenesis baru dari *ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada Diabetes Melitus Tipe 2 (Perkeni, 2021).

e. Manifestasi Klinik

Menurut Depkes RI (2005), pada Diabetes Melitus Tipe 2 gejala yang seringkali muncul tanpa diketahui. Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 pada umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf.

Bertambahnya usia, indeks massa tubuh, olahraga, riwayat Diabetes Melitus dalam keluarga dan ketepatan dalam minum obat merupakan faktor yang dapat terjadi peningkatan kadar glukosa darah (Rahmawaty & Hidayah, 2020).

Faktor risiko penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 yaitu faktor risiko tidak dapat dimodifikasi adalah: usia  $\geq 40$  tahun, ada riwayat keluarga diabetes melitus, riwayat pernah menderita diabetes gestasional, riwayat berat badan yang lahir rendah (kurang dari 2500 gram). sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu: kegemukan (BB  $> 120\%$  BB ideal atau IMT  $> 23$  kg/m<sup>2</sup>) dan lingkar perut pria adalah  $\geq 90$  cm dan wanita  $\geq 80$  cm, kurangnya aktivitas fisik, Hipertensi, TD di atas: 140/90 mmHg, riwayat dislipidemia yaitu kadar lipid

(kolesterol HDL  $\leq$  35 mg/dL) dan atau trigliserida  $\geq$  250 mg/dL), memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, diet tidak sehat, dengan tinggi gula dan rendah serat, merokok (Kemenkes RI, 2019). Sedangkan faktor risiko yang dapat di modifikasi yaitu berupa pola makan, pola kebiasaan sehari-hari seperti makan, pola istirahat, pola aktifitas dan pengelolaan stress (Muthoharoh *et al.*, 2020).

Tanda dan gejala pada penyakit Diabetes Melitus antara lain: keluhan klasik, yaitu : sering kencing (poliuria), cepat lapar (polifagia), sering haus (polidipsi), berat badan menurun secara cepat tanpa penyebab yang jelas, tenaga kurang-lemas. sedangkan keluhan lainnya, yaitu : kesemutan, gatal di daerah *genitalia*, keputihan pada wanita (*flour albus*), luka sulit sembuh, bisul yang hilang timbul, penglihatan kabur, mudah mengantuk, disfungsi ereksi (Kemenkes RI, 2019).

f. Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis Diabetes Melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan yaitu secara enzimatik 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 pasien Diabetes Melitus. Perlu dicurigai adanya diabetes melitus apabila terdapat keluhan seperti : keluhan klasik Diabetes Melitus yaitu poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya dan

keluhan lain yaitu lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulva* pada wanita.

Kriteria diagnosis diabetes melitus yaitu pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, selanjutnya pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia serta pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria Diabetes Melitus digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT):

- 1) Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) yaitu hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 – 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dL;
- 2) Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) yaitu Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 -jam setelah TTGO antara 140 – 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/Dl. Diagnosis prediabetes juga berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c : angka 5,7 – 6,4%.

**Tabel 1.** Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.

	HbA1c (%)	Glukosa darah	Glukosa plasma 2 jam setelah
		Puasa (mg/dL)	TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

(Perkeni, 2021)

## g. Penatalaksanaan

Secara umum tujuan penatalaksanaan adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Tujuan penatalaksanaan yaitu;

- 1) Tujuan jangka pendek : untuk menghilangkan keluhan Diabetes Melitus, dan memperbaiki kualitas hidup, serta mengurangi risiko komplikasi akut.
- 2) Tujuan jangka panjang : untuk mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
- 3) Tujuan akhir pengelolaan : turunnya morbiditas dan mortalitas Diabetes Melitus (Perkeni, 2021).

Terapi pengobatan pada pasien diabetes melitus menggunakan obat antidiabetik oral dan atau insulin untuk menurunkan kadar gula darah mencapai normal (Dwi *et al.*, 2019).

## 1. Terapi Non Farmakoterapi

Tindakan umum untuk penanganan Diabetes Melitus yaitu dengan melakukan diet (diet pembatasan kalori), gerak badan (olahraga) dan berhenti merokok. Akan tetapi, tindakan seperti itu dirasa kurang efektif oleh karena itu, untuk mengontrol kadar gula darah



yang tinggi yang sangat efektif dengan penggunaan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) (Risal *et al.*, 2021).

- a. Pengaturan makan, salah satunya yaitu diet makanan dengan komposisi yang seimbang. Pengaturan makan disesuaikan dengan kebutuhan jumlah kalori dengan pertumbuhan, status gizi, umur, sters akut dan kegiatan fisik, sehingga dapat mencapai dan mempertahankan berat badan yang ideal. Pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri.
- b. Latihan jasmani adalah kegiatan jasmani dan latihan jasmani dilakukan secara teratur sebanyak 3-5 kali per/minggu sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit per/minggu. jeda antar latihan yaitu tidak melebihi dari 2 hari berturut-turut. Latihan jasmani untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti: jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Denyut jantung yang maksimal dihitung dengan cara mengurangi angka 220 dan usia pasien. Pada penderita Diabetes Melitus tanpa kontraindikasi yaitu :

contohnya osteoarthritis, hipertensi yang tidak terkontrol, retinopati, nefropati dan dianjurkan melakukan *resistance training* seperti latihan beban 2-3 kali/perminggu sesuai petunjuk dokter (Kemenkes RI, 2019).

## 2. Terapi Farmakologi:

### a. Terapi Insulin

Insulin biasanya dapat diberikan secara subkutan dengan suntikan atau pompa insulin. Insulin juga dapat diberikan secara intravena. Saat ini tersedia insulin manusia dan analog insulin. Pengobatan dengan insulin diberikan dalam kasus untuk menurunkan glukosa darah sehingga tidak terjadi komplikasi kronis, memiliki kontrol darah yang buruk (HbA1C > 7,5% atau kadar glukosa puasa > 250 mg/dL), riwayat pankreatomi, mengalami Diabetes Melitus Tipe 2 selama 10 tahun, penderita hepatitis kronis, TBC paru, patah tulang, kanker, dan mengurangi efek samping obat oral (Hardianto, 2020).

Mekanisme Kerja Insulin yaitu : target organ utama insulin adalah hepar, otot dan adiposa. Peran utamanya yaitu ambilan, utilisasi dan penyimpanan nutrien di sel. Efek dari anabolik insulin yaitu stimulasi, utilisasi dan penyimpanan glukosa, asam amino, asam lemak intrasel, untuk efek katabolismenya yaitu (pemecahan glikogen, lemak dan

protein) dihambat. Semua efek dilakukan dengan cara stimulasi transpor substrat dan ion ke dalam sel, menginduksi translokasi protein, mengaktifkan dan menonaktifkan enzim spesifik, juga merubah jumlah protein dengan mempengaruhi kecepatan transkripsi gen dan translasi mRNA spesifik.

Jenis-jenis insulin ada tiga antara lain:

- 1) Insulin kerja pendek/cepat (insulin terkait dengan makan) yaitu lama kerja 4-8 jam, digunakan untuk mengendalikan glukosa darah sesudah makan, dan diberikan sesaat sebelum makan. Contohnya: insulin manusia regular kerja pendek (diberikan 30-45 menit sebelum makan dengan lama kerja 6-8 jam), insulin analog kerja cepat (diberikan 5-15 menit sebelum makan dengan lama kerja 4-6 jam).
- 2) Insulin kerja menengah yaitu dengan lama kerja 8-12 jam, diabsorpsi lebih lambat, dan menirukan pola sekresi insulin endogen (insulin puasa). Digunakan untuk mengendalikan glukosa darah basal (saat tidak makan/puasa). Contohnya: insulin manusia NPH.
- 3) Insulin kerja panjang yaitu lama kerja 12-24 jam, diabsorpsi lebih lambat, mengendalikan glukosa darah basal. Digunakan 1 kali yaitu malam hari sebelum tidur atau 2 kali yaitu pagi dan malam hari. Contohnya: insulin analog kerja panjang. Untuk memenuhi kebutuhan pasien

tertentu, juga tersedia insulin campuran (*premixed*), yang merupakan campuran antara insulin kerja cepat dan kerja menengah (insulin analog). Insulin campuran tersedia dalam perbandingan tetap antara insulin kerja pendek atau cepat dan menengah.

b. Obat Antidiabetik Oral

Pengobatan secara farmakologi diberikan apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran hanya dengan modifikasi gaya hidup. Terapi antidiabetik oral merupakan terapi farmakologi utama untuk mengatasi diabetes melitus tipe 2. Terapi dapat berupa terapi antidiabetik tunggal maupun kombinasi dua antidiabetik oral. Terapi antidiabetik oral diberikan untuk penderita yang memiliki kadar gula darah puasa  $>126$  mg/dL (Udayani & Herleeyana, 2016). Pemilihan dan penentuan regimen antidiabetik oral yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit DM serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada (Suryanita & Asri, 2020).

c. Terapi kombinasi

Terapi kombinasi obat antihiperqlikemia oral, secara terpisah maupun *fixed dose combination*, menggunakan 2 macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada

keadaan tertentu jika sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperqlikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dan insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, maka dapat diberikan kombinasi tiga obat oral (Perkeni, 2021).

#### h. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Berkurangnya sekresi insulin dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein mengakibatkan komplikasi DM. Pengontrolan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dapat mencegah terjadinya komplikasi. Secara umum komplikasi yang terjadi dikelompokkan menjadi 2, yaitu: komplikasi akut metabolik, berupa gangguan metabolit jangka pendek seperti hipoglikemia, ketoasidosis, dan hiperosmolar; dan komplikasi lanjut, komplikasi jangka panjang yang mengakibatkan makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer dan stroke), mikrovaskular (nefropati, retinopati dan neuropati), dan gabungan makrovaskular dan mikrovaskular (diabetes kaki) (Hardianto, 2020). Berikut ini beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai antara lain :

- 1) Hipoglikemia yaitu ditandai dengan gejala klinis yaitu penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, pitam (pandangan menjadi gelap), keluar keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai hilang kesadaran. Apabila tidak segera

ditolong dapat terjadi kerusakan otak dan akhirnya kematian. Pada hipoglikemia, kadar glukosa plasma penderita kurang dari 50 mg/dl, walaupun ada beberapa orang tertentu yang sudah menunjukkan gejala hipoglikemia pada kadar glukosa plasma di atas 50 mg/dl. Kadar glukosa darah yang terlalu rendah dapat menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak dapat berfungsi bahkan dapat rusak. Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita diabetes tipe 1, yang dapat dialami 1 – 2 kali perminggu. Pada penderita diabetes tipe 2, serangan hipoglikemia jarang terjadi, meskipun penderita tersebut mendapatkan terapi insulin.

## 2) Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Keadaan ini diakibatkan karena stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Jika diketahui dengan cepat, hiperglikemia dapat dicegah tidak menjadi parah. Hiperglikemia ini dapat memperburuk gangguan kesehatan seperti gastroparesis, disfungsi ereksi, dan infeksi jamur pada vagina.

Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, yaitu ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis = DKA*) dan *Hyperosmolar*

*Hyperglycemic State* (HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah yaitu dengan kontrol kadar gula darah yang ketat.

### 3) Komplikasi Makrovaskular

Penyakit jantung koroner (*coronary heart disease* = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral vascular disease* = PVD) yang umumnya berkembang pada penderita diabetes merupakan jenis komplikasi makrovaskular. Komplikasi Makrovaskular juga dapat terjadi pada Diabetes Melitus tipe-1, yang lebih sering merasakan komplikasi makrovaskular yaitu penderita Diabetes Melitus tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan. Kombinasi dari penyakit-penyakit komplikasi makrovaskular dikenal dengan *Syndrome X*, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, dan *Insulin Resistance Syndrome*. Karena penyakit jantung sangat besar risikonya, maka pencegahan komplikasi terhadap jantung dilakukan dengan pengendalian tekanan darah, kadar kolesterol dan lipid darah.

### 4) Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular terutama terjadi pada penderita diabetes tipe-1. Hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglykasi (termasuk HbA1c) mengakibatkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh sehingga terjadi

penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal inilah yang mendorong terjadinya komplikasi mikrovaskuler seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Disamping itu karena kondisi hiperglikemia, ketiga komplikasi ini juga dipengaruhi oleh faktor genetik. Untuk mencegah atau memperlambat jalan perkembangan komplikasi mikrovaskular dengan cara yang signifikan yaitu pengendalian kadar gula darah yang ketat (Depkes RI, 2005).

## 2. Obat Antidiabetik Oral

Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dibedakan menjadi : pemicu sekresi insulin yaitu golongan sulfonilurea (glibenklamide, glimepiride, glipizide, gliquidone, gliclazide), dan golongan glinid (repaglinide dan nateglinide), penambah sensitivitas terhadap insulin yaitu golongan biguanide (metformin) dan golongan thiazolidinedione (pioglitazone dan rosiglitazone), penghambat absorpsi glukosa yaitu penghambat alfa glukosidase (acarbose), penghambat absorpsi glukosa yaitu penghambat dpp-iv (dipeptidyl peptidase-iv) (sitagliptin dan linagliptin), dan penghambat sglT-2 (*sodium glucose co-transporter 2*) (dapagliflozin) (Anonim, 2019). Obat Hipoglikemik Oral (OHO) meliputi :

### a. Pemicu sekresi insulin

- 1) Golongan Sulfonilurea, efek utamanya yaitu meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping yang utamanya yaitu hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Obat ini untuk penyakit Diabetes Melitus tipe-2. Obat yang termasuk golongan ini yaitu



glibenklamide, glimepiride, glipizide, gliquidone, gliklazide (Anonim, 2019).

- a) Glibenklamide, derivat klormetoksi ini (1969) adalah obat pertama dari antidiabetik generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemik  $\pm 100$  kali lebih kuat dari pada tolbutamid. Risiko 'hipo' juga lebih besar dan lebih sering terjadi terutama pada lansia (malam hari), juga gangguan hati atau ginjal, pola kerjanya berlainan dengan sulfonilurea lain, yaitu dengan *single-dose* pagi hari yang mampu menstimulasi sekresi insulin dalam setiap pemasukan glukosa (sewaktu makan). Dengan demikian selama 24 jam tercapai regulasi gula darah optimal yang mirip pola normal. Dosis : permulaan 1 dd 2,5-5 mg (1 kali sehari 2,5-5 mg), bila perlu dinaikkan setiap minggu sampai maksimal 2 dd 10 mg (2 kali sehari 10 mg).
- b) Glimepiride yaitu derivat pyrrolin (1995) dengan khasiat dan penggunaan sama. Dosis: 1 dd 1-4 mg (1 kali sehari 1-4 mg), maks 6 mg sehari, a,c (sebelum makan).
- c) Glipizide merupakan derivat pirazin dari glibenklamida yang juga termasuk generasi ke-2 (1971). Khasiat hipoglikemik dan pola kerjanya sama dengan glibenklamida; daya kerjanya bertahan 12-24 jam, walaupun plasma-t  $\frac{1}{2}$  hanya 2-4 jam. Dosisnya yaitu 1 dd 2,5-5 mg  $\frac{1}{2}$  jam a.c (1 kali sehari 2,5-5 mg setiap setengah jam sebelum makan), maksimal 3 dd 15 mg (3 kali sehari 15 mg).

- d) Gliquidone adalah derivat metil (1975) dari glibeklamida. Risiko hipoglikemia juga lebih ringan. Dosis: 1 dd 15 mg (1 kali sehari 15 mg) pada waktu makan pagi, maksimal 2 dd 30 mg d.c (2 kali sehari 30 mg pada waktu makan).
  - e) Gliklazide adalah derivat toluisulfonilurea (1972), yang termasuk generasi ke-2 dan  $\pm 6$  kali lebih kuat dengan lama kerja lebih dari 12 jam ( $t_{1/2} \pm 10$  jam). Berkhasiat antiagregasi trombosit dan dapat memperbaiki aktivitas fibrinolitik dari endotel pembuluh. Jarang menimbulkan 'hipo' .dosis: oral 1-3 dd 80 mg (1-3 kali sehari 80 mg) dari sediaan retard (Tjay & Rahardja, 2015).
- 2) Golongan glinid yaitu memiliki cara kerja yang sama dengan Sulfonilurea yaitu dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinide dan nateglinide. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati dan dapat mengatasi hiperglikemia *post prandial*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Contoh obat: repaglinide dan nateglinide (Anonim, 2019).
- a) Repaglinide adalah termasuk kelompok carbamoylmethylbenzoic-acid (CMBA, 1998). Bekerja sesuai suatu mekanisme khusus, yaitu memicu pelepasan insulin dari pankreas segera sesudah makan. Insulin yang dilepaskan yaitu cukup untuk menurunkan kadar glukosa darah se usai makan. Digunakan

sebagai obat tunggal pada diabetes tipe-2 atau bersama metformin untuk memperkuat efeknya. Harus diminum tepat sebelum makan; karena resorpsinya cepat dan tuntas kadar darah puncak tercapai dalam 1 jam. Bioavailability (BA) 63%, persentase peningkatan (pada protein) (PP) 98%,  $t_{1/2}$  1 jam dan dalam hati dirombak menjadi metabolit inaktif yang diekskresi terutama melalui feses. Efek samping yang terpenting sama dengan antidiabetik oral lainnya (hipoglikemia). Juga gangguan visus, lambung-usus dan reaksi alergi. Dosis: 3-4 dd 1-2 mg  $\frac{1}{2}$  jam a.c (3-4 kali sehari 1-2 mg setiap setengah jam sebelum makan).

- b) Nateglinide adalah derivat (1999) dengan khasiat, penggunaan dan sifat-sifat yang kurang lebih sama. Dosis: 3 dd 60 mg a.c (3 kali sehari 60 mg sebelum makan), maksimal 3 dd 180 mg (3 kali sehari 180 mg) (Tjay & Rahardja, 2015).

b. Penambah sensitivitas terhadap insulin

1) Golongan biguanide

Salah satu obat yang termasuk dalam golongan biguanide adalah metformin (Anonim, 2019).

Metformin adalah derivat dimetil dari kelompok biguanida (1959) yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati serta menurunkan kolesterol-LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan trigliserida. Lagi pula menekan nafsu makan dan berbeda dengan sulfonilurea-tidak

meningkatkan berat badan. Oleh karena itu digunakan pada Diabetes Melitus Tipe 2 sebagai monoterapi pilihan pertama bagi terutama pasien (sangat) gemuk.

Dengan daya kerja supresi produksi dan penyerapan glukosa, fluktuasi glukosa darah menjadi lebih kecil dan nilai rata-ratanya menurun. Khusus digunakan pada diabetes tipe-2 bila diet tunggal tidak mencukupi. Efek samping pada awal terapi agak sering (20%) terjadi dan berupa gangguan alat pencernaan, antara lain mual, muntah, diare dan anoreksia, terutama pada dosis di atas 1,5 g/hari. Jarang sekali terjadi asidosis asam laktat yang mengancam jiwa, terutama lansia. Oleh karena itu pasien di atas 60 tahun sebaiknya jangan diberi metformin sebagai terapi permulaan. Rasa logam di mulut adakalanya dialami, risiko hipoglikemia sangat kecil. Tidak dianjurkan bagi kehamilan dan laktasi sebagai gantinya adalah insulin parenteral. Dosis: 3 dd 500 mg (3 kali sehari 500 mg) atau 2 dd 850 mg d.c (2 kali sehari 850 mg pada waktu makan). Bila perlu berangsur-angsur dinaikkan dalam waktu 2 minggu sampai maksimal 3 dd 1 g (3 kali sehari 1 gram) (Tjay & Rahardja, 2015).

- 2) Golongan thiazolidinedione adalah golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone dan rosiglitazone (Anonim, 2019).

- a) Pioglitazone adalah derivat (1999) dengan khasiat dan penggunaan yang sama. Khasiat maksimal baru tercapai setelah 6-8 minggu. Efek toksik reversibel terhadap hati sudah nampak sesudah 2-3 minggu, maka perlu pemantauan teratur sejak dini. Dosis: 1 dd 15-30 mg a.c atau pc (1 kali sehari 15-30 mg sebelum makan atau setelah makan).
- b) Rosiglitazone adalah senyawa tiaolidindion ini (1997) memperbaiki sensitivitas insulin di antara lain jaringan lemak, otot kerangka dan dalam hati juga penyerapan glukosa perifer. Mekanisme kerja zat ini adalah agonis PPAR-gamma (*peroxisome proliferator activated receptor*). PPAR adalah suatu kelompok faktor transkripsi (alfa, beta, gamma), yang berperan pada pemasakan adiposit (sel lemak) dan ekspresi dari gen-gen yang bertalin dengan metabolisme intermedier. Efek samping utamanya adalah meningkatnya berat badan akibat retensi air, yang diperkuat oleh kombinasi dengan insulin atau NSAID (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drug*). Dosis: bersama metformin atau sulfonilurea, 1-2 dd 4 mg ac atau pc (1-2 kali sehari 4 mg sebelum makan atau setelah makan) (Tjay & Rahardja, 2015).
- c. Penghambat absorpsi glukosa
  - 1) Penghambat alfa glukosidase adalah obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga

memberikan efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah acarbose (Anonim, 2019).

Acarbose adalah senyawa tera-maltosa ini berasal dari kuman (1990) dan berbeda cara kerjanya dengan antidiabetik lain. Dalam duodenum, zat ini berkhasiat menghambat enzim glucosidase (maltase, sukrase, glucoamilase) yang perlu untuk perombakan di polisakarida dari makanan menjadi monosakarida. Dosis permulaan 3 dd 50 mg (3 kali sehari 50 mg) langsung sebelum makan, bila perlu dinaikkan setelah 1-2 minggu sampai maksimal 3 dd 100 mg (3 kali sehari 100 mg) (Tjay & Rahardja, 2015).

d. Penghambat absorpsi glukosa

1) Penghambat DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) adalah Obat golongan ini yaitu menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucosa like peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktifitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung pada kadar glukosa darah. Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin dan linagliptin (Anonim, 2019).

a) Sitagliptin fosfat, digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasi dengan metformin atau pioglitazon, bila obat-obat ini kurang efektif. Contoh: sitagliptin 50 + metformin 500 mg (Tjay & Rahardja, 2015).

b) Linagliptin, Indikasi linagliptin yaitu terapi tambahan selain diet dan olahraga pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang tidak dapat

dikendalikan dengan metformin dan/atau sulfonilurea. Peringatan: tidak dapat digunakan pada pasien Diabetes Melitus Tipe 1 atau untuk pengobatan ketoasidosis diabetik, hipoglikemi, hentikan penggunaan jika muncul gejala pankreatitis akut (nyeri abdomen parah dan persisten), tidak direkomendasikan untuk anak di bawah 18 tahun. Efek samping : hipoglikemi pada pemberian bersama dengan metformin dan sulfonilurea; tidak umum: nasofaringitis, hipersensitivitas, dan batuk pada pemberian bersama dengan metformin. Dosis: 5 mg satu kali sehari (Kemenkes RI, 2019)

e. Penghambat SGLT-2 (*sodium glucose Co-transporter 2*)

Obat golongan ini merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini adalah Dapagliflozin (Anonim, 2019).

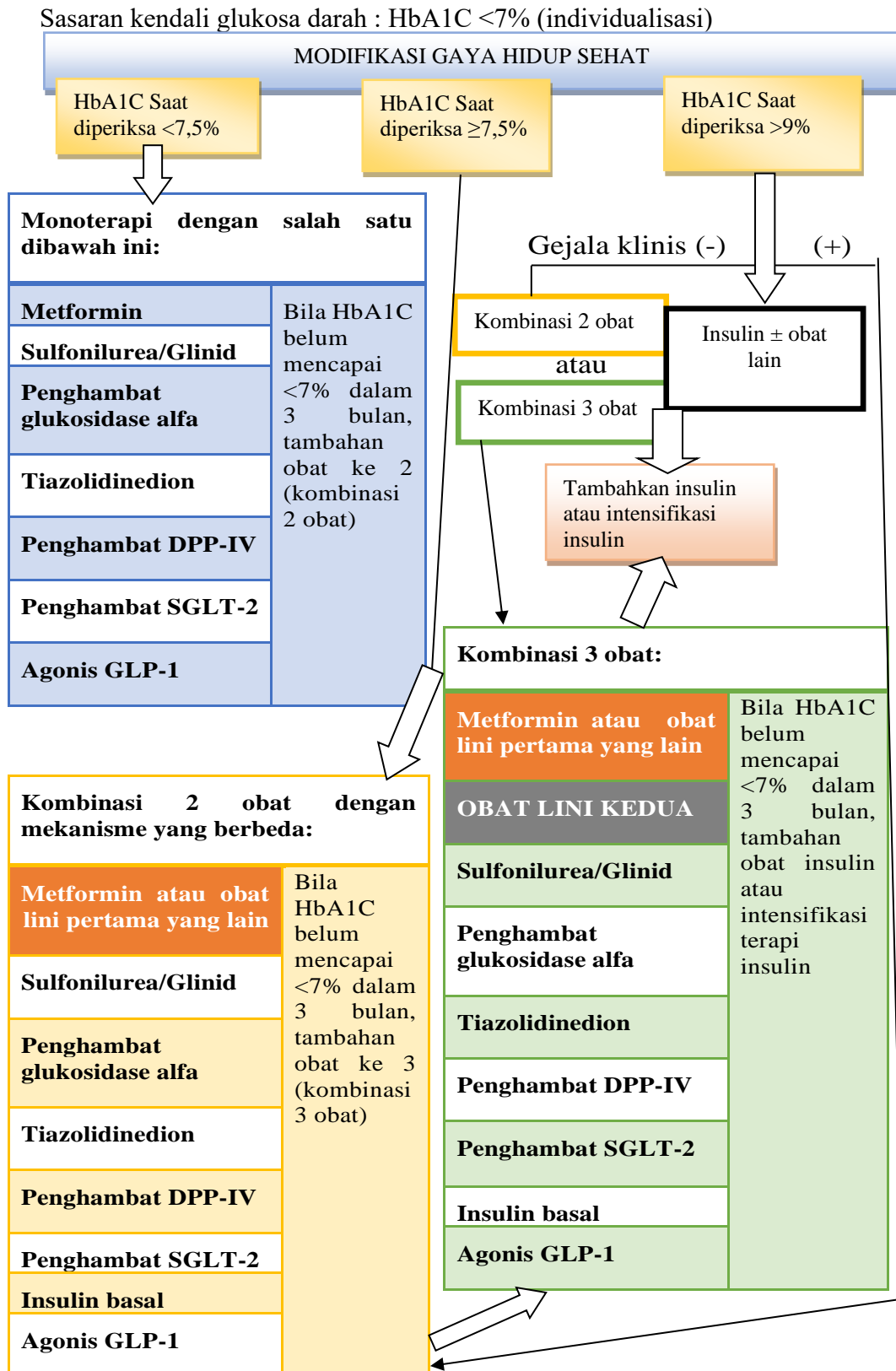
- 1) Dapagliflozin adalah per oral menurunkan kadar glukosa di ginjal, sehingga glukosa di ekskresi melalui urin dan kadarnya dalam plasma menurun. Persentase peningkatan (pada protein) (PP)  $\pm 91\%$ ,  $t_{1/2} \pm 13$  jam dan diekskresi sebagai metabolit melalui urin (75%) dan feses. Efek samping: infeksi saluran urin, dysuri, poliuri, mual dan pusing. Dosis: 1 dd 5-10 mg (1 kali sehari 5-10 mg) (Tjay & Rahardja, 2015).

**Tabel 2.** Profil Obat Antidiabetik Oral Yang Tersedia di Indonesia.

Golongan obat	Cara kerja utama	Efek samping utama	Penurunan HbA1C
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	Kenaikan berat badan, hipoglikemia	1,0 - 2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	Kenaikan berat badan, hipoglikemia	0,5 - 1,5 %
Biguanide (metformin)	Menekan produksi glukosa hati dan menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0 - 2,0%
Penghambat alfa-glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5 – 0,8%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5 – 1,4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Muntah	0,5 – 0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	0,8 – 1,0%

(Anonim, 2019).





Gambar 1. Algoritma pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2.

### 3. Interaksi Obat

#### a. Definisi

Interaksi obat adalah keadaan dimana suatu zat yang mempengaruhi aktivitas obat dan akibatnya dapat menghasilkan efek meningkat atau menurun (Poluan *et al.*, 2020). Interaksi obat ialah salah satu dari masalah terkait obat yang dapat mempengaruhi terapi pasien. Interaksi obat yaitu sebagai kerja atau efek obat yang berubah, atau mengalami modifikasi akibat interaksi obat dengan satu atau lebih (Zuniarto *et al.*, 2020). Interaksi obat dikatakan terjadi ketika efek suatu obat mengalami perubahan dengan adanya obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau oleh senyawa kimia lain yang berasal dari lingkungan (Handayani & Saibi, 2019). Interaksi obat juga dapat mempengaruhi keadaan klinis pasien dan dapat meningkatkan toksisitas pada pengobatan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi (Maindoka *et al.*, 2017).

#### b. Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan perubahan efek kerja dari suatu obat karena adanya obat lain ketika diberikan bersamaan sehingga efektivitas atau toksisitas obat lain berubah. Mekanisme interaksi dapat dibagi menjadi 2 yaitu interaksi farmakokinetika yang terjadi pada tahap absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi dan interaksi farmakodinamika yang terjadi saat efek obat dapat diubah oleh suatu obat lain di tempat aksi (NP & Dandan, 2019).

Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi :

- 1) Interaksi Farmasetik yaitu yang dimana interaksi ini terjadi antara dua obat yang diberikan dalam waktu bersamaan yang biasanya terjadi sebelum obat tersebut dikonsumsi.
- 2) Interaksi Farmakokinetik yaitu interaksi yang terjadi ketika obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) daripada obat lain, sehingga akibatnya dapat meningkatkan atau mengurangi efek farmakologis salah satu dari obat yang dikonsumsi tersebut (Agustin & Fitrianiingsih, 2020).

Interaksi yang terjadi pada tahap farmakokinetik sebagai berikut:

- a) Absorpsi Adalah proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Cara pemberian obat meliputi per oral, sublingual, rektal, intravena, intramuskular, subkutan, inhalasi, topikal, dan transdermal.
- b) Distribusi adalah dalam darah obat akan diikat oleh protein plasma. Ada beberapa jenis protein plasma yang terdapat dalam tubuh antara lain: albumin, alfa glikoprotein, CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*), SSBG (*Sexsteroid Binding Globulin*). Obat yang terikat dalam protein plasma akan dibawa dalam darah ke seluruh tubuh.
- c) Metabolisme adalah proses metabolisme obat terjadi di hati. Tempat metabolisme obat lainnya adalah dinding usus, ginjal, paru, darah, otak, kulit, dan lumen kolon (oleh flora usus).

Tujuan dari metabolisme obat adalah untuk mengubah obat non polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini umumnya obat diubah dari aktif menjadi tidak aktif, tetapi sebagian dapat berubah menjadi lebih aktif (jika asalnya adalah *prodrug*), kurang aktif, atau menjadi toksik.

Metabolisme obat terbagi dalam dua fase yaitu:

- i. Reaksi fase I yaitu oksidasi, reduksi dan hidrolisis yang mengubah obat menjadi lebih polar, yang mengakibatkan menjadi inaktif, lebih aktif, atau kurang aktif. Reaksi metabolisme yang terpenting yaitu oksidasi oleh *enzym cytochrome p450* (CYP). Salah satu isoenzim CYP yaitu CYP3A4/5 merupakan CYP yang paling banyak di hati, usus halus dan memetabolisme sebagian besar obat.
- ii. Reaksi fase II adalah glukoronidasi melalui enzim UDP-Glukoronil transferase yang terutama terdapat di mikrosom hati dan juga terdapat di jaringan ekstrahepatik (usus halus, ginjal, paru, dan kulit).

Interaksi dalam metabolisme obat ada dua yaitu:

- i. Induksi enzim metabolisme ialah peningkatan sintesis enzim metabolisme sehingga menyebabkan kecepatan metabolisme obat meningkat sehingga diperlukan peningkatan dosis obat.

- ii. Inhibisi enzim metabolisme ialah hambatan terhadap enzim metabolisme sehingga menyebabkan kadar obat yang menjadi substrat obat meningkat (jumlah enzim sedikit sehingga banyak obat yang tidak dapat dimetabolisme). Untuk mencegah toksisitas, diperlukan penurunan dosis obat yang bersangkutan dan tidak boleh diberikan bersama penghambat. Hambatan umumnya bersifat kompetitif karena berkaitan dengan substrat yang sama. Contohnya: obat-obatan A (terfenadin, astemizol, cisaprid) dan obat-obatan B (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin). Obat A dikontraindikasikan penggunaannya bersama obat B karena obat A merupakan substrat dari enzim CYP3A4/5 dan obat B adalah penghambat kuat dari enzim yang sama. Penggunaan bersamaan akan menyebabkan peningkatan kadar obat A sehingga menimbulkan efek toksik.
  
- d) Ekskresi adalah organ terpenting dalam ekskresi obat adalah ginjal. Obat diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh maupun metabolitnya. Cara eliminasi obat melalui ginjal yaitu ekskresi dalam bentuk utuh atau bentuk aktif. Ekskresi obat yang kedua terpenting adalah melalui empedu, kedalam usus, dan keluar bersama feses. Ekskresi melalui paru yaitu terutama untuk eliminasi gas anestetik umum. Ekskresi obat lainnya

dapat melalui: ASI, saliva, keringat, air mata, kuku, dan rambut (Anonim, 2019).

3) Interaksi Farmakodinamik yaitu interaksi yang terjadi antar obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis, atau efek samping yang hampir sama (Agustin & Fitriyaningsih, 2020). Mekanisme kerja obat : menimbulkan efek melalui interaksi dengan reseptornya pada sel organisme. Interaksi obat dengan reseptornya ini menghasilkan perubahan biokimiawi dan fisiologi yang merupakan respon khas untuk obat tersebut. Reseptor obat yaitu makromolekul seluler tempat obat terikat untuk menimbulkan efeknya (Anonim, 2019).

Dua obat yang digunakan pada saat bersamaan dapat saling mempengaruhi khasiatnya, yaitu dapat memperlihatkan kerja berlawanan (antagonisme) atau kerja sama (sinergisme):

a) Antagonisme yaitu terjadi jika kegiatan obat pertama dikurangi atau ditiadakan sama sekali oleh obat kedua yang memiliki efek farmakologi berlawanan, misalnya barbital dan strychnin, adrenalin dan histamin. Pada antagonisme kompetitif yaitu dua obat bersaing secara *reversibel* untuk reseptor yang sama, misalnya nalorfin dan morfin, kurare dan asetilkolin, antihistamin dan histamin, adapun obat-obat yang bersaing secara tak-*reversibel* untuk molekul yang sama, misalnya : zat-zat *chelasi* pada keracunan logam.

- b) Sinergisme yaitu kerja sama antara dua obat dan dikenal dua jenis:
- i. Adisi (penambahan) : efek kombinasi adalah sama dengan jumlah kegiatan dari masing-masing obat, misalnya kombinasi asetosal dan parasetamol, juga trisulfa.
  - ii. Potensiasi (peningkatan postensi) yaitu kedua obat saling memperkuat khasiatnya sehingga terjadi efek yang melebihi jumlah matematis dari  $a+b$ . Kedua obat kombinasi dapat memiliki kegiatan yang sama seperti estrogen dan progesteron, sulfametoksazol dan trimetoptin, asetosal dan kodein. Atau, satu obat dari kombinasi memiliki efek berlainan, misalnya analgetika dan klorpromazin, benzodiazepin dan memprobat/alkohol, perintang-MAO dan amfetamin, juga tiamin/piridoksin dan diklofenac (NSAIDs) (Tjay & Rahardja, 2015).
- c. Tingkat keparahan interaksi obat

Berdasarkan tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi tiga yaitu tingkat keparahan *serious-use alternative*, *monitor closely* dan *minor* (Medscape, 2022). Klasifikasi interaksi obat yaitu *major*, *moderate*, *minor*. *Major* yaitu sangat signifikan secara klinis, hindari kombinasi; risiko interaksi lebih besar daripada manfaatnya. *Moderate* yaitu secara klinis signifikan, biasanya menghindari kombinasi; gunakan hanya dalam keadaan khusus. *Minor* yaitu minimal signifikan

secara klinis, minimalkan risiko; menilai risiko dan mempertimbangkan obat alternatif, mengambil langkah-langkah untuk menghindari risiko interaksi dan/atau membuat rencana pemantauan (*Drugs.com*). Sedangkan menurut Agustin & Fitrianiingsih (2020) interaksi obat berdasarkan level signifikansi klinis atau tingkat keparahan dapat diklasifikasikan menjadi tiga tingkatan yaitu *minor*, *moderate*, dan *mayor*. *Minor* yaitu jika interaksi mungkin terjadi tetapi bisa dianggap tidak berbahaya. Sedangkan *Moderate* yaitu dimana interaksi ini dapat terjadi sehingga bisa meningkatkan efek samping obat. *Mayor* yaitu potensi berbahaya dari interaksi obat yang dapat terjadi pada pasien sehingga cara yang diperlukan adalah melakukan monitoring atau intervensi. Potensi berbahaya yang dimaksud adalah jika ada probabilitas tinggi dari peristiwa yang dapat merugikan pasien dimana salah satu akibatnya dapat menyebabkan kerusakan organ yang dapat membahayakan kehidupan pasien.

#### **4. Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap**

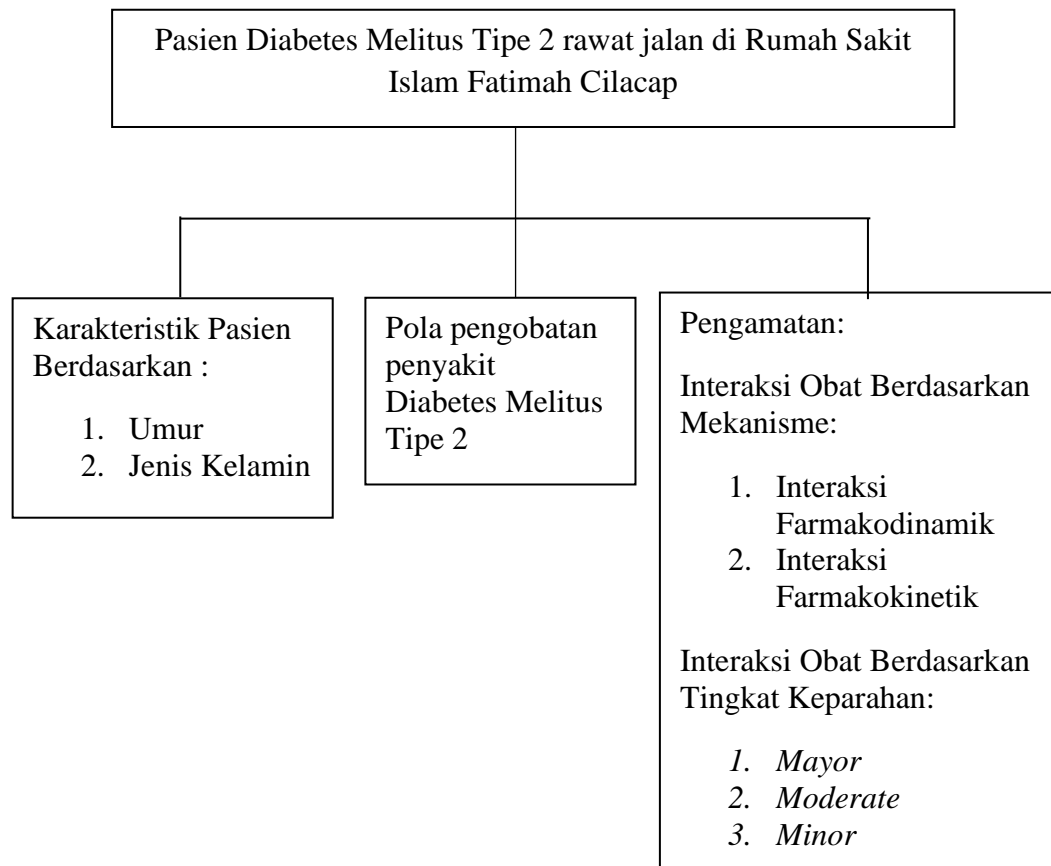
Menurut Permenkes RI nomor 3 tahun 2020 pasal 1 rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Kemenkes RI, 2020).

Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap adalah rumah sakit swasta di Kabupaten Cilacap yang terdaftar sebagai Rumah Sakit Tipe C. Dengan luas lahan sekitar 23.729 M<sup>2</sup>, Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap memiliki 10



(sepuluh) Ruang Rawat Inap, yang terbagi ke dalam beberapa kelas yaitu : VIP, I, II, III, ICU dan Kamar Bayi, ada 17 pelayanan di Klinik Rawat Jalan dan ada 16 Instalasi Penunjang baik rawat inap maupun rawat jalan. Dengan jumlah tempat tidur 179, Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap siap untuk melayani pasien umum dan kerjasama (instansi dan asuransi termasuk BPJS Kesehatan). Lokasi Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap di Jl. Ir. H. Juanda no. 20 Cilacap ini terus berbenah diri dalam segala aspek pelayanan baik manajemen rumah sakit, sarana prasarana, peralatan maupun SDM-nya.

## B. Kerangka Pemikiran



Gambar 2. Kerangka Pemikiran.

## C. Hipotesis

1. Mengkaji pola pengobatan penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap.
2. Mengkaji adanya potensi interaksi obat yang terjadi pada pengobatan pasien Diabetes Melitus Tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit Islam Fatimah Cilacap.