

BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1. Diabetes Melitus****2.1.1. Definisi**

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat cacat pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronik 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*).

2.1.2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes mellitus menurut etiologinya (Triplitt *et al.*, 2014):

1. Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit yang diakibatkan oleh peristiwa autoimun yang menimbulkan kerusakan pada sel β pankreas. Bukti autoimunitas sel- β , termasuk ICAS, antibodi terhadap dekarboksilase asam glutamat, protein islet molekul IA2 yang menyerupai tirosin fosfatase, dan / atau antibodi terhadap insulin, didiagnosis terjadi di 90% dari individu yang menderita diabetes tipe 1. Diabetes melitus tipe 1 dianggap memiliki prevalensi yang lebih tinggi pada anak-anak dan remaja. Namun, hal itu dapat terjadi pada semua usia. Individu yang lebih muda umumnya memiliki tingkat kerusakan sel- β yang lebih cepat dan disertai dengan ketoasidosis. Pada orang dewasa, dapat mempertahankan sekresi

insulin yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun; hal ini disebut diabetes autoimun laten pada orang dewasa.

2. Diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh kombinasi beberapa derajat resistensi insulin dan kurangnya sekresi insulin yang cukup untuk menormalkan kadar glukosa plasma, dengan sekresi insulin semakin rendah dari waktu ke waktu. Kebanyakan orang dengan diabetes tipe 2 menunjukkan obesitas, yang menyebabkan resistensi insulin. Diabetes melitus tipe 2 memiliki kecenderungan genetik yang kuat dan lebih sering terjadi pada semua etnis.
3. Diabetes melitus tipe lain diakibatkan karena adanya mutasi genetik pada reseptor insulin dan menyebabkan resistensi insulin. Terdapat dua macam tipe yaitu tipe A yang diakibatkan oleh serangan virus pada wanita, polisistik ovarium, hiperinsulinemia. Kemudian pada tipe B, terjadi karena antibodi menghalangi ikatan antara insulin dengan reseptornya.
4. Diabetes melitus gestasional (GDM) didefinisikan sebagai intoleransi glukosa yang didiagnosa pertama kali terjadi selama kehamilan (sebelumnya belum pernah mengalami diabetes melitus). Perubahan hormon selama kehamilan menyebabkan peningkatan resistensi insulin, dan GDM mungkin terjadi ketika ibu hamil tidak dapat melakukan kompensasi berupa peningkatan sekresi insulin yang memadai untuk mempertahankan normoglikemi. Pada umumnya, intoleransi glukosa terjadi dekat awal trimester ketiga, meskipun penilaian risiko dan intervensi jika diperlukan harus dimulai dari

kunjungan pranatal pertama untuk menghindari risiko terjadinya diabetes yang tidak terdiagnosis.

2.1.3. Diagnosis

Menurut pedoman diagnosis diabetes mellitus yang dirilis oleh *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2014, seseorang dapat dikatakan diabetes mellitus jika memenuhi salah satu dari kriteria berikut:

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
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
3. Kadar glukosa 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.
4. Kadar HbA1c > 7% (0.07; < 53 mmol/mol Hb). Tes HbA1c (hemoglobin terglukasi), harus dilakukan dengan menggunakan metode yang disertifikasi oleh Program Nasional Standardisasi Glycohemoglobin (NGSP) atau dilacak ke pengujian referensi Trial Pengendalian Diabetes dan Komplikasi (DCCT). Pengujian HbA1c tidak direkomendasikan pada pasien dengan masalah seperti anemia, karena dapat membuat hasil pengujian HbA1c menjadi bias.

2.1.4. Faktor Risiko

Terdapat beberapa faktor risiko yang merupakan pemicu dari penyakit diabetes melitus, diantaranya (Binfar Kemkes RI, 2005):

1. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu berat badan lebih, obesitas abdominal / sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat dan tidak seimbang (tinggi kalori), riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT 140-199 mg/dL) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT < 140 mg/dL), dan merokok.
2. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu ras dan etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, riwayat melahirkan bayi dengan BB > 4000 gram, riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah (BBLR < 2500 gram).

Tabel 2.1. Faktor Risiko Untuk Diabetes Tipe 2 (Binfar Kemkes RI, 2005)

Riwayat	Diabetes dalam keluarga Diabetes gestasional Melahirkan bayi dengan berat badan > 4 kg Kista ovarium (<i>Polycystic ovary syndrome</i>) IFG (<i>Impaired fasting glucose</i>) atau IGT (<i>Impaired glucose tolerance</i>)
Obesitas	> 120% berat badan ideal
Umur	20-59 tahun: 8,7% > 65 tahun: 18%
Hipertensi	> 140/90 mmHg
Hiperlipidemia	Kadar HDL rendah < 35 mg/dl Kadar lipid darah tinggi > 250 mg/dl

Pada penyakit diabetes melitus, terdapat beberapa faktor risiko yang berkontribusi terhadap progresi perjalanan penyakit dari diabetes mellitus diantaranya adalah (Depkes RI, 2008):



1. Faktor risiko melekat yang sulit atau cenderung tidak bisa diubah yaitu umur, jenis kelamin, keturunan, status sosial seperti suku budaya / adat istiadat.
2. Faktor risiko perilaku yang bisa dirubah yaitu merokok, konsumsi alkohol, kurang aktivitas fisik, kurang konsumsi serat, konsumsi lemak tinggi, dan konsumsi kalori tinggi.
3. Faktor risiko lingkungan yaitu kondisi ekonomi daerah, lingkungan sosial seperti modernisasi, status sosio-ekonomi dan lingkungan fisik.
4. Faktor risiko fisik seperti obesitas, hipertensi, dan sindrom polisistik ovarium.
5. Faktor risiko biologis seperti hiperglikemia, toleransi glukosa terganggu, diabetes gestasional, dan dislipidemia.

2.1.5. Patofisiologi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 adalah puncak dari infiltrasi limfosit dan kerusakan sel beta penghasil insulin di pulau Langerhans di pankreas. Sebagai penurunan massa sel-beta, sekresi insulin menurun hingga insulin yang tersedia tidak lagi cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Setelah 80-90% dari sel-sel beta yang rusak, hiperglikemia berkembang dan diabetes dapat didiagnosis. Pasien memerlukan insulin eksogen untuk mengatasi kondisi katabolik ini, mencegah ketosis, penurunan hyperglucagonemia, dan menormalkan lemak dan metabolisme protein (Khardori, 2014).

Saat ini, autoimunitas dianggap faktor utama dalam patofisiologi DM tipe 1. Dalam individu yang rentan secara genetik, infeksi virus dapat merangsang produksi antibodi untuk melawan protein virus namun dapat memicu respon autoimun terhadap molekul

sel beta yang serupa secara antigenik. Diperkirakan 85% dari pasien DM tipe 1 memiliki antibodi sel islet, dan mayoritas terdeteksi memiliki antibodi anti-insulin sebelum menerima terapi insulin. Antibodi sel islet paling sering ditemukan adalah yang ditujukan terhadap asam glutamat dekarboksilase (GAD), enzim yang ditemukan dalam sel-sel beta pankreas (Medscape, 2014).

Prevalensi DM tipe 1 meningkat pada pasien dengan penyakit autoimun lainnya, seperti penyakit Graves, tiroiditis Hashimoto, dan penyakit Addison. Dalam sebuah studi, ditemukan prevalensi lebih tinggi dari antibodi sel islet (IA2) dan antibodi anti-GAD pada pasien dengan tiroiditis autoimun (Pilia *et al.*, 2011)

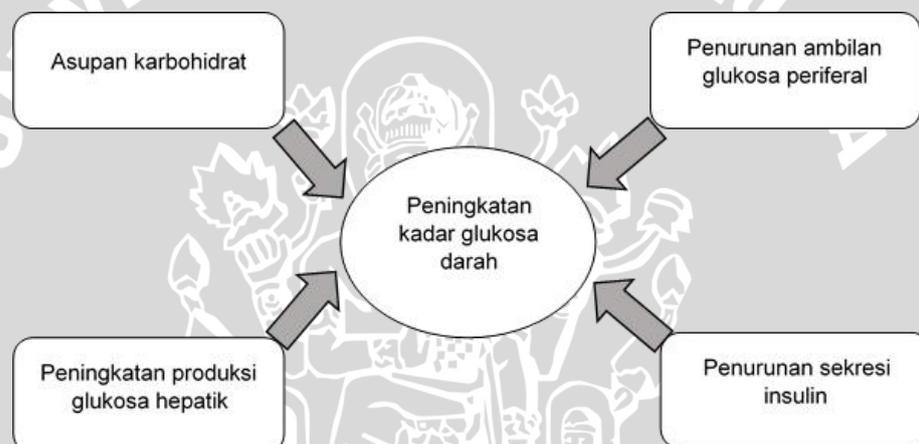
b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 disertai dengan resistensi insulin perifer dan sekresi insulin yang tidak memadai oleh sel beta pankreas. Resistensi insulin, yang telah dikaitkan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin pro inflamasi dalam plasma, menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel otot, produksi glukosa hepatic meningkat, dan peningkatan pemecahan lemak (Khardori, 2014)

Pada kondisi diabetes mellitus tipe 2, terdapat kondisi baik resistensi insulin dan sekresi insulin tidak memadai. Sebagai contoh, semua individu kelebihan berat badan memiliki resistensi insulin, diabetes tetapi hanya berkembang pada mereka yang tidak dapat meningkatkan sekresi insulin yang cukup untuk mengimbangi

resistensi insulin mereka. Konsentrasi insulin mereka mungkin tinggi, namun tidak tepat rendah untuk tingkat glikemia (Khardori, 2014).

Pada kasus DM tipe 2 yang diabetes berkepanjangan, atrofi pankreas dapat terjadi. Sebuah studi menggunakan computed tomography (CT) scan ,hasil tes stimulasi glukagon, dan fecal elastase-1 pengukuran untuk mengkonfirmasi Volume pankreas berkurang pada individu dengan median sejarah 15 tahun dari diabetes mellitus atau dengan kisaran 5-26 tahun (Phillippe, 2011).



Gambar 2.1. Skema Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2 (Medscape.com)

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Sebuah studi oleh menemukan bahwa diabetes mellitus gestasional dan gangguan toleransi glukosa selama kehamilan berhubungan dengan disfungsi metabolik persisten pada 3 tahun setelah melahirkan, terpisah dari faktor risiko klinis lainnya. Sebuah studi oleh O'Reilly *et al.* menyimpulkan bahwa penggunaan insulin kehamilan, etnis non-Eropa, riwayat keluarga diabetes mellitus tipe 2, dan indeks massa tubuh tinggi (BMI) adalah faktor yang terkait dengan dysglycemia persisten pada wanita yang memiliki diabetes gestasional

mellitus. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa menyusui dapat memberikan efek metabolik yang menguntungkan pada wanita dengan diabetes mellitus gestasional dan harus direkomendasikan (Stuebe *et al.*, 2011).

2.1.6. Komplikasi

Pada kondisi diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Berikut adalah beberapa komplikasi yang umumnya terjadi dan harus diwaspadai (Khardori, 2014; WHO, 2015):

a. Gangguan Makrovaskular

Orang dengan diabetes mengalami percepatan aterosklerosis, yang mempengaruhi arteri kecil jantung, otak, tungkai bawah, dan ginjal. Aterosklerosis koroner sering terjadi pada usia yang lebih muda dan lebih parah dan luas daripada mereka yang tidak diabetes, meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik. Aterosklerosis karotid dan arteri vertebrobasilar internal dan cabang mereka predisposisi iskemia serebral.

b. Komplikasi Optalmologik

Diabetes dapat mempengaruhi lensa, vitreous, dan retina, menyebabkan gejala visual yang dapat mendorong pasien untuk mencari perawatan darurat. Visual kabur dapat berkembang akut. Glukosa, yang disebabkan oleh fluks osmotik air masuk dan keluar dari lensa, biasanya terjadi ketika hiperglikemia meningkat, tetapi juga dapat dilihat ketika tinggi kadar glukosa diturunkan dengan cepat. Dalam kedua kasus, pemulihan untuk ketajaman visual dasar

dapat berlangsung hingga satu bulan, dan beberapa pasien hampir sepenuhnya tidak dapat membaca cetak kecil atau melakukan pekerjaan dekat selama periode ini.

c. Diabetes Nefropati

Sekitar 20-30% pasien dengan DM tipe 1 mengembangkan bukti nefropati, dan semua pasien dengan diabetes harus dianggap memiliki potensi untuk gangguan ginjal kecuali terbukti sebaliknya. Tekanan darah tinggi kronis berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal. Penggunaan media kontras dapat memicu gagal ginjal akut pada pasien dengan nefropati diabetik yang mendasari. Meskipun sebagian pulih dari gagal ginjal dalam waktu 10 hari, beberapa memiliki gagal ginjal permanen.

d. Komplikasi Neuropati

Diabetes menyebabkan kerusakan saraf melalui mekanisme yang berbeda, termasuk kerusakan langsung oleh hiperglikemia dan penurunan aliran darah ke saraf dengan merusak pembuluh darah kecil. Kerusakan saraf ini dapat menyebabkan gangguan sensorik, kerusakan anggota badan, dan impotensi pada pria diabetes. Ini adalah komplikasi yang paling umum dari diabetes.

2.1.7. Penatalaksanaan Terapi

2.1.7.1. Tujuan Terapi

Tujuan utama terapi yang diberikan oleh pasien mengurangi resiko terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, mengurangi kejadian gejala, mengurangi resiko kematian, dan untuk meningkatkan kualitas hidup (Triplitt *et al.*, 2014)

Tabel 2.2. Target Penatalaksanaan Diabetes (Binfar Kemkes, 2005)

Parameter	Kadar Ideal Yang Diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80-120 mg/dl
Kadar Glukosa Plasma Darah	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) > 55 mg/dl (wanita)
Kadar Trigliserida	< 200 mg/dl
Tekanan Darah	< 130/80 mmHg

2.1.7.2. Terapi Non Farmakologi

a. Pengaturan Diet

Pengaturan diet didasarkan pada penilaian dan tujuan pengaturan gizi. Rekomendasi diet harus mempertimbangkan kebiasaan makan pasien dan gaya hidup. Sebagai contoh, pasien yang berpartisipasi dalam Ramadan mungkin berada pada risiko yang lebih tinggi dari komplikasi diabetes akut. Meskipun pasien ini berpuasa, mereka harus didorong untuk secara aktif memantau glukosa mereka, mengubah dosis dan waktu pengobatan mereka, dan mencari konseling diet dan pendidikan pasien untuk melawan komplikasi ini (Ahmedani *et al.*, 2012).

Manajemen diet termasuk pendidikan tentang bagaimana mengatur waktu, ukuran, frekuensi, dan komposisi makanan sehingga untuk menghindari hipoglikemia atau hiperglikemia postprandial. Semua pasien pada insulin harus memiliki rencana diet yang komprehensif, dibuat dengan bantuan seorang ahli diet profesional, yang meliputi pengaturan asupan harian kalori, rekomendasi jumlah karbohidrat, protein, dan lemak, dan memberi pengetahuan kepada pasien terkait pembagian kalori antara makan berat dan makan ringan (Khardori, 2014).

b. Aktivitas

Latihan aerobik meningkatkan sensitivitas insulin, secara sederhana meningkatkan kontrol glikemik pada mayoritas individu, dan mengurangi faktor risiko kardiovaskular, memberikan kontribusi untuk penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kualitas hidup (Triplitt *et al.*, 2014).

2.1.7.3. Terapi Farmakologi

a. Terapi Insulin

Pasien dengan diabetes mellitus (DM) tipe 1 membutuhkan terapi insulin seumur hidup. Kebanyakan membutuhkan dua atau lebih suntikan insulin setiap hari, dengan dosis disesuaikan atas dasar *self-monitoring* kadar glukosa darah. Pengelolaan jangka panjang memerlukan pendekatan multidisiplin yang meliputi dokter, perawat, ahli gizi, dan spesialis yang dipilih (Khardori, 2014)

Baik insulin manusia biasa dan analog insulin bertindak cepat efektif untuk menurunkan hiperglikemia postprandial dalam berbagai regimen insulin bolus basal yang digunakan dalam tipe 1 DM. Analog insulin bertindak cepat mungkin sedikit lebih baik untuk menurunkan HbA1c dan lebih disukai oleh sebagian besar pakar diabetes di Amerika Serikat, tetapi perbedaan secara klinis tidak signifikan (Garg *et al.*, 2010).

b. Terapi Obat Hipoglikemik Oral

Obat-obat hipoglikemik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien DM Tipe II. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes. Bergantung pada tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien, farmakoterapi hipoglikemik oral

dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari dua jenis obat. Pemilihan dan penentuan rejimen hipoglikemik yang digunakan harus mempertimbangkan tingkat keparahan diabetes (tingkat glikemia) serta kondisi kesehatan pasien secara umum termasuk penyakit-penyakit lain dan komplikasi yang ada.

Tabel 2.3. Penggolongan Obat Antidiabetik/Hipoglikemik Oral (Triplitt et al., 2014)

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Gliburida/Glibenklamida Glipizida Glimepirid	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada pasien diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Meglitinida	Repaglinide Nateglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas.
Thiazolidindion	Rosiglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferatoractivated reseptor-gamma) di otot jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin

Penghambat α -Glukosidase	Akarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah
----------------------------------	----------------------	--

1. Golongan Sulfonilurea

Sulfonilurea adalah insulin sekretagog (yaitu, agen hipoglikemik oral). Mereka telah digunakan sebagai monoterapi dan dalam kombinasi dengan agen hipoglikemik oral atau insulin, meskipun Glimepirid adalah satu-satunya sulfonilurea disetujui oleh FDA untuk terapi kombinasi. Mekanisme utama dari aksi sulfonilurea adalah peningkatan sekresi insulin. Mengikat sulfonilurea pada reseptor sulfonilurea tertentu pada sel β pankreas. Ikatan tersebut menutup sebuah kanal K^+ bergantung ATP, yang menyebabkan penurunan penghabisan kalium dan depolarisasi membran. Kanal Ca^{2+} terbuka dan memungkinkan adanya masukan Ca^{2+} . Peningkatan Ca^{2+} intraseluler mengikat kalmodulin pada butiran sekresi insulin, menyebabkan translokasi butiran sekresi insulin ke permukaan sel dan eksositosis resultan dari granul insulin. Sekresi peningkatan insulin dari pankreas berjalan melalui vena porta (Triplitt *et al.*, 2014). Contoh obat dari golongan sulfonilurea diantaranya (Khardori, 2014):

a. Glyburide

Glyburide adalah sulfonilurea generasi kedua. Hal ini lebih kuat dan menunjukkan interaksi obat kurang dari agen-generasi pertama. Ini juga memiliki panjang paruh daripada kebanyakan sulfonilurea. Glyburide telah digunakan sebagai alternatif insulin untuk

pengobatan diabetes gestasional, meskipun belum disetujui FDA untuk indikasi ini. Glyburide (dikenal sebagai glibenclamide di Inggris dan Glibenklamid di Indonesia) adalah salah satu sulfonilurea digunakan di Inggris. Glyburide muncul untuk menurunkan glukosa darah secara akut dengan merangsang pelepasan insulin dari pankreas, efek tergantung pada fungsi sel beta di pankreas.

b. Glipizid

Glipizid juga merupakan Sulfonilurea generasi kedua. Hal ini lebih kuat dan menunjukkan interaksi obat lebih sedikit dari agen-generasi pertama. Hal itu dapat menyebabkan pelepasan insulin yang lebih fisiologis dengan risiko lebih kecil untuk hipoglikemia dan berat badan dari Sulfonilurea lainnya.

c. Glimepirid

Merangsang sekresi insulin dari sel beta, juga dapat menurunkan tingkat produksi glukosa hepatic dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin.

2. Golongan Meglitinida

Golongan Meglitinida memiliki aksi sekretagog insulin yang jauh lebih pendek dari Sulfonilurea. Dosis preprandial berpotensi mencapai pelepasan insulin lebih fisiologis dan risiko lebih kecil untuk hipoglikemia. Monoterapi meglitinida memiliki khasiat yang sama dengan Sulfonilurea. Contoh golongan ini diantaranya (Khardori, 2014):

a. Repaglinide

Repaglinide mungkin paling berguna pada pasien pada

peningkatan risiko hipoglikemia yang masih membutuhkan insulin sekretagog. Repaglinide bekerja dengan merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Kontrol yang lebih baik dari kunjungan glikemik postprandial juga dapat dicapai dengan repaglinide. Hal ini disetujui FDA untuk monoterapi dan terapi kombinasi dengan Metformin atau Thiazolidindion.

b. Nateglinida

Nateglinida meniru pola insulin endogen, mengembalikan sekresi insulin awal, dan kontrol lonjakan glukosa waktu makan. Nateglinide bekerja dengan merangsang pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Hal ini diindikasikan sebagai monoterapi untuk diabetes tipe 2 atau sebagai terapi kombinasi dengan Metformin atau Thiazolidindion. Nateglinida tersedia dalam 60-mg dan 120 mg tablet.

3. Golongan Biguanida

Agen ini dianggap pilihan pertama untuk oral pengobatan diabetes tipe 2. Mereka mengurangi hiperglikemia dengan menurunkan glukoneogenesis hepatic (efek utama) dan sensitivitas insulin meningkat perifer (efek sekunder). Mereka tidak meningkatkan kadar insulin atau menyebabkan kenaikan berat badan. Saja, mereka jarang menyebabkan hipoglikemia (Drugs.com, 2014).

Metformin meningkatkan sensitivitas insulin terutama dari hati tetapi juga jaringan perifer (otot). Hal ini memungkinkan untuk meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam jaringan yang sensitif terhadap insulin (Triplitt *et al.*, 2014).

Metformin merupakan golongan Biguanida yang umum digunakan untuk terapi pasien diabetes melitus. Metformin digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan Sulfonilurea, Thiazolidindion, atau insulin. Metformin dikonsumsi bersama makanan untuk meminimalkan efek GI yang merugikan. Metformin tersedia dalam segera-release dan extended-release formulasi, serta dalam kombinasi dengan obat antidiabetes lain. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, seperti yang ditunjukkan oleh tingkat serum kreatinin lebih besar dari 1,5 mg/dL pada pria atau lebih dari 1,4 mg/dL pada wanita, atau GFR terduga kurang dari 60 mL/menit (Khardori, 2014).

4. Golongan Tiazolidindion (TZD)

Thiazolidindion adalah golongan baru obat yang mengurangi resistensi insulin di perifer (yaitu, mereka peka otot dan lemak untuk tindakan insulin) dan mungkin sampai tingkat kecil di hati (yaitu, *insulin sensitizer*, *antihyperglycemics*). Mereka mengaktifkan reseptor Peroksisom proliferasi-teraktivasi (PPAR) gamma, faktor transkripsi nuklear yang penting dalam diferensiasi sel lemak dan metabolisme asam lemak. Aksi utama thiazolidinedione mungkin redistribusi lemak. Obat golongan ini memiliki sifat pemeliharaan sel-beta. Contoh obat golongan ini diantaranya (Khardori, 2014):

a. Pioglitazone

Pioglitazone diindikasikan sebagai tambahan untuk diet dan berolahraga untuk meningkatkan kontrol glikemik. Hal ini meningkatkan respon sel target terhadap insulin tanpa meningkatkan sekresi insulin dari pankreas. Hal ini juga meningkatkan penggunaan

glukosa insulin-dependent pada otot skelet dan jaringan adiposa. Pioglitazone menurunkan trigliserida lebih dari rosiglitazone, mungkin karena efek PPAR-alpha-nya. Penggunaan jangka panjang digunakan Pioglitazone dan dosis kumulatif yang tinggi telah dikaitkan dengan sedikit peningkatan risiko untuk kanker kandung kemih. FDA saat ini merekomendasikan tidak meresepkan pioglitazone untuk pasien dengan kanker kandung kemih aktif dan menggunakannya dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat kanker kandung kemih.

b. Rosiglitazone

Rosiglitazone adalah penyensitif insulin dengan pengaruh besar pada stimulasi penyerapan glukosa di dalam otot skelet dan jaringan adiposa. Ini menurunkan kadar insulin plasma. Hal ini diindikasikan untuk diabetes tipe 2 berhubungan dengan resistensi insulin, sebagai monoterapi dan dalam hubungannya dengan sulfonilurea dan/atau Metformin dan Insulin. Ini dapat mempertahankan fungsi sel beta dan menghasilkan efek positif pada pembuluh darah dan peradangan. Ini Mengakibatkan perubahan LDL dan HDL ukuran partikel. Karena data yang menunjukkan peningkatan risiko infark miokard pada pasien yang diobati dengan rosiglitazone, agen ini saat ini tersedia hanya melalui program akses terbatas. Pasien saat ini sedang rosiglitazone dan manfaat dari obat diizinkan untuk terus menggunakan itu jika mereka memilih untuk melakukannya. Rosiglitazone tersedia untuk pasien baru hanya jika mereka tidak dapat mencapai kontrol glukosa pada obat-obatan lain dan tidak

bersedia untuk mengambil pioglitazone, pilihan golongan thiazolidinedion lainnya.

5. Golongan Penghambat α -Glukosidase

Penghambat α -Glukosidase memperpanjang waktu penyerapan karbohidrat dan dengan demikian membantu mencegah lonjakan glukosa postprandial. Induksi mereka pada perut kembung sangat membatasi penggunaannya. Dosis agen ini harus dititrasi secara perlahan untuk mengurangi intoleransi GI. Efeknya pada kontrol glikemik sederhana, yang mempengaruhi kunjungan glikemik terutama postprandial. Contoh dari golongan ini diantaranya (Mayoclinic.org, 2015):

a. Akarbose

Insulin masih diproduksi oleh pankreas, tetapi jumlah insulin yang diproduksi tidak cukup atau tidak dapat digunakan dengan baik dan masih mungkin perlu lebih banyak. Karena itu, insulin tidak mampu menurunkan gula darah dengan baik dan akan memiliki terlalu banyak glukosa dalam darah. Akarbose menurunkan glukosa darah dengan mencegah pemecahan pati menjadi glukosa.

b. Miglitol

Miglitol tidak diserap, sehingga kelainan fungsi hati tidak terjadi. Hal ini disetujui FDA untuk digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan sulfonilurea. Efek sederhana pada glikemia dan tingkat tinggi efek samping GI (perut kembung) membatasi penggunaannya

Daftar obat anti diabetes yang ditanggung oleh BPJS Kesehatan/JKN, diatur dalam Formularium Nasional (Fornas)

berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI (KEPMENKES RI) No.159 tahun 2014 meliputi Akarbose, Metformin, Glipizid, Glimepirid, Glibenklamid, dan Pioglitazone (KEMENKES RI, 2014).

2.1.7.4. Efek Samping Terapi

Efek samping obat adalah efek sampingan yang dihasilkan dari penggunaan suatu obat yang dapat mempengaruhi fisiologis pasien dan kualitas hidup pasien. Efek samping obat merupakan *Adverse Reaction (ADR) Tipe A*. ADR tipe A merupakan reaksi sampingan dari obat yang dapat diprediksi, sedangkan ADR tipe B adalah reaksi sampingan obat yang tidak dapat diprediksi, seperti alergi. ADR harus diwaspadai guna menjaga keselamatan pasien dan keberhasilan terapi dari pasien. Setiap efek samping yang muncul dilaporkan menurut alur pelaporan yang telah ditentukan oleh institusi terkait yaitu BPOM (BPOM, 2012).

Efek samping yang umumnya atau dominan muncul pada penggunaan dosis lazim dari terapi anti diabetes disebut dengan efek samping potensial (lihat pada tabel 2.4).

Tabel 2.4. Efek Samping Obat Anti Diabetes (Drugs.com, 2014; Triplitt *et al.*, 2014)

Obat	Efek Samping Potensial
Metformin	Gangguan gastrointestinal (30%), napas cepat atau dangkal bernapas, demam atau kedinginan, perasaan umum ketidaknyamanan, punggung bagian bawah, nyeri otot atau kram, rasa sakit atau kesulitan buang air kecil, kantuk

Glipizide

Hipoglikemi (15%), kegelisahan, penglihatan kabur, panas dingin, berkeringat dingin, kebingungan, keren, kulit pucat
Depresi, kesulitan dengan bergerak, pusing, detak jantung cepat, sakit kepala, nyeri sendi, kram kaki, sakit otot atau kram, nyeri otot atau kekakuan, mual.

Glyburide

Hipoglikemi (19%), kesulitan dengan menelan, pusing, detak jantung cepat, ruam kulit, bengkak atau pembengkakan (kelopak mata atau sekitar mata, wajah, bibir), atau lidah, sesak napas, sesak di dada, kelelahan, mengi

Terapi Insulin

Efek samping dominan daari penggunaan terapi insulin adalah hipoglikemi (2.3%).

Akarbose

Nyeri perut, perasaan kembung, diare.

Miglitol

Nyeri perut, perasaan kembung, diare.

2.2. Algoritme Naranjo

Algoritme Naranjo adalah kuesioner yang dirancang oleh Naranjo untuk menentukan apakah efek yang merugikan disebabkan oleh obat atau faktor lain. Dalam Algoritme Naranjo ada 10 pertanyaan yang digunakan untuk menilai apakah efek merugikan tersebut disebabkan penggunaan obat, digunakan untuk menyimpulkan kejadian efek samping, jika skor total 9 atau lebih disimpulkan bahwa pasti terjadi kejadian ADR (*Definite*), skor total 5-8 kemungkinan besar terjadi ADR (*probable*), skor total 1-4 kemungkinan terjadi ADR (*possible*) (Doherty, 2009). Untuk total skor nol (*doubtful*) maka bukan merupakan ADR, melainkan karena faktor lain selain dari penggunaan obat yang dicurigai (Naranjo *et al.*, 1981). Pada penerapannya, di Indonesia, Algoritme Naranjo digunakan dalam mekanisme pelaporan terjadinya efek samping kepada Badan Pengawas

Obat dan Makanan (BPOM, 2012). Algoritme Naranjo dapat dilihat pada lampiran

3.

Tabel 2.5. Skala Probabilitas Naranjo (Naranjo et al., 1981; Doherty, 2009)

Jumlah Skor	Skala Probabilitas Naranjo	Interpretasi
0	<i>Doubtful</i>	Bukan merupakan ADR/faktor lain
1-4	<i>Possible</i>	Kemungkinan terjadi ADR
5-8	<i>Probable</i>	Kemungkinan besar terjadi ADR
≥ 9	<i>Definite</i>	Pasti terjadi kejadian ADR

