

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kerusakan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan pada beberapa organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (*American Diabetes Association*, 2014).

DM merupakan kondisi kronis yang terjadi karena tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara normal atau insulin tidak dapat bekerja secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk memasukkan glukosa yang diperoleh dari makanan ke dalam sel yang selanjutnya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya, seseorang yang terkena diabetes tidak dapat menyerap glukosa secara normal dan glukosa akan tetap berada pada sirkulasi darah (hiperglikemia) yang akan merusak jaringan. Kerusakan ini jika berlangsung kronis akan menyebabkan terjadinya komplikasi, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, neuropati, maupun ulkus pedis (*International Diabetes Federation*, 2012).

2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) menjadi 4 kelas, yaitu (ADA, 2014):

- a. DM tipe 1 dihasilkan dari kerusakan sel β pankreas, biasanya menyebabkan defisiensi insulin secara absolut.

- b. DM tipe 2 dihasilkan dari gangguan sekresi insulin secara progresif karena resistensi insulin.
- c. Tipe spesifik lain dari DM dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, seperti kerusakan genetik pada fungsi sel β , kerusakan genetik pada sekresi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, obat-obatan/kimia yang menyebabkan DM, infeksi, bentuk jarang dari diabetes yang disebabkan imun, dan sindrom genetik lain yang kadang-kadang dihubungkan dengan diabetes.
- d. DM gestational merupakan diabetes yang didiagnosa selama kehamilan. Awalnya didefinisikan sebagai toleransi glukosa yang ada pada kehamilan tetapi saat ini didefinisikan sebagai intoleransi glukosa dengan onset atau muncul pertama selama kehamilan (Diapedia, 2014).

2.3 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Terdapat beberapa faktor risiko yang merupakan pemicu dari penyakit diabetes melitus, diantaranya (PERKENI, 2011):

2.3.1 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

- a. Ras dan etnik
- b. Riwayat keluarga dengan diabetes (anak penyandang diabetes)
- c. Umur. Risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia > 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM.
- d. Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
- e. Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan BB normal.
- f. Penderita *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang

terkait dengan resistensi insulin.

- g. Penderita sindrom metabolik memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya. Memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau PAD (*Peripheral Arterial Diseases*).

2.3.2 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

- a. Berat badan lebih (IMT > 23 kg/m²).
- b. Kurangnya aktivitas fisik.
- c. Hipertensi (> 140/90 mmHg).
- d. Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL)
- e. Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2.

2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Pada penderita DM Tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Awal patofisiologis DM Tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai "Resistensi Insulin". Resistensi insulin banyak terjadi di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, antara lain sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak (*sedentary*), dan penuaan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Selain resistensi insulin, pada penderita DM Tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun

demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans secara otoimun sebagaimana yang terjadi pada DM Tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM Tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Sel-sel β kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan DM Tipe 2, sel-sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM Tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel β pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM Tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Tes toleransi glukosa oral (TTGO) adalah tes untuk mendiagnosis pra-diabetes dan diabetes. Berdasarkan TTGO, penderita DM Tipe 2 dapat dibagi menjadi 4 kelompok (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005):

1. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya normal
2. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya abnormal, disebut juga Diabetes

Kimia (*Chemical Diabetes*)

3. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa minimal (kadar glukosa plasma puasa < 140 mg/dl)
4. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa tinggi (kadar glukosa plasma puasa > 140 mg/dl).

2.5 Manifestasi Klinis

Berbagai gejala dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya DM apabila terdapat keluhan klasik seperti di bawah ini (PERKENI, 2011):

- a. Gejala klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, kelelahan, dan polifagia
 1. Poliuri (banyak kencing) merupakan salah satu gejala awal diabetes. Hal ini terjadi ketika kadar glukosa melebihi ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.
 2. Polidipsia (banyak minum) disebabkan tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin. Untuk menjaga agar urin tidak terlalu pekat, ginjal mempunyai sistem pengaturan sendiri, sehingga cairan tubuh ikut keluar bersama urin, dan jaringan tubuh mengalami dehidrasi.
 3. Kelelahan disebabkan karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga tidak ada ATP yang dihasilkan, sedangkan ATP merupakan sumber utama energi dalam tubuh.

4. Polifagia (banyak makan) disebabkan rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan ATP, akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak lagi dalam waktu yang relatif lebih singkat dari orang normal
- b. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita

2.6 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Guna penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*wholeblood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer (PERKENI, 2011).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti di bawah ini (PERKENI, 2011):

- a. Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita.

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara (PERKENI, 2011):

1. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

Kriteria diagnosis DM untuk dewasa tidak hamil dapat dilihat pada gambar 2.1. Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi glukosa dapat dilihat pada gambar 2.2. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, bergantung pada hasil yang diperoleh, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140 – 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L). Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100 – 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/L) dan pemeriksaan TTGO gula darah 2 jam < 140 mg/dL.

Kriteria diagnosis DM

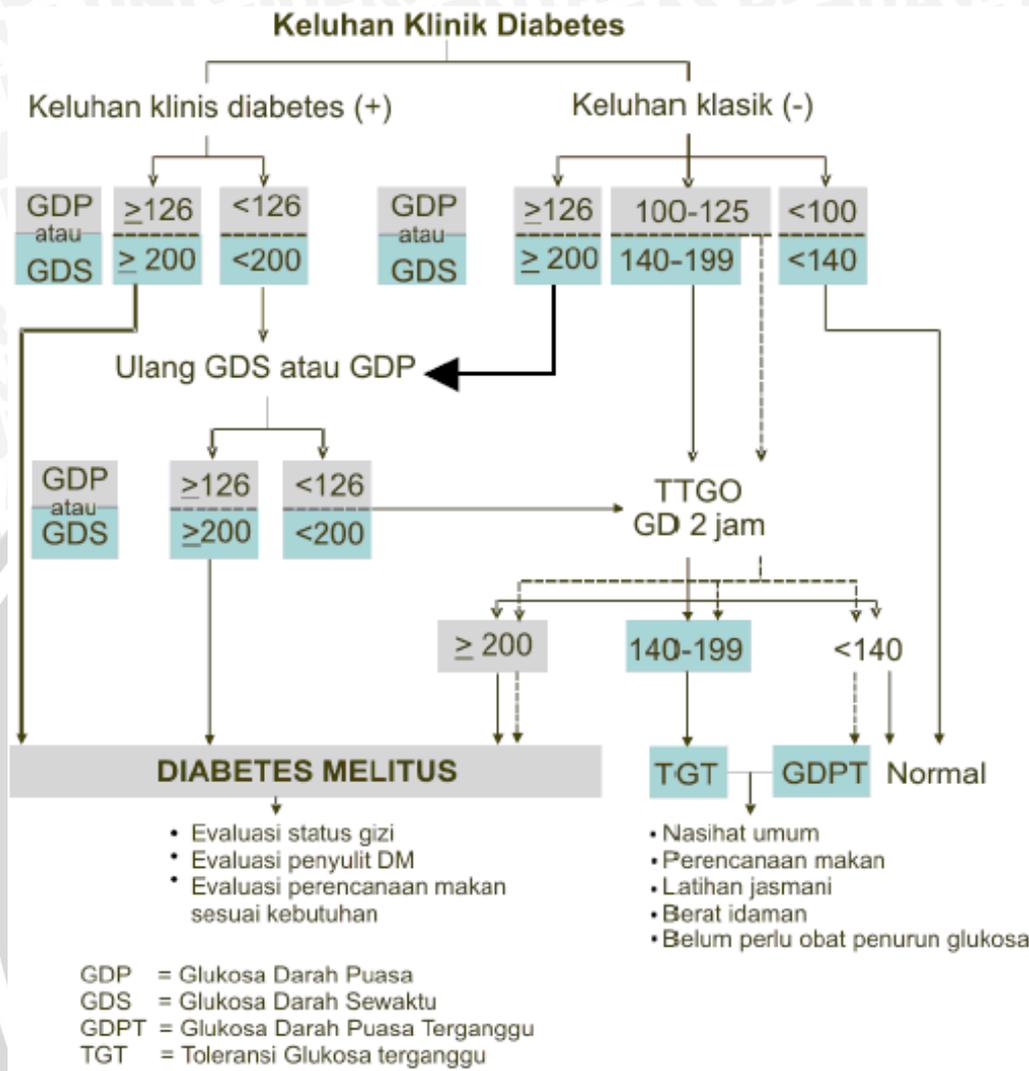
1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
Atau
2. Gejala klasik DM
+
Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
Atau
3. Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

**Pemeriksaan HbA1c ($\geq 6,5\%$) oleh ADA 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnosis DM, jika dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandardisasi dengan baik*

Gambar 2.1 Kriteria diagnosis DM (PERKENI, 2011)

Cara pelaksanaan TTGO (WHO, 1994):

- a. Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa
- b. Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan
- c. Diperiksa kadar glukosa darah puasa
- d. Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/ kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit
- e. Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai
- f. Diperiksa kadar glukosa darah 2 (dua) jam sesudah beban glukosa
- g. Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok



Gambar 2.2. Langkah-langkah diagnostik DM dan gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2011)

2.7 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi akut pada diabetes melitus antara lain (Boedisantoso R, 2007):

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah keadaan klinik gangguan saraf yang disebabkan penurunan glukosa darah < 60 mg/dl. Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala *adrenergic* (berdebar, banyak keringat, gemetar, rasa lapar) dan

gejala neuroglukopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma). Penyebab tersering hipoglikemia adalah akibat obat hipoglikemia oral golongan sulfonilurea, khususnya klorpropamida dan glibenklamida. Penyebab tersering lainnya antara lain: makan kurang dari aturan yang ditentukan, berat badan turun, sesudah olahraga, sesudah melahirkan dan lain-lain.

b. Ketoasidosis Diabetik

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan defisiensi insulin berat dan akut dari suatu perjalanan penyakit DM yang ditandai dengan trias hiperglikemia, asidosis dan ketosis. Timbulnya KAD merupakan ancaman kematian pada pasien DM.

c. Hiperglikemia Non Ketotik

Hiperosmolar Hiperglikemik Non Ketotik ditandai dengan hiperglikemia, hiperosmolar tanpa disertai adanya ketosis. Gejala klinis utama adalah dehidrasi berat, hiperglikemia berat dan sering kali gangguan neurologis dengan atau tanpa adanya ketosis.

Akibat kadar gula darah yang tidak terkontrol dan meninggi terus menerus yang dikarenakan tidak dikelola dengan baik mengakibatkan adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal. Perubahan dasar itu terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot pembuluh darah maupun pada sel masegeal ginjal, semuanya menyebabkan perubahan pada pertumbuhan dan kematian sel yang akhirnya akan menjadi komplikasi vaskular DM. Struktur pembuluh darah, saraf dan struktur lainnya akan menjadi rusak. Zat kompleks yang terdiri dari gula di dalam dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah menebal dan mengalami kebocoran (Waspadji, 2006).

Akibat penebalan ini maka aliran darah akan berkurang, terutama menuju kulit dan saraf. Akibat mekanisme di atas akan menyebabkan beberapa komplikasi antara lain (Waspadji, 2006):

a. Retinopati

Terjadinya gangguan aliran pembuluh darah sehingga mengakibatkan terjadi penyumbatan kapiler. Semua kelainan tersebut akan menyebabkan kelainan mikrovaskular. Selanjutnya sel retina akan berespon dengan meningkatnya ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular yang selanjutnya akan terbentuk neovaskularisasi pembuluh darah yang menyebabkan glaukoma. Hal inilah yang menyebabkan kebutaan.

b. Nefropati

Hal-hal yang dapat terjadi antara lain: peningkatan tekanan glomerular dan disertai dengan meningkatnya matriks ekstraseluler akan menyebabkan terjadinya penebalan membran basal yang akan menyebabkan berkurangnya area filtrasi dan kemudian terjadi perubahan selanjutnya yang mengarah terjadinya glomerulosklerosis. Gejala-gejala yang akan timbul dimulai dengan mikroalbuminuria dan kemudian berkembang menjadi proteinuria secara klinis selanjutnya akan terjadi penurunan fungsi laju filtrasi glomerular dan berakhir dengan gagal ginjal.

c. Neuropati

Yang paling sering dan paling penting gejala yang timbul berupa hilangnya sensasi distal atau seperti kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri dan lebih terasa sakit dimalam hari.

d. Penyakit jantung koroner

Kadar gula darah yang tidak terkontrol juga cenderung menyebabkan kadar zat berlemak dalam darah meningkat, sehingga mempercepat aterosklerosis (penimbunan plak lemak di dalam pembuluh darah). Aterosklerosis ini 2-6 kali lebih sering terjadi pada penderita DM. Akibat aterosklerosis akan menyebabkan penyumbatan dan kemudian menjadi penyakit jantung koroner.

e. Penyakit pembuluh darah kapiler

Mengenali dan mengelola berbagai faktor risiko terkait terjadinya kaki diabetes dan ulkus diabetes merupakan hal yang paling sering pada penyakit pembuluh darah perifer yang dikarenakan penurunan suplai darah di kaki.

2.8 Definisi Penyakit Ginjal Kronis (PGK)

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan suatu proses patofisiologi dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversible*, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2006).

Kriteria PGK (*National Kidney Foundation, 2002*):

1. Kelainan ginjal berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan manifestasi klinis dan kerusakan ginjal secara laboratorik atau kelainan pada pemeriksaan radiologi, dengan atau tanpa penurunan fungsi ginjal (penurunan LFG) yang berlangsung > 3 bulan.
2. Penurunan LFG < 60 ml/menit per 1,73 m² luas permukaan tubuh selama > 3

bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

2.9 Klasifikasi PGK

Klasifikasi gagal ginjal kronis yang dipublikasikan oleh *National Kidney Foundation* (NKF, 2002):

a. Tahap 1

Merupakan tahap dimana telah terjadi kerusakan ginjal dengan peningkatan (LFG) ($>90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) atau LFG normal.

b. Tahap 2

Reduksi LFG mulai berkurang sedikit (kategori mild) yaitu $60-89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

c. Tahap 3

Reduksi LFG telah lebih banyak berkurang (kategori moderate) yaitu $30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

d. Tahap 4

Reduksi LFG sangat banyak berkurang yaitu $15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

e. Tahap 5

Telah terjadi gagal ginjal dengan LFG yaitu $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$

2.10 Faktor Risiko PGK

Pada PGK, factor resiko dibagi menjadi 3 bagian, yaitu *susceptibility factor*, *initiation factor*, dan *progressive factor* (Joy, 2008).

1. *Susceptibility factors*

Susceptibility factor pada PGK merupakan faktor yang berhubungan dengan peningkatan resiko dari PGK, namun tidak bisa dimodifikasi dengan terapi farmakologi atau modifikasi lifestyle (Chisholm-Burns *et al.*, 2008). Adapun yang termasuk *susceptibility factor*, yaitu (Joy, 2008):

- a. Usia tua
- b. Kurangnya edukasi
- c. Ras
- d. Berkurangnya massa ginjal
- e. Berat lahir rendah
- f. Riwayat keluarga PGK

2. *Initiation factors*

Merupakan faktor yang saat itu paling mungkin menyebabkan terjadinya PGK. Adapun yang merupakan *initiation factors*, yaitu (Chisholm-Burns *et al.*, 2008):

a. Diabetes melitus

Disebabkan karena tingginya resiko komplikasi nefropati pada penderita DM, khususnya DM tipe 2. Pada penderita DM, peningkatan GRF, albuminuria, dan pembesaran ginjal merupakan gejala yang ditemukan hampir pada semua pasien saat diagnosis DM ditegakkan. Gejala-gejala ini bersifat sementara dan masih mungkin reversibel bila kadar glukosa darah terkendali. Setelah beberapa tahun mulai timbul perubahan struktural pada jaringan ginjal berupa penebalan membran basalis dan ekspansi mesangium yang menopang glomerulus. Perubahan ini menandai adanya permulaan nefropati. Bila selama itu kadar glukosa darah tetap tidak terkendali, hiperfiltrasi, mikroalbuminuria, dan kenaikan tekanan darah akan lebih jelas meskipun pasien tetap asimptomatik selama bertahun-tahun. Lama kelamaan jumlah protein yang dikeluarkan ke dalam urin makin meningkat secara progresif, akhirnya 10-30 tahun setelah menderita DM proteinuria menjadi persisten. Pada saat ini diagnosis nefropati sudah dapat ditegakkan. Sesuai dengan bertambah lamanya menderita DM, kerusakan

glomerulus berlanjut, menimbulkan gangguan faal ginjal yang ditandai dengan penurunan GFR, kemudian kadar kreatinin meningkat dan akhirnya timbul ESRD.

b. Hipertensi

Hipertensi dapat menyebabkan terjadinya PGK akibat adanya penurunan aliran darah ke ginjal secara persisten yang menyebabkan penurunan LFG.

c. Glomerulonephritis

Etiologi dan patofisiologis penyakit glomerular bervariasi dengan penyakit tertentu, sehingga sulit untuk dijadikan risiko untuk mengembangkan PGK pada pasien yang terkena penyakit glomerular. Penyakit glomerular Beberapa diketahui dengan cepat berkembang menjadi ESRD, sementara yang lain berkembang lebih lambat atau mungkin reversibel.

3. *Progressive factors*

Merupakan faktor yang mempercepat keparahan dari PGK. Yang merupakan *progressive factor*, yaitu (Joy, 2008):

a. Proteinuria

Pada kondisi PGK, protein akan *loss* ke urin karena gagal direabsorpsi kembali. Protein sendiri merupakan molekul besar yang sulit untuk diekskresi dan toksik pada nefron. Pada kondisi PGK, kemudian terjadi kondisi proteinuria menyebabkan molekul besar tersebut harus dipaksakan keluar yang lama kelamaan sifatnya yang toksik tersebut akan memperparah kondisi dari PGK.

b. Hipertensi

Penyebab paling umum kedua PGK adalah hipertensi. Prevalensi hipertensi berkorelasi dengan derajat disfungsi ginjal (penurunan LFG) dengan 40% dari pasien dengan stadium PGK 1, 55% dari pasien dengan stadium PGK 2, dan lebih dari 75% dari pasien dengan stadium PGK 3 dengan hipertensi.

Risiko ESRD dikaitkan dengan kedua tekanan darah sistolik dan diastolik. tekanan darah lebih bdari 210/110 mmHg dikaitkan dengan 22% peningkatan risiko relatif berkembang ESRD, dibandingkan dengan tekanan darah kurang dari 120/80 mmHg.

c. Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyebab paling umum dari PGK. Risiko mengembangkan nefropati terkait dengan DM berhubungan erat dengan hiperglikemia dan sama untuk kedua tipe 1 dan tipe 2, meskipun sedikit lebih tinggi pada pasien dengan DM tipe 2. Diperkirakan 3% dari pasien dengan DM akan mengembangkan *End Stage Renal Disease* (ESRD), yaitu 12 kali lebih besar dibandingkan mereka yang tanpa DM.

d. Merokok

Merokok menginduksi hiperfiltrasi glomerular, produksi ADH yang meningkatkan tekanan darah, dan menyebabkan kerusakan tubulus proksimal, menghasilkan gangguan pada transport kationik.

e. Hiperlipidemia

Adanya hiperlipidemia meningkatkan prevalensi terjadinya PGK. PGK berhubungan dengan abnormalitas metabolisme lipoprotein. Pada akhirnya abnormalitas metabolisme lipoprotein ini akan menghasilkan lemak bebas yang bisa menyebabkan atherosclerosis yang meningkatkan resiko PGK. Penggunaan lipid lowering agent diketahui dapat menurunkan resiko kerusakan glomerulus.

f. Obesitas

Studi menunjukkan bahwa BMI ≥ 25 kg/m² pada umur 20 tahun dapat meningkatkan resiko PGK disbanding BMI dibawah 25 kg/m². Pada pria madengan BMI ≥ 30 dan wanita dengan BMI ≥ 35 , resiko meningkat 3 sampai 4

kali lipat.

Menurut data yang sampai saat ini dikumpulkan oleh Indonesian Renal Registry (IRR) pada tahun 2007-2008 didapatkan urutan etiologi terbanyak sebagai berikut: glomerulonefritis (25%), diabetes melitus (23%), hipertensi (20%) dan ginjal polikistik (10%) (Roesli, 2008).

2.11 Patofisiologi PGK

Terjadi pengurangan massa ginjal dan efek yang dihasilkan adalah hipertrofi struktural dan fungsional nefron sebagai mekanisme kompensasi. Perubahan aditif mengakibatkan peningkatan filtrasi glomerulus dan fungsi tubulus, baik reabsorpsi maupun sekresi, dalam nefron yang tersisa. Seiring waktu terdapat peningkatan tekanan kapiler glomerulus yang diperantarai oleh aktivitas renin angiotensin aldosterone. Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat dari kedua arteriol aferen dan eferen, tetapi memiliki efek preferensial untuk menyempitkan eferen, sehingga meningkatkan tekanan di glomerular kapiler yang mengakibatkan pori-pori di membran basal glomerulus mengembang dan mengubah ukuran penghalang yang dapat menyaring protein melalui glomerulus.

Ekskresi protein melalui nefron, atau proteinuria, meningkatkan kehilangan nefron melalui berbagai mekanisme yang kompleks. Protein yang disaring dan diserap dalam tubulus ginjal, yang mengaktifkan sel-sel tubular untuk menghasilkan inflamasi dan sitokin vasoaktif dan memicu aktivasi komplemen. Hingga pada gilirannya menyebabkan kerusakan interstitial dan jaringan parut di dalam tubulus ginjal, menyebabkan kerusakan dan hilangnya lebih nefron. Pada akhirnya, proses ini menyebabkan hilangnya progresif massa nefron ke titik di mana nefron yang tersisa tidak lagi mampu menjaga stabilitas klinis dan terjadi penurunan fungsi ginjal (Tripliiit, 2008).

2.12 Manifestasi Klinis PGK

Pada gagal ginjal kronis, setiap sistem tubuh dipengaruhi oleh kondisi uremia, maka pasien akan memperlihatkan sejumlah tanda dan gejala. Keparahan tanda dan gejala bergantung pada bagian dan tingkat kerusakan ginjal, kondisi lain yang mendasari dan usia pasien. Manifestasi klinis yang terjadi sebagai berikut (Suwitra K, 2006):

- a. Gastrointestinal: ulserasi saluran pencernaan dan perdarahan.
- b. Kardiovaskuler: hipertensi, perubahan EKG, perikarditis, efusi pericardium, tamponade pericardium.
- c. Respirasi: edema paru, efusi pleura, pleuritis.
- d. Neuromuskular: lemah, gangguan tidur, sakit kepala, letargi, gangguan muskular, neuropati perifer, bingung dan koma.
- e. Metabolik atau endokrin: inti glukosa, hiperlipidemia, gangguan hormon seks menyebabkan penurunan libido, impoten dan ammenore.
- f. Cairan-elektrolit: gangguan asam basa menyebabkan kehilangan sodium sehingga terjadi dehidrasi, asidosis, hiperkalemia, hipermagnesemia, hipokelemlia.
- g. Dermatologi: pucat, hiperpigmentasi, plurtitis, eksimosis, uremia frost.
- h. Abnormal skeletal: osteodistrofi ginjal menyebabkan osteomalaisia.
- i. Hematologi: anemia, defek kualitas flatelat, perdarahan meningkat.
- j. Fungsi psikososial: perubahan kepribadian dan perilaku serta gangguan proses kognitif.

2.13 Diagnosis PGK

Pendekatan diagnosis dicapai dengan melakukan pemeriksaan yang kronologis, mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik diagnosis dan pemeriksaan penunjang diagnosis rutin dan khusus (John, 2008).

a. Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Anamnesis dilakukan dengan mengumpulkan semua keluhan yang berhubungan dengan retensi atau akumulasi toksin *azotemia*, etiologi GGK, dan perjalanan penyakit. Gambaran klinik (keluhan subjektif dan objektif termasuk kelainan laboratorium) mempunyai urutan klinik yang melibatkan banyak organ dan tergantung dari derajat penurunan faal ginjal (John, 2008).

b. Pemeriksaan Laboratorium

Tujuan pemeriksaan laboratorium untuk menentukan derajat penurunan faal ginjal dan menentukan perjalanan penyakit termasuk semua faktor pemburuk faal ginjal (John, 2008).

1. Pemeriksaan faal ginjal atau laju filtrasi glomerulus (LFG)

Pemeriksaan kreatinin serum, ureum, dan asam urat serum cukup memadai untuk uji saring untuk faal ginjal. Diagnosis gagal ginjal kronis ditegakkan jika nilai laju filtrasi glomerulus kurang dari 26 hingga 75 ml/menit yang bisa dilihat dari hasil tes kreatinin klirens (John, 2008).

2. Pemeriksaan laboratorium untuk menentukan perjalanan penyakit

Kemampuan penurunan faal ginjal, elektrolit, endokrin, dan pemeriksaan lain berdasarkan indikasi terutama faktor pemburuk faal ginjal (John, 2008).

c. Pemeriksaan penunjang diagnosis

Pemeriksaan penunjang diagnosis yaitu (John, 2008):

1. Diagnosis etiologi GGK

Pemeriksaan foto polos perut, Ultrasonografi (USG), *nefrotomogram*, *pielografi retrograde*, *pielografi antegrade* dan *Micturating Cysto Urography* (MCU).

2. Diagnosis pemburuk faal ginjal

Pemeriksaan radiologi dan radionuklida (renogram) dan pemeriksaan Ultrasonografi (USG).

2.14 DM Komplikasi PGK

Pada kondisi diabetes melitus dengan komplikasi gagal ginjal disebut juga nefropati diabetika. Ada 5 fase nefropati diabetika. Fase I, adalah hiperfiltrasi dengan peningkatan LFG, AER (*albumin excretion rate*) dan hipertropi ginjal. Fase II ekresi albumin relative normal (<30mg/24jam) pada beberapa penderita mungkin masih terdapat hiperfiltrasi yang mempunyai resiko lebih tinggi dalam berkembang menjadi nefropati diabetik. Fase III, terdapat mikro albuminuria (30-300mg/24jam). Fase IV, *difstick* positif proteinuria, ekskresi albumin >300mg/24jam, pada fase ini terjadi penurunan LFG dan biasanya terdapat hipertensi. Fase V merupakan ESRD (*End Stage Renal Disease*), dialisa biasanya dimulai ketika LFGnya sudah turun sampai 15ml/menit (*American Diabetes Association*, 2004).

Patofisiologi nefropati diabetika adalah pada diabetes perubahan pertama yang terlihat pada ginjal adalah pembesaran ukuran ginjal dan hiperfiltrasi. Glukosa yang difiltrasi akan direabsorpsi oleh tubulus dan sekaligus membawa natrium, bersamaan dengan efek insulin (eksogen pada IDDM dan endogen pada NIDDM) yang merangsang reabsorpsi tubuler natrium, akan menyebabkan volume ekstrasel meningkat, terjalah hiperfiltrasi. Pada diabetes, arteriole eferen, lebih sensitif terhadap pengaruh angiotensin II dibanding arteriole aferen, dan

mungkin inilah yang dapat menerangkan mengapa pada diabetes yang tidak terkontrol tekanan intraglomeruler naik dan ada hiperfiltrasi glomerulus (Triplitt, 2008).

Diagnosis nefropati diabetika dapat dibuat apabila dipenuhi persyaratan seperti di bawah ini (Lestariningsih, 2004):

1. DM
2. Retinopati Diabetika
3. Proteinuria yang persisten selama 2x pemeriksaan interval 2 minggu tanpa penyebab proteinuria yang lain, atau proteinuria 1x pemeriksaan plus kadar kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl.

Data yang didapatkan pada pasien antara lain pada (Lestariningsih, 2004):

1. Anamnesis

Dari anamnesis kita dapatkan gejala-gejala khas maupun keluhan tidak khas dari gejala penyakit diabetes. Keluhan khas berupa poliuri, polidipsi, polifagi, dan penurunan berat badan. Tetapi tidak semua pasien akan mengalami poliuri, polidipsi, dan polifagi. Keluhan tidak khas berupa: kesemutan, luka sukar sembuh, gatal-gatal pada kulit, ginekomastia, dan impotensi.

2. Pemeriksaan Fisik

- a. Pemeriksaan Mata

Pada nefropati diabetika didapatkan kelainan pada retina yang merupakan tanda retinopati yang spesifik dengan pemeriksaan funduskopi, berupa:

- 1). Obstruksi kapiler, yang menyebabkan berkurangnya aliran darah dalam kapiler retina.

- 2). Mikroaneurisma, berupa tonjolan dinding kapiler, terutama daerah kapiler vena.
 - 3). Eksudat berupa:
 - a). *Hard exudate*. Berwarna kuning, karena eksudasi plasma yang lama.
 - b). *Cotton wool patches*
Berwarna putih, tak berbatas tegas, dihubungkan dengan iskhemia retina.
 - 4). *Shunt* arteri-vena, akibat pengurangan aliran darah arteri karena obstruksi kapiler.
 - 5). Perdarahan bintik atau perdarahan bercak, akibat gangguan permeabilitas mikroaneurisma atau pecahnya kapiler.
 - 6). Neovaskularisasi
Bila penderita jatuh pada stadium tahap akhir (stadium IV-V) atau gagal ginjal tahap akhir, didapatkan perubahan pada *cor cardiomegali* dan *pulmo oedem pulmo*
3. Pemeriksaan Laboratorium
- Proteinuria yang persisten selama 2 kali pemeriksaan dengan interval 2 minggu tanpa ditemukan penyebab proteinuria yang lain atau proteinuria satu kali pemeriksaan plus kadar kreatinin serum $\geq 2,5$ mg/dl (Lestariningsih, 2004).

2.15 Terapi DM Komplikasi PGK

2.15.1 Terapi Nonfarmakologi

a. Pengaturan Diet

Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes.

Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut:

- a. Karbohidrat : 60-70%
- b. Protein : 10-15%
- c. Lemak : 20-25%

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal.

Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respons sel-sel β terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,6% (HbA1c adalah salah satu parameter status DM), dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup.

Selain jumlah kalori, pilihan jenis bahan makanan juga sebaiknya diperhatikan. Masukan kolesterol tetap diperlukan, namun jangan melebihi 300 mg per hari. Sumber lemak diupayakan yang berasal dari bahan nabati, yang mengandung lebih banyak asam lemak tak jenuh dibandingkan asam lemak jenuh. Sebagai sumber protein sebaiknya diperoleh dari ikan, ayam (terutama daging dada), tahu dan tempe, karena tidak banyak mengandung lemak.

Masukan serat sangat penting bagi penderita diabetes, diusahakan paling tidak 25 g per hari. Disamping akan menolong menghambat penyerapan lemak, makanan berserat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh juga dapat membantu mengatasi rasa lapar yang kerap dirasakan penderita DM tanpa risiko masukan

kalori yang berlebih. Disamping itu makanan sumber serat seperti sayur dan buah-buahan segar umumnya kaya akan vitamin dan mineral.

Untuk kondisi PGK dilakukan pembatasan diet protein, yaitu diet rendah protein (0.58/kg/hari) atau diet sangat rendah protein (0.28 g/kg/hari) (Triplitt, 2008). Pasien dengan LFG kurang dari 25 mL/menit/1,73 m² direkomendasikan tidak menerima dialisis. Bila diatas 25 mL/menit/1,73 m² tidak dilakukan pembatasan protein. Pembatasan intake protein 0.6 g/kg per hari. Kalau pasien tidak menjaga intake diet kebutuhan energi yang adekuat, pengambilan protein meningkat 0.75 g/kg per hari. Pasien yang menerima dialisis seharusnya menjaga kebutuhan protein 1.2 g/kg per hari sampai 1.3 g/kg per hari (Chisholm, *et al.* 2008).

b. Olahraga

Berolahraga secara teratur dapat menurunkan dan menjaga kadar gula darah tetap normal. Saat ini ada dokter olah raga yang dapat dimintakan nasihatnya untuk mengatur jenis dan porsi olah raga yang sesuai untuk penderita diabetes. Prinsipnya, tidak perlu olah raga berat, olah raga ringan asal dilakukan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan.

Olahraga yang disarankan adalah yang bersifat *CRIPE* (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance Training*). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal (220-umur), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olah raga yang disarankan, antara lain jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga aerobik ini paling tidak dilakukan selama total 30-40 menit per hari didahului dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olah raga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas

reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa.

2.15.2 Terapi Farmakologi

2.15.2.1 Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan menurut PERKENI 2011, meliputi:

- Jangka pendek: menghilangkan keluhan dan tanda DM, mempertahankan rasa nyaman, dan mencapai target pengendalian glukosa darah.
- Jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati, dan neuropati.
- Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM.

The American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes (Tabel 2.1).

Tabel 2.1 Target Penatalaksanaan Diabetes (ADA, 2014)

Parameter	Kadar Ideal Yang Ditetapkan
Kadar glukosa darah puasa	80-120 mg/dL
Kadar glukosa plasma puasa	90-130 mg/dL
Kadar glukosa darah saat tidur	100-140 mg/dL
Kadar glukosa plasma saat tidur	110-150 mg/dL
Kadar insulin	<7%
Kadar HbA1c	<7 mg/dL
Kadar kolesterol HDL	>45 mg/dL (pria)
Kadar kolesterol HDL	>55 mg/dL (wanita)
Kadar trigliserida	<200 mg/dL
Tekanan darah	<130/80 mmHg

a. Terapi Insulin

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM Tipe 1. Pada DM Tipe I, sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM Tipe I harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme

karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM Tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (PERKENI, 2011)

Prinsip terapi insulin (PERKENI, 2011):

1. Semua penderita DM Tipe 1 memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin endogen oleh sel-sel β kelenjar pankreas tidak ada atau hampir tidak ada
2. Penderita DM Tipe 2 tertentu kemungkinan juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah
3. Keadaan stres berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke
4. DM Gestasional dan penderita DM yang hamil membutuhkan terapi insulin, apabila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
5. Ketoasidosis diabetik
6. Insulin seringkali diperlukan pada pengobatan sindroma hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik.
7. Penderita DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.
8. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
9. Kontra indikasi atau alergi terhadap obat hipoglikemi oral

Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (duration).

Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu:

1. Insulin masa kerja singkat (*Short-acting*), disebut juga insulin reguler
2. Insulin masa kerja sedang (*Intermediate-acting*)
3. Insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat
4. Insulin masa kerja panjang (*Long-acting*)

Tabel 2.2 Penggolongan Sediaan Insulin Berdasarkan Mula dan Masa Kerja (PERKENI, 2011)

Jenis Sediaan Insulin	Mulai Kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa Kerja (jam)
Masa kerja singkat (disebut juga insulin reguler)	0,5	1-4	6-8
Masa kerja sedang	1-2	6-12	18-24
Masa kerja sedang, mulai kerja cepat	0,5	4-15	18-24
Masa kerja panjang	4-6	14-20	24-36

Tabel 2.3 Profil Beberapa Sediaan Insulin yang Beredar Di Indonesia (PERKENI, 2011)

Nama Sediaan	Golongan	Mulai Kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa Kerja (jam)	Sediaan
Actrapid HM	Masa kerja singkat	0,5	1-3	8	40 UI/ml
Actrapid Penfill	Masa kerja singkat	0,5	2-4	6-8	100 UI/ml
Insulatard HM	Masa kerja sedang, mulai kerja cepat	0,5	4-12	24	40 UI/ml
Insulatard Penfill	Masa kerja sedang, mulai kerja cepat	0,5	4-12	24	100 UI/ml
Monotard HM	Masa kerja sedang, mulai kerja cepat	2,5	7-15	24	40 UI/ml dan 100 UI/ml
Protamin Sulfat	Kerja lama	4-6	14-20	24-36	
Humulin 20/80	Sediaan campuran	0,5	1,5-8	14-16	40 UI/ml
Humulin 30/70	Sediaan	0,5	1-8	14-15	100 UI/ml

Humulin 40/60	campuran Sediaan campuran	0,5	1-8	14-15	40 UI/ml
Mixtard 30/70 Penfill	Sediaan campuran				100 UI/ml

Farmakologi

Insulin merupakan hormon anabolik dan antikatabolik. Berperan penting dalam metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak. Secara endogen insulin berasal dari bagian peptida proinsulin yang lebih besar di dalam sel β untuk peptida aktif insulin dan peptida C, yang dapat digunakan sebagai penanda produksi insulin endogen. Semua bentuk insulin yang ada hanya mengandung peptida insulin aktif (Joy, 2008).

Farmakodinamika

Insulin mempunyai efek penting yang memudahkan gerak glukosa menembus membran sel. Insulin membantu meningkatkan penyimpanan lemak dan glukosa ke dalam sel-sel sasaran, mempengaruhi pertumbuhan sel serta fungsi metabolisme berbagai macam jaringan. Insulin bekerja pada hidrat arang, lemak serta protein, dan kerja insulin ini pada dasarnya bertujuan untuk mengubah arah lintasan metabolik sehingga gula, lemak dan asam amino dapat tersimpan dan tidak terbakar habis (Rochman, 2011).

Farmakokinetika

Hati dan ginjal adalah organ yang membersihkan insulin dari sirkulasi. Hati membersihkan darah kira-kira 60% dari insulin dan ginjal membersihkan 35-40%. Namun, pada pasien diabetes yang mendapatkan pengobatan insulin, rasio tersebut menjadi terbalik, sebanyak 60% insulin eksogen yang dibersihkan oleh ginjal dan hati membersihkan tidak lebih dari 30-40%. Waktu paruh waktu insulin dalam sirkulasi adalah 3-5 menit (Rochman, 2011).

Efek Samping

Efek samping paling umum yang dilaporkan adalah hipoglikemi dan peningkatan berat badan. Untuk meminimalkan risiko pasien diberi edukasi tentang tanda dan gejala hipoglikemi, terapi yang tepat untuk hipoglikemi, dan monitoring glukosa darah. Gejala hipoglikemi antara lain takikardi, gemetar, dan sering berkeringat (Joy, 2008).

Interaksi Obat

Beberapa hormon melawan efek hipoglikemia insulin misalnya hormon pertumbuhan, kortikotropin, glukokortikoid, tiroid, estrogen, progestin dan glukagon. Adrenalin menghambat sekresi insulin dan merangsang glikogenolisis. Guanetidin menurunkan gula darah dan dosis insulin perlu disesuaikan bila obat ini ditambahkan atau dihilangkan dalam pengobatan. Beberapa antibiotik (kloramfenikol, tetrasiklin, salisilat dan fenilbutason) meningkatkan kadar insulin dalam plasma. Nikotin mengurangi absorpsi insulin dengan menyebabkan vasokonstriksi. Untuk menghindari terjadi interaksi obat maka pemberian obat tidak boleh diberikan secara bersamaan (Rochman, 2011).

Tidak terdapat interaksi antara obat dengan obat yang signifikan dengan insulin, meskipun beberapa obat dapat mempengaruhi pengaruh kontrol glukosa. Tabel 2.4 menunjukkan obat-obat yang dapat mempengaruhi kontrol glukosa (Joy, 2008).

Tabel 2.4 Obat-obat yang Dapat Mempengaruhi Kontrol Glukosa (Joy, 2008)

Obat	Efek pada Glukosa	Mekanisme
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Sedikit menurun	Meningkatkan sensitivitas insulina
Alkohol	Menurun	Menurunkan produksi glukosa hepar
Interferon alfa	Meningkat	Tidak jelas
Diazoxide	Meningkat	Menurunkan sekresi insulin, menurunkan penggunaan glukosa perifer
Diuretik	Meningkat	Dapat meningkatkan resistensi insulin

Glukokortikoid	Meningkat	Mengganggu aksi insulin
Asam nikotin	Meningkat	Mengganggu aksi insulin, meningkatkan resistensi insulin
Kontrasepsi oral	Meningkat	Tidak jelas
Pentamidine	Menurun lalu meningkat	Toksik pada sel β ; awalnya melepaskan insulin yang disimpan lalu mengalami penipisan
Fenitoin	Meningkat	Menurunkan sekresi insulin
B-bloker	Dapat meningkat	Menurunkan sekresi insulin
Salisilat	Menurun	Menghambat I-kappa-B kinase-beta (IKK-beta) (hanya dosis tinggi, misal 4-6 g/hari)
Simpatomimetik	Sedikit meningkat	Meningkatkan glikogenolisis dan glukoneogenesis
Clozapine dan clanzapine	Meningkat	Menurunkan sensitivitas insulin; meningkatkan berat bada

b. Terapi Obat Hipoglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu (PERKENI,2011):

- a) Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b) Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.
- c) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial (post-meal hyperglycemia). Disebut juga "starch-blocker". Dalam tabel 2.5 disajikan beberapa golongan senyawa hipoglikemik oral beserta mekanisme kerjanya.

Tabel 2.5 Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral (PERKENI, 2011)

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Gliburida Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik.
Meglitinida	Repaglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas.
Turunan fenilalanin	Nateglinide	Meningkatkan kecepatan sintesis insulin oleh pankreas.
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hepar, menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas.
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferasi aktivasi reseptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin.
Inhibitor α -glukosidase	Acarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah.

1. Golongan Sulfonilurea

Merupakan obat hipoglikemik oral yang paling dahulu ditemukan. Sampai beberapa tahun yang lalu, dapat dikatakan hampir semua obat hipoglikemik oral merupakan golongan sulfonilurea. Obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penderita gangguan hati, ginjal dan tiroid (Joy, 2008).

Obat-obat kelompok ini bekerja merangsang sekresi insulin di kelenjar pancreas, oleh sebab itu hanya efektif apabila sel-sel β Langerhans pankreas masih dapat memproduksi. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian senyawa-senyawa sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan

sekresi insulin oleh kelenjar pancreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa (atau kondisi hiperglikemia) gagal merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa obat ini masih mampu meningkatkan sekresi insulin. Oleh sebab itu, obat-obat golongan sulfonilurea sangat bermanfaat untuk penderita diabetes yang kelenjar pankreasnya masih mampu memproduksi insulin, tetapi karena sesuatu hal terhambat sekresinya. Pada penderita dengan kerusakan sel-sel β Langerhans kelenjar pancreas, pemberian obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea tidak bermanfaat. Pada dosis tinggi, sulfonilurea menghambat degradasi insulin oleh hati (Joy, 2008).

Absorpsi senyawa-senyawa sulfonilurea melalui usus cukup baik, sehingga dapat diberikan per oral. Setelah diabsorpsi, obat ini tersebar ke seluruh cairan ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%) (Joy, 2008).

Ada beberapa senyawa obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea yang saat ini beredar. Obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi pertama yang dipasarkan sebelum 1984 dan sekarang sudah hampir tidak dipergunakan lagi antara lain asetoheksamida, klorpropamida, tolazamida dan tolbutamida. Yang saat ini beredar adalah obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang dipasarkan setelah 1984, antara lain gliburida (glibenklamida), glipizida, glikazida, glimepirida, dan glikuidon. Senyawa-senyawa ini umumnya tidak terlalu berbeda efektivitasnya, namun berbeda dalam farmakokinetikanya, yang harus dipertimbangkan dengan cermat dalam pemilihan obat yang cocok untuk masing-masing pasien dikaitkan dengan kondisi kesehatan dan terapi lain yang tengah dijalani pasien (Direktorat Bina Farmasi

Komunitas & Klinik, 2005).

Tabel 2.6 Obat Hipoglikemik Oral Golongan Sulfonilurea (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005)

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
<p>Gliburida (Gibenklamida)</p> <p>Contoh sediaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> Glibenclamide (generik) Abenon (Heroic) Clamega (Emba Megafarma) Condiabet (Armoxindo) Daonil (Aventis) Diacella (Rocella) Euglucon (Boehringer Mannheim, Phapros) Fimediab (First Medipharma) Glidanil (Mersi) 	<p>Memiliki efek hipoglikemik yang poten sehingga pasien perlu diingatkan untuk melakukan jadwal makan yang ketat. Gliburida dimetabolisme dalam hati, hanya 25% metabolit diekskresi melalui ginjal, sebagian besar diekskresi melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja. Gliburida efektif dengan pemberian dosis tunggal. Bila pemberian dihentikan, obat akan bersih keluar dari serum setelah 36 jam. Diperkirakan mempunyai efek terhadap agregasi trombosit. Dalam batas-batas tertentu masih dapat diberikan pada beberapa pasien dengan kelainan fungsi hati dan ginjal.</p>
<p>Glipizida</p> <p>Contoh sediaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> Aldiab (Merck) Glucotrol (Pfizer) Glyzid (Sunthi Sepuri) Minidiab (Kalber Farma) Glucotrol 	<p>Mempunyai masa kerja yang lebih lama dibandingkan dengan glibenklamid tetapi lebih pendek daripada klorpropamid. Kekuatan hipoglikemiknya jauh lebih besar dibandingkan dengan tolbutamida. Mempunyai efek menekan produksi glukosa hati dan meningkatkan jumlah reseptor insulin. Glipizida diabsorpsi lengkap sesudah pemberian per oral dan dengan cepat dimetabolisme dalam hati menjadi metabolit yang tidak aktif. Metabolit dan kira-kira 10% glipizida utuh diekskresikan melalui ginjal.</p>
<p>Glikazida</p> <p>Contoh sediaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> Diamicron (Darya Varia) Glibet (Dankos) Glicab (Tempo Scan Pacific) Gildabet (Kalbe Farma) 	<p>Mempunyai efek hipoglikemik sedang sehingga tidak begitu sering menyebabkan efek hipoglikemik. Mempunyai efek antiagregasi trombosit yang lebih poten. Dapat diberikan pada penderita gangguan fungsi hati dan ginjal yang ringan.</p>
<p>Glimepirida</p> <p>Contoh sediaan:</p> <ol style="list-style-type: none"> Amaryl 	<p>Memiliki waktu mula kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal. Untuk pasien yang berisiko tinggi, yaitu pasien usia lanjut, pasien dengan gangguan ginjal atau yang melakukan aktivitas berat dapat diberikan obat ini. Dibandingkan dengan glibenklamid, glimepirid lebih jarang menimbulkan efek hipoglikemik pada awal pengobatan.</p>

<p>Glikuidon</p> <p>Contoh sediaan: a. Glurenorm (Boehringer Ingelheim)</p>	<p>Mempunyai efek hipoglikemik sedang dan jarang menimbulkan serangan hipoglikemik. Karena hampir seluruhnya diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal yang agak berat.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Farmakokinetik

Semua yang termasuk golongan sulfonilurea dimetabolisme di liver, beberapa metabolit aktif sedangkan lainnya metabolit inaktif. Sitokrom P450 2C9 terlibat dalam metabolisme hepar mayoritas sulfonilurea. Obat dengan metabolit aktif yang diekskresikan melalui ginjal butuh penyesuaian dosis atau digunakan dengan perhatian pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Waktu paruh sulfonilurea juga berhubungan langsung dengan risiko hipoglikemi. Potensi hipoglikemi lebih tinggi dengan klorpropamid dan glyburide (Joy, 2008).

Efek Samping

Efek samping umum dari sulfonilurea adalah hipoglikemi. Hiponatremia (serum natrium <129 mEq/L) dilaporkan berhubungan dengan tolbutamide, tetapi paling umum dengan klorporamid. Peningkatan berat badan juga sering terjadi. Efek samping lain yang jarang terjadi antara lain ruam kulit, anemia hemolitik, gangguan saluran pencernaan, dan kolestasis (Joy, 2008).

Peringatan dan Kontraindikasi

Peringatan dan kontraindikasi obat golongan sulfonilurea antara lain (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005):

- a. Penggunaan obat-obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea harus hati-hati pada pasien usia lanjut, wanita hamil, pasien dengan gangguan fungsi hati, dan atau gangguan fungsi ginjal. Klorpropamida dan glibenklamida tidak disarankan untuk pasien usia lanjut dan pasien insufisiensi ginjal. Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal masih dapat digunakan glikuidon,

gliklazida, atau tolbutamida yang kerjanya singkat.

- b. Wanita hamil dan menyusui, porfiria, dan ketoasidosis merupakan kontra indikasi bagi sulfonilurea.
- c. Tidak boleh diberikan sebagai obat tunggal pada penderita diabetes yuvenil, penderita yang kebutuhan insulinnya tidak stabil, dan diabetes melitus berat.
- d. Obat-obat golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan.

Interaksi Obat

Beberapa obat dapat berinteraksi dengan sulfonilurea, dapat dilihat pada Tabel 2.9. Interaksi obat perubahan ikatan protein dapat terjadi setelah obat diberikan, dengan konsentrasi bebas sulfonilurea dapat meningkatkan secara akut. Generasi pertama sulfonilurea yang mengikat protein secara ion lebih menyebabkan interaksi dengan obat lain dibandingkan generasi kedua sulfonilurea yang mengikat protein secara nonion. Kebanyakan interaksi obat ini dapat disebabkan oleh metabolisme hepar. Obat-obat yang dapat meningkatkan atau menghambat CYP2C9 seharusnya diperhatikan secara hati-hati ketika digunakan dengan sulfonilurea. Untuk menghindari terjadi interaksi obat maka pemberian obat tidak boleh diberikan secara bersamaan. Obat lain yang dapat mempengaruhi glukosa darah juga seharusnya dipertimbangkan (lihat Tabel 2.6) (Joy, 2008).

Tabel 2.7 Interaksi Obat dengan Sulfonilurea (Joy, 2008)

Obat	Interaksi
Warfarin, salisilat, fenilbutazon, sulfonamid	Pemindahan dari tempat pengikatan protein
Kloramfenikol, <i>monoamine oxidase inhibitors</i> , cimetidin, rifampin	Mengganggu metabolisme hepar (sitokrom P450)
Allopurinol, probenecid	Mengganggu ekskresi ginjal

2. Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

Senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Umumnya senyawa obat hipoglikemik golongan meglitinida dan turunan fenilalanin ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Tabel 2.8 Antidiabetik Oral Golongan Meglitinida Dan Turunan Fenilalanin
(Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005)

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
<p>Repaglinda</p> <p>Contoh sediaan: a. Prandin/NovoNorm/GlucoNorm (Novo Nordisk)</p>	<p>Merupakan turunan asam benzoat. Mempunyai efek hipoglikemik ringan sampai sedang. Diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian per oral, dan diekskresi secara cepat melalui ginjal. Efek samping yang mungkin terjadi adalah keluhan saluran cerna.</p>
<p>Nateglinida</p> <p>Contoh sediaan: a. Starlix (Novartis Pharma AG)</p>	<p>Merupakan turunan fenilalanin, cara kerja mirip dengan repaglinida. Diabsorpsi cepat setelah pemberian per oral dan diekskresi terutama melalui ginjal. Efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan obat ini adalah infeksi saluran nafas atas (ISPA).</p>

3. Golongan Biguanida

Obat hipoglikemik oral golongan biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Satu-satunya senyawa biguanida yang masih dipakai sebagai obat hipoglikemik oral saat ini adalah metformin. Metformin masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Tabel 2.9 Obat Hipoglikemik Oral Golongan Biguanida (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005)

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
Metformin Contoh sediaan: a. Metformin (generik) b. Benoformin (Benofarma) c. Bestab (Yekatria) d. Diabex (Combiphar) e. Eraphage (Guardian) f. Formell (Alpharma)	Satu-satunya golongan biguanida yang masih dipergunakan sebagai obat hipoglikemik oral. Bekerja menurunkan kadar glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa ke dalam sel-sel otot. Obat ini dapat memperbaiki <i>uptake</i> glukosa sampai sebesar 10-40%. Menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis.

Farmakokinetik

Metformin mempunyai bioavailabilitas oral sekitar 50-60%, solubilitas rendah lipid, dan volume distribusi yang mendekati air tubuh. Metformin tidak dimetabolisme dan tidak berikatan dengan protein plasma. Metformin dieleminasi oleh tubular sekresi ginjal dan filtrasi glomerulus. Rata-rata waktu paruh metformin adalah 6 jam, meskipun secara farmakodinamik efek antihiperqlikemi metformin selama >24 jam (Joy, 2008).

Efek Samping

Metformin dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan, termasuk rasa tidak nyaman abdomen dan diare pada hampir 30% pasien. anorexia dan rasa penuh pada perut merupakan alasan berat badan turun pada penggunaan metformin. Efek samping ini biasanya ringan dan dapat diminimalkan dengan titrasi perlahan (Joy, 2008).

Kontraindikasi

Pada insufisiensi ginjal yaitu jika serum kreatini 1,4 mg/dL pada wanita dan 1,5 mg/dL pada pria atau lebih besar (Joy, 2008).

Interaksi Obat

Cimetidine berkompetisi dengan metformin pada sekresi tubular ginjal dan pemberian bersamaan dapat membuat konsentrasi serum metformin lebih

tinggi. Obat kationik lain yang dapat berinteraksi hampir sama antara lain procainamide, digoxin, quinidine, trimethoprim, dan vancomycin. Untuk menghindari terjadi interaksi obat maka pemberian obat tidak boleh diberikan secara bersamaan (Joy, 2008).

4. Golongan Tiazolidindion (TZD)

TZD bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin. Senyawa-senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Tabel 2.10 Antidiabetik Oral Golongan Tiazolidindion (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005)

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
<p>Rosiglitazone</p> <p>Contoh sediaan: a. Avandia (GlaxoSmithKline)</p>	<p>Cara kerja hampir sama dengan pioglitazon, diekskresi melalui urin dan feses. Mempunyai efek hipoglikemik yang cukup baik jika dikombinasikan dengan metformin. Pada saat ini belum beredar di Indonesia.</p>
<p>Pioglitazone</p> <p>Contoh sediaan: a. Actos (Takeda Chemicals Industries Ltd)</p>	<p>Mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein transporter glukosa, sehingga meningkatkan uptake glukosa di sel-sel jaringan perifer. Obat ini dimetabolisme di hepar. Obat ini tidak boleh diberikan pada pasien gagal jantung karena dapat memperberat edema dan juga pada gangguan fungsi hati. Saat ini tidak digunakan sebagai obat tunggal.</p>

Farmakokinetik

Pioglitazone dan rosiglitazone diabsorpsi baik dengan atau tanpa makanan. Keduanya protein (99%) yang berikatan kuat dengan albumin. Pioglitazone secara primer dimetabolisme oleh CYP2C8, dan sebagian kecil oleh CYP3A4 (17%), dengan mayoritas dieleminasi di feses. Rosiglitazone dimetabolisme oleh CYP2C8, dan sebagian kecil oleh CYP2C9, lalu dikonjugasi di urin dan feses. Waktu paruh pioglitazone dan rosiglitazone adalah 3-7 jam dan 3-4 jam. Kedua obat ini mempunyai durasi aksi



antihyperglykemi lebih dari 24 jam (Joy, 2008).

Efek Samping

Meningkatkan ALT, retensi cairan, meningkatkan berat badan, dan meningkatkan risiko fraktur pada wanita postmenopause (Joy, 2008).

Interaksi Obat

Tidak ada interaksi obat signifikan. Butuh monitoring ketat untuk obat yang dapat meningkatkan atau menghambat CYP3A4, CYP2C8, atau CYP2C9. Contohnya gemfibrozil atau rifampin. Untuk menghindari terjadi interaksi obat maka pemberian obat tidak boleh diberikan secara bersamaan (Joy, 2008).

5. Golongan Inhibitor α -Glukosidase

Senyawa-senyawa inhibitor α -glukosidase bekerja menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim α -glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-600 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Obat-obat inhibitor α -glukosidase dapat diberikan sebagai obat tunggal atau dalam bentuk kombinasi dengan obat hipoglikemik lainnya. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap sampai 150-600 mg/hari. Dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

Tabel 2.11 Antidiabetik Oral Golongan Inhibitor α -Glukosidase (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005)

Obat Hipoglikemik Oral	Keterangan
<p>Acarbose</p> <p>Contoh sediaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Glucobay (Bayer) b. Precose 	<p>Acarbose dapat diberikan dalam terapi kombinasi dengan sulfonilurea, metformin, atau insulin.</p>
<p>Miglitol</p> <p>Contoh sediaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Glycet 	<p>Miglitol biasanya diberikan dalam terapi kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea.</p>

Efek Samping

Efek samping obat ini adalah perut kurang enak, lebih banyak flatus dan kadang-kadang diare, yang akan berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu. Bila diminum bersama-sama obat golongan sulfonilurea (atau dengan insulin) dapat terjadi hipoglikemia yang hanya dapat diatasi dengan glukosa murni, jadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gula pasir. Obat ini umumnya diberikan dengan dosis awal 50 mg dan dinaikkan secara bertahap, serta dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan (Joy, 2008).

2.15.2.1.1 Terapi Kombinasi

Pada keadaan tertentu diperlukan terapi kombinasi dari beberapa OHO atau OHO dengan insulin. Kombinasi yang umum adalah antara golongan sulfonilurea dengan biguanida. Sulfonilurea akan mengawali dengan

merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk senyawa biguanida bekerja efektif. Kedua golongan obat hipoglikemik oral ini memiliki efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, sehingga kombinasi keduanya mempunyai efek saling menunjang. Pengalaman menunjukkan bahwa kombinasi kedua golongan ini dapat efektif pada banyak penderita diabetes yang sebelumnya tidak bermanfaat bila dipakai sendiri-sendiri (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

2.15.2.1.2 Hal-Hal Yang Perlu Diperhatikan Dalam Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat hipoglikemik oral antara lain (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005):

1. Dosis selalu harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara bertahap.
2. Harus diketahui betul bagaimana cara kerja, lama kerja dan efek samping obat-obat tersebut.
3. Bila diberikan bersama obat lain, pikirkan kemungkinan adanya interaksi obat.
4. Pada kegagalan sekunder terhadap obat hipoglikemik oral, usahakanlah menggunakan obat oral golongan lain, bila gagal lagi, baru pertimbangkan untuk beralih pada insulin
5. Hipoglikemia harus dihindari terutama pada penderita lanjut usia, oleh sebab itu sebaiknya obat hipoglikemik oral yang bekerja jangka panjang tidak diberikan pada penderita lanjut usia.
6. Usahakan agar harga obat terjangkau oleh penderita.

2.15.2.2 Hipertensi

Pasien PGK dengan hipertensi biasanya memerlukan regimen obat yang mencakup tiga atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah. Pilihan terapi pertama untuk pasien PGK dengan hipertensi adalah ACEIs dan/ARB untuk mengurangi tekanan intraglomerular. Pada pasien PGK dengan proteinuria maka pilihan terapi yang utama yaitu ACEIs, ARB, dan CCBs nondihidropiridin. Pemilihan dari ACEIs dibandingkan ARB atau CCBs nondihidropiridin dalam pengendalian proteinuria dengan penyakit ginjal nondiabetes pada dasarnya didasarkan pada biaya terapi, toleransi/keadaan pasien, dan preferensi dokter. Jika terjadi peningkatan kreatinin serum lebih dari 30% setelah memulai terapi ACEIs maka terapi harus dihentikan (Saseen, 2008).

ACEIs atau ARB paling sering digunakan untuk pasien dengan PGK progresif dan proteinuria. ACEIs menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dimana angiotensin II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi aldosteron. ACEIs juga bagus pada pasien dengan ESRD karena manfaat potensi yaitu regresi LVH, penurunan aktivitas saraf simpatis, perbaikan fungsi endotel, dan mengurangi stress oksidatif. Penggunaan dengan dosis awal yang lebih rendah karena eliminasi waktu paruh dari senyawa induk (captopril dan lisinopril) atau metabolit aktif (enalapril, benazepril, dan ramipril) yang panjang pada pasien ESRD. Hentikan pemberian ACEIs untuk semua pasien dengan angioedema. Batuk kering yang persisten terlihat pada 20% pasien ACEIs merupakan kontraindikasi absolut untuk perempuan hamil dan pasien dengan riwayat angioedema. Untuk pasien dengan nafas yang pendek atau sulit bernafas maka dapat dipilih lisinopril yang memiliki efek samping batuk lebih kecil dari pada yang lainnya (Saseen, 2008).

ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT1) yang memediasi efek angiotensinogen II. ARB tidak memblokir reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2). Efek yang menguntungkan dari stimulasi AT2 (seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan ARB (Saseen, 2008).

Calcium channel blockers atau CCBs yang selektif juga efektif dalam pengobatan hipertensi pada pasien dengan ESRD dan berkaitan dengan penurunan total dan mortalitas kardiovaskular. CCBs bekerja dengan menghambat influx kalsium sepanjang membran sel. Ada dua tipe *voltage gated calcium channel*: *high voltage channel* (tipe L) dan *low voltage channel* (tipe T). CCBs yang ada hanya menghambat *channel* tipe L, yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer. Ada dua subkelas CCBs, dihidropiridin dan nondihidropiridin. Keduanya sangat berbeda satu sama lain. Efektifitas antihipertensinya hampir sama, tetapi ada perbedaan pada efek farmakodinamik yang lain. Nondihidropiridin (verapamil dan diltiazem) menurunkan denyut jantung dan memperlambat konduksi nodal atriventrikular. Untuk pasien PGK lebih dipilih golongan dihidropiridin karena non dihidropiridin dapat menyebabkan edema (Saseen, 2008).

β -blocker sangat berguna pada pasien PGK dengan hipertensi setelah infark miokard. Akan tetapi dihindari untuk pasien dengan riwayat penyakit asma atau gangguan pernafasan. Beta bloker memblokir beta-adrenoseptor. Reseptor ini diklasifikasikan menjadi reseptor beta-1 dan beta-2. Reseptor beta-1 terutama terdapat pada jantung sedangkan reseptor beta-2 banyak ditemukan di paru-paru, pembuluh darah perifer, dan otot lurik. Reseptor beta-2 juga dapat ditemukan di jantung, sedangkan reseptor beta-1 juga dapat dijumpai pada

ginjal. Reseptor beta juga dapat ditemukan di otak. Stimulasi reseptor beta pada otak dan perifer akan memacu pelepasan neurotransmitter yang meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis. Stimulasi reseptor beta-1 pada nodus sino-atrial dan miokardial meningkatkan nadi dan kekuatan kontraksi. Stimulasi reseptor beta pada ginjal akan menyebabkan pelepasan renin, meningkatkan aktivitas sistem renin angiotensin-aldosteron. Efek akhirnya adalah peningkatan *cardiac output*, peningkatan tahanan perifer, dan peningkatan sodium yang diperantarai aldosteron dan retensi air. Terapi menggunakan *beta-blocker* akan mengantagonis semua efek tersebut sehingga terjadi penurunan tekanan darah (Saseen, 2008).

2.15.2.3 Abnormalitas Cairan dan Elektrolit

Terapi diuretik sering diperlukan untuk mencegah edema dan gejala yang terkait dari volume yang berlebih. Loop diuretik meningkatkan volum urin dan ekskresi natrium di ginjal bahkan pada mereka dengan PGK stadium 4. Kombinasi loop diuretik dengan diuretik tiazid (seperti hidroklorotiazid atau metolazon) dapat mengakibatkan ekskresi natrium dan air yang banyak (Triplitt, 2008).

2.15.2.4 Asidosis

Pada pasien PGK dengan stadium 4 atau 5, penggunaan garam basa seperti natrium bikarbonat atau preparat sitrat/asam sitrat, berguna untuk mengisi kekurangan bikarbonat dalam tubuh. Sodium bikarbonat tablet yang diproduksi memiliki kekuatan 325 mg dan 650 mg (tablet 650 mg mengandung 7,6 mEq natrium dan 7,6 mEq bikarbonat). Cairan Shohls dan Bicitra mengandung 1 mEq/mL natrium dan 1 mEq/mL bikarbonat sebagai natrium sitrat/asam sitrat. Sitrat dimetabolisme dalam hati menjadi bikarbonat dan asam sitrat

dimetabolisme menjadi CO₂ dan air. Politra, yang mengandung potassium sitrat (1 mEq/mL natrium, 1 mEq/mL kalium, dan 2 mEq/mL bikarbonat) tidak boleh digunakan pada pasien dengan PGK parah karena dapat terjadi hiperkalemia. Penggantian dosis alkali (basa) diperlukan untuk memulihkan konsentrasi serum bikarbonat normal (24 mEq/L) yang dapat dilakukan dengan mengalikan volum distribusi bikarbonat (0,5 L/kg) dengan defisit basa pasien (perbedaan antara nilai bikarbonat serum pasien dan nilai normal 24 mEq/L). Jumlah yang dihitung dari terapi penggantian bikarbonat (dalam miliekuivalen) harus diberikan selama beberapa hari untuk mencegah volum berlebihan dari asupan sodium yang berlebihan. Setelah bikarbonat serum sudah normal, regimen pemeliharaan bikarbonat untuk menetralkan produksi asam sehari-hari mungkin diperlukan (12 sampai 20 mEq/hari dosis terbagi). Dosis selanjutnya dititrasi untuk mempertahankan konsentrasi bikarbonat plasma yang normal. Larutan sitrat yang terkandung sebaiknya tidak digunakan dalam kombinasi dengan senyawa aluminium karena dapat meningkatkan penyerapan aluminium dan meningkatkan risiko keracunan aluminium. Dosis berlebihan agen alkalinizing mungkin menyebabkan alkalosis metabolic serta depresi jantung sekunder akibat penurunan konsentrasi kalsium terionisasi di serum. Gangguan pencernaan yang ditandai dengan distensi lambung dan perut kembung biasanya relatif terjadi pada penggunaan natrium bikarbonat oral. Pasien dengan asidosis berat (serum bikarbonat < 8 mEq/L; pH < 7,2) mungkin memerlukan terapi IV (Devlin, 2008).

2.15.2.5 Anemia

1. Pemberiaan Fe (besi) (KDIGO, 2012):

- a. Saat memberikan terapi Fe, dipertimbangkan rasio risiko-manfaat (meminimalkan transfusi darah, pemberian ESA, gejala dan komplikasi anemia, serta risiko efek samping terapi Fe).
- b. Pada pasien PGK dewasa dengan anemia tanpa terapi ESA atau Fe, dianjurkan pemberian Fe IV sebagai uji coba (*trial*) jika diinginkan peningkatan kadar Hb tanpa pemberian ESA atau kadar TSAT $\leq 30\%$ dan kadar feritin ≤ 500 ng/mL.
- c. Pada pasien PGK non-dialisis yang membutuhkan suplementasi Fe, pemilihan rute pemberian Fe berdasarkan derajat defisiensi Fe, ketersediaan akses intravena, respon terhadap pemberian Fe oral sebelumnya, efek samping pemberian Fe oral/IV sebelumnya, tingkat kepatuhan pasien, dan biaya terapi.

2. Pemberian ESA dan Terapi Lain (KDIGO, 2012):

- a. Sebelum memulai terapi ESA, singkirkan kemungkinan penyebab terjadinya anemia (termasuk defisiensi Fe dan kondisi inflamasi). Pertimbangkan rasio risiko-manfaat sebelum memulai terapi ESA. Hati-hati pemberian ESA pada pasien PGK dengan penyakit kanker. Jika kadar Hb > 10 g/dL tidak direkomendasikan pemberian terapi ESA.
- b. Pada pasien PGK dewasa, terapi ESA dianjurkan untuk dimulai saat kadar Hb 9,0 – 10,0 g/dL untuk mencegah penurunan kadar Hb < 9 g/dL. Sedangkan pada pasien anak perlu pertimbangan individual.

3. Transfusi Sel Darah Merah (KDIGO, 2012)

- a. Untuk penanganan anemia kronis, direkomendasikan sedapat mungkin menghindari transfusi sel darah merah untuk menghindari risikonya.

- b. Pada pasien kandidat transplantasi organ, direkomendasikan sedapat mungkin menghindari transfusi sel darah merah untuk meminimalkan risiko *allosensitization*.
- c. Untuk penanganan anemia kronis, direkomendasikan pemberian transfusi sel darah merah pada pasien di mana terapi ESA tidak efektif dan risiko terapi ESA melebihi manfaatnya (misal, riwayat keganasan/riwayat stroke).
- d. Pertimbangan untuk memberikan transfusi pasien PGK dengan anemia non-akut tidak berdasarkan ambang batas kadar Hb, namun berdasarkan gejala anemia.
- e. Pada kondisi klinis akut tertentu, direkomendasikan pemberian transfusi jika manfaatnya melebihi risiko (meliputi saat koreksi cepat anemia dibutuhkan untuk menstabilkan kondisi pasien atau saat koreksi Hb pre-operasi dibutuhkan).

2.15.2.6 Hiperparatiroid Sekunder dan Osteodistorfi Ginjal

1. *Phosphate Binding Agent*

Obat-obatan ini dapat mengikat fosfat dalam makanan pada GI tract agar membentuk alumunium, kalsium, atau magnesium fosfat sehingga dapat diekskresi melalui feses, dan dapat mengurangi absorpsi fosfat dan konsentrasi fosfat dalam plasma. *Phospate binding agent* antara lain kalsium, lanthanum, alumunium, dan magnesium. Obat ini harus diminum bersamaan dengan makanan untuk meminimalisasi absorpsi dari fosfat dalam makanan (Triplitt, 2008).

2. Vitamin D

Vitamin D dapat mensupresi sekresi dari PTH dengan menstimulasi absorpsi kalsium oleh sel intestinal dan juga secara langsung mengurangi sintesis dari PTH. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar kalsium plasma dan juga terjadi penurunan sekresi dan pembentukan PTH. Efek samping dari penggunaan vitamin D ini adalah hiperkalsemia dan hiperfosfatemia (Triplitt, 2008).

3. Calcimimetic

Cinaclet hidroklorid merupakan agen calcimimetik yang disetujui pada pasien ESRD untuk mengatasi sHPT dan hiperkalsemia pada karsinoma paratiroid. Senyawa ini bekerja pada reseptor kalsium yang berada pada permukaan *chief cell* pada kelenjar paratiroid untuk meniru efek dari kalsium ekstraseluler dan meningkatkan sensitifitas dari reseptor kalsium sehingga dapat mengurangi sekresi dari PTH (Triplitt, 2008).

2.15.2.7 Hiperlipidemia

Tujuan utama pengobatan adalah untuk mengobati hiperlipidemia sehingga dapat mengurangi risiko untuk penyakit jantung aterosklerosis. Sedangkan tujuan sekunder penurunan lipid untuk mengurangi proteinuria dan fungsi ginjal. Terapi sangat dianjurkan jika LDL \geq 130 mg/dL. Golongan obat yang dapat digunakan dalam pengobatan gangguan lipid meliputi para β -hidroksi- β -methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) inhibitor reduktase (statin), sequestrants asam empedu, asam nikotinat, dan asam fibrat (gemfibrozil dan clofibrat). Statin adalah obat yang paling sering digunakan untuk pasien PGK dengan atau tanpa proteinuria yang mengalami dislipidemia dan efektif untuk menurunkan LDL dan kolesterol total dalam pasien dengan penyakit ginjal

(dengan atau tanpa sindrom nefrotik) sehingga menjadi obat pilihan pertama. Statin dapat mengurangi infiltrasi monosit, proliferasi sel mesangial, perluasan matriks mesangial, serta peradangan tubulointerstitial dan fibrosis. Terapi untuk hipertrigliseridemia termasuk fibrat atau asam nikotinat, pada umumnya fibrat ditoleransi lebih baik. Studi mengevaluasi statin telah menunjukkan manfaat penurunan kolesterol selain pengurangan risiko infark miokard nonfatal dan kematian jantung pada pasien dengan PGK stadium awal (Tarbelt, 2008).

2.15.2.8 Mual dan Muntah

1. Metokloperamid

Metokloperamid bekerja dengan menstimulasi motilitas dari lambung sehingga mempercepat waktu pengosongan lambung dan transit usus. Selain itu metokloperamid juga memiliki fungsi sebagai dopamin antagonis pada reseptor dopamin di sentral maupun perifer sehingga memiliki sifat antiemetik. Pada pasien PGK stadium 5 diperlukan penurunan dosis sebanyak 50 % sehingga dosis yang digunakan pada pasien PGK adalah 5 mg dua kali sehari jika mengalami mual. Efek samping dari metokloperamid adalah efek ekstrapiramidal yaitu distonia. Dan dikontraindikasikan penggunaannya melebihi 12 minggu (Cecily, 2008).

2. Ondansentron

Ondansentron merupakan *selective 5-HT₃ receptor antagonist* yang menghambat reseptor serotonin pada GIT dan juga *Chemoreceptor Trigger Zone*. Pemberiannya pada pasien gangguan ginjal tidak memerlukan penyesuaian dosis sehingga diberikan dosis 4 mg tiga kali sehari satu tablet, diminum jika mengalami mual. Ondansentron memiliki efek samping nyeri kepala, kelelahan, diare, pusing, dan konstipasi (Cecily, 2008).

3. Proton Pump Inhibitor

Proton pump inhibitor bekerja dengan mengurangi sekresi asam lambung dengan memblokir pompa proton dalam sel parietal lambung. Dengan berkurangnya produksi asam lambung, maka dapat mengurangi gejala mual akibat asam lambung yang berlebihan (Cecily, 2008).

4. Ranitidin

Ranitidin bekerja dengan memblokir reseptor histamine H₂ pada sel parietal lambung, sehingga dapat menghambat sekresi asam lambung. Dengan demikian, ranitidin dapat mengurangi mual akibat berlebihnya produksi asam lambung. Dosis yang digunakan pada pasien dengan gangguan ginjal adalah 150 mg sehari satu tablet diminum pada perut kosong. Ranitidin memiliki efek samping berupa pusing, aritmia, dan diare (Cecily, 2008).

2.16 Pedoman Terapi DM Komplikasi PGK

Pedoman yang digunakan untuk terapi DM komplikasi PGK di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang adalah pedoman berdasarkan *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* pada tahun 2012, yaitu:

1. Manajemen Hiperglikemia dan Diabetes di PGK

Hiperglikemia yang merupakan ciri khas diabetes adalah penyebab mendasar dari komplikasi organ vaskular. Perawatan intensif hiperglikemia mencegah albuminuria tinggi atau menunda perkembangan, tetapi pasien yang diobati dengan pendekatan untuk mencapai kadar glikemia yang normal mungkin pada meningkatkan risiko hipoglikemia berat. Bukti bahwa perawatan intensif memiliki efek pada penurunan laju filtrasi glomerulus masih jarang.

a. Direkomendasikan target hemoglobin A1c (HbA1c) 7,0% untuk

mencegah atau menunda perkembangan komplikasi mikrovaskular diabetes, termasuk *Diabetic Kidney Disease* (DKD).

- b. Sebaiknya tidak mengobati pada target HbA1c <7,0% pada pasien dengan risiko hipoglikemia.
- c. Sebaiknya target HbA1c diperpanjang di atas 7,0% pada individu dengan komorbiditas atau harapan hidup terbatas dan risiko hipoglikemia.

2. Manajemen Dislipidemia pada Diabetes dan PGK

Dislipidemia adalah umum pada orang dengan diabetes dan PGK. Kejadian kardiovaskular adalah penyebab sering morbiditas dan mortalitas pada populasi ini. Menurunkan kolesterol LDL (*low-density lipoprotein*) dengan terapi berbasis statin mengurangi risiko kejadian aterosklerosis mayor.

- a. Direkomendasikan menggunakan obat-obatan yang dapat menurunkan LDL, seperti statin atau kombinasi statin/ezetimibe, untuk mengurangi risiko kejadian aterosklerosis mayor pada pasien dengan diabetes dan PGK, termasuk orang-orang yang telah menerima transplantasi ginjal.
- b. Direkomendasikan tidak memulai terapi statin pada pasien dengan diabetes yang dirawat oleh dialisis.

3. Manajemen Albuminuria di Normotensif Pasien dengan Diabetes

Direkomendasikan menggunakan ACE-I atau ARB pada pasien normotensif dengan diabetes dan albuminuria tingkat >30 mg/g yang berisiko tinggi *Diabetic Kidney Disease* (DKD) atau perkembangannya.

2.17 Drug Related Problem (DRP)

DRP adalah suatu kejadian yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang mana melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat dan cenderung mengganggu kesembuhan yang pasien inginkan. Drug Related Problems mempunyai dua komponen utama (Cipolle, 2004):

1. Peristiwa yang tidak diharapkan atau resiko dari peristiwa yang dialami oleh pasien. Kejadian ini dapat memberikan bentuk dari keluhan medis, gejala, diagnosis, penyakit, ketidakmampuan, atau sindrom. Peristiwa tersebut dapat disebabkan oleh kondisi psikologi, fisiologis, sosiokultural atau ekonomi.
2. Adanya gejala antara kejadian yang tidak diharapkan pasien dan terapi obat. Keterkaitan ini dapat berupa konsekuensi dari terapi obat, saran yang berkaitan dengan sebab dan efek atau kejadian yang memerlukan terapi obat untuk resolusi dan pencegahannya

Jenis-jenis DRP menurut *Pharmaceutical Care Network Europe Foundation* (2010) disajikan sebagai berikut:

1. Terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan

Pasien dapat menderita reaksi obat yang tidak diinginkan

- a. Efek samping obat (non alergi)
- b. Efek samping obat (alergi)
- c. Efek toksik obat

2. Adanya ketidaksesuaian pemilihan obat

Pasien mendapat atau akan mendapat obat yang tidak sesuai untuk kondisinya atau bahkan tidak menerima obat untuk kondisinya

- a. Pemilihan obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi)

- b. Pemilihan bentuk obat yang tidak tepat (tidak yang paling tepat untuk indikasi)
 - c. Duplikasi grup terapi atau zat aktif yang tidak tepat
 - d. Kontraindikasi obat (termasuk hamil atau menyusui)
 - e. Tidak ada indikasi jelas untuk penggunaan obat
 - f. Tidak ada obat yang diresepkan tetapi indikasi jelas
3. Adanya ketidaksesuaian dosis obat

Pasien mendapat dosis obat yang terlalu kurang atau lebih dari yang dibutuhkan

- a. Dosis obat terlalu rendah atau frekuensi regimen dosis belum cukup
 - b. Dosis obat terlalu tinggi atau frekuensi regimen dosis terlalu banyak
 - c. Durasi terapi terlalu pendek
 - d. Durasi terapi terlalu panjang
4. Terjadinya kesalahan penggunaan obat

Kesalahan pengambilan obat atau obat tidak diambil

- a. Obat tidak diambil atau diadministrasikan sama sekali
 - b. Kesalahan pengambilan atau pengadministrasian obat
5. Terjadinya interaksi obat

Terdapat interaksi yang sudah terbukti atau interaksi potensial antara obat-obat atau obat-makanan

- a. Terdapat interaksi potensial

Merupakan interaksi obat yang berdasarkan literatur dapat terjadi tetapi dalam prakteknya belum tentu terjadi

- b. Terdapat interaksi yang sudah terbukti

Merupakan interaksi obat yang sudah terbukti terjadi, dapat dilihat dari data klinis dan laboratorium yang ada di rekam medis pasien.

Pelayanan kefarmasian adalah praktek berorientasi pada pasien di mana dalam pelaksanaannya bertanggung jawab pada kebutuhan pasien terkait obat. Pelaksanaan pelayanan kefarmasian bertanggung jawab dalam terapi obat pasien untuk mencapai hasil (outcomes) yang lebih baik dan untuk memperbaiki kualitas hidup pasien (Cipolle, 2004).

Tujuan pelayanan farmasi rumah sakit adalah pelayanan farmasi yang paripurna sehingga dapat: tepat pasien, tepat dosis, tepat cara pemakaian, tepat kombinasi, tepat waktu dan harga. Selain itu pasien diharapkan juga mendapatkan pelayanan penyuluhan yang dianggap perlu oleh farmasi sehingga pasien mendapatkan pengobatan yang efektif, efisien, aman, rasional bermutu, dan terjangkau (Zahara, 2012).

