

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Etiologi Dan Patofisiologi**

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

Tubuh manusia memerlukan energi untuk dapat beraktivitas secara baik. Energi tersebut berasal dari makanan, terutama zat karbohidrat. Contoh makanan yang mengandung karbohidrat antara lain nasi, jagung, gandum, kentang, tepung dan lainnya. Karbohidrat diuraikan dalam tubuh menjadi glukosa, sedikit galaktosa dan fruktosa. Glukosa yang ada dalam darah tidak dapat langsung masuk ke dalam sel-sel tubuh. Untuk dapat masuk ke dalam sel tubuh dibutuhkan hormon yang diproduksi oleh kelenjar ludah perut (pankreas), hormon tersebut dikenal dengan insulin. Bila insulin tidak dihasilkan karena kerusakan pada sel beta kelenjar pankreas, atau jumlah insulin cukup tetapi aktivitasnya tidak memadai (resistensi insulin), maka akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah (Sintia Pamela, 2019).

Menurut (PERKENI, 2021) terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada Diabetes Melitus adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari *ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada Diabetes Melitus .

## **A. Etiologi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus adalah penyakit yang disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Selain itu, kondisi ini juga dipicu oleh masalah sekresi atau fungsi insulin, gangguan metabolik yang mempengaruhi sekresi insulin, kelainan pada mitokondria, serta sejumlah kondisi lain yang mempengaruhi toleransi glukosa (Theresia, 2023). Menurut (Biologi et al., 2018) Diabetes Melitus terjadi ketika tubuh tidak bisa memproduksi atau menggunakan insulin dengan efektif, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah.

## **B. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus**

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

## **C. Penatalaksanaan Diabetes Melitus**

Pencegahan dan pengendalian Diabetes Melitus di Indonesia bertujuan agar individu yang sehat tetap sehat, individu yang berisiko tidak sampai menderita diabetes, dan mereka yang sudah menderita diabetes dapat mengendalikan penyakitnya untuk menghindari komplikasi. Pemerintah, melalui Peraturan

Pemerintah Nomor 2 Tahun 2018, Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 100 Tahun 2018, dan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 4 Tahun 2019, telah menetapkan bahwa pengendalian diabetes melitus merupakan layanan minimal yang wajib disediakan oleh pemerintah daerah (Kuala *et al.*, 2022).

Harapannya, semua penderita Diabetes Melitus dapat mengontrol kondisi mereka dan menerima penanganan yang baik, sehingga mereka dapat menghindari komplikasi dan menurunkan beban biaya akibat Diabetes Melitus dan komplikasinya. Komplikasi yang dapat timbul akibat Diabetes Melitus (DM) antara lain penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit ginjal, gangguan penglihatan, gangguan saraf, penyakit arteri perifer, dan luka kakidiabetes, yang semuanya meningkatkan risiko kematian. Edukasi merupakan bagian penting dalam pengendalian dan pencegahan Diabetes Melitus yang lebih baik. Pasien yang didiagnosis dengan Diabetes Melitus (DM) seringkali belum memiliki pemahaman yang cukup mengenai penyakit mereka.

Akibatnya, kesadaran dan kepatuhan terhadap terapi diabetes masih rendah, yang menyebabkan komplikasi diabetes sering terjadi pada pasien. Penelitian juga menunjukkan bahwa pasien merasa kurang puas dengan waktu pelayanan poliklinik yang singkat, sehingga mereka tidak bisa berkonsultasi secara detail mengenai penyakit mereka. Oleh karena itu, diperlukan pengetahuan yang lebih baik tentang Diabetes Melitus, kontrol gula darah yang baik, diet yang tepat, dan komplikasi yang bisa terjadi jika gula darah tidak terkontrol (Puspa Putri *et al.*, 2021).

Berdasarkan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019)

Penatalaksanaan Diabetes dapat dilakukan dengan pendekatan tanpa obat (non farmakoterapi) dan pendekatan dengan obat (farmakoterapi):

### a. Farmakoterapi



**Gambar 1. Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Melitus (Perkeni, 2021)**

Penjelasan untuk algoritma pengobatan Diabetes melitus (Gambar 2)

1. Pasien Diabetes melitus dengan HbA1c saat diperiksa <7,5% maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral.
2. Pasien Diabetes melitus dengan HbA1c saat diperiksa ≥ 7,5%, atau pasien yang sudah mendapatkan monoterapi dalam waktu 3 bulan namun tidak bisa mencapai target HbA1c 7%, maka dimulai terapi kombinasi 2 macam obat yang terdiri dari metformin ditambah dengan obat lain yang memiliki

mekanisme kerja berbeda. Bila terdapat intoleransi terhadap metformin, maka diberikan obat lain seperti tabel pertama dan ditambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda.

3. Kombinasi 3 obat perlu diberikan bila sesudah terapi 2 macam obat selama 3 bulan tidak mencapai target HbA1c < 7%.
4. Pasien dengan HbA1c saat diperiksa 9% namun tanpa disertai dengan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan yang cepat, maka dapat diberikan terapi kombinasi 2 atau 3 obat, yang terdiri dari metformin (atau obat lain pada lini pertama bila ada intoleransi terhadap metformin) ditambah obat dari lini ke 2.
5. Pasien dengan HbA1c saat diperiksa 9,5% dengan disertai gejala dekompensasi metabolik hipoglikemik lainnya. diberikan terapi kombinasi insulin dan obat.
6. Pasien yang telah mendapat terapi kombinasi 3 obat dengan atau tanpa insulin, namun tidak mencapai target HbA1c < 7% selama minimal 3 bulan pengobatan, maka harus segera dilanjutkan dengan terapi intensifikasi insulin.
7. Jika pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan, maka keputusan pemberian terapi dapat menggunakan pemeriksaan glukosa darah. Pertimbangan Pemilihan Obat Monoterapi Metformin dianjurkan sebagai obat pilihan pertama pada sebagian besar pasien Diabetes melitus. Pemilihan ini dengan alasan atau pertimbangan sebagai berikut

efektivitasnya relatif baik, efek samping hipoglikemianya rendah, netral terhadap peningkatan berat badan.

Penting untuk dicermati bahwa daftar obat dalam algoritme bukan menunjukkan urutan pilihan. Pilihan obat tetap harus memperhatikan individualisasi serta efektivitas obat, risiko hipoglikemia, efek peningkatan berat badan, efek samping obat, harga dan ketersediaan obat sesuai dengan kebijakan dan kearifan lokal. Dengan demikian pemilihan harus didasarkan pada kebutuhan/ kepentingan pasien Diabetes Mellitus secara perseorangan (individualisasi).

a. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

1. Sulfonilurea

Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal).

2. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post tersedia di Indonesia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin (Insulin Sensitizers)

1. Metformin (Biguanid)

Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2.

Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30-60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG < 30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), gagal jantung NYHA (*New York Heart Association*) fungsional kelas III-IV. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain.

## 2. Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala.

## 3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan LFG  $\leq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, gangguan faal hati yang berat, irritable bowel syndrome (IBS).

Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya dapat diberikan dengan dosis kecil.

4. Penghambat enzim dipeptidil peptidase-4

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolanin di posisi kesua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran brush border ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 menghambat lokasi pengikaran pada DPP-4 sehingga mencegah inaktivasi dari glucagon-like peptide (GLP)-1. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon.

5. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT-2 Inhibitor)

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

## D. Penggolongan Obat Diabetes Melitus

Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetes dibagi menjadi 7 golongan yakni :

### 1. Golongan Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Contoh obat dalam golongan sulfonilurea adalah glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide.

### 2. Golongan Glinid

Obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati.

### 3. Golongan Biguanida

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan salah satu obat Diabetes Melitus yang mungkin paling 'terkenal', karena termasuk golongan biguanida. Metformin adalah *first line* alias obat lini pertama yang akan diberikan dokter kepada penderita Diabetes Melitus.

4. Golongan Thiazolidinediones (TZD)

Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin, Thiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema atau retensi cairan. Obat ini biasanya diberikan dengan kombinasi bersama metformin dan sulfonilurea. Contoh yang paling sering digunakan adalah pioglitazone.

5. Golongan Inhibitor Alpha – glucosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Alfa-glucosidase adalah suatu enzim pada usus, Yang bekerja memecah karbohidrat kompleks menjadi monosakarida, salah satunya glukosa. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

6. Golongan Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)

Obat golongan ini bekerja menghambat enzim DPP-4 dalam tubuh. Enzim DPP-4 bekerja menghancurkan hormon incretin, yaitu hormon yang dibutuhkan dalam regulasi gula darah tubuh. Contoh obat golongan ini adalah sitagliptin, linagliptin, dan vildagliptin.

7. Golongan Sodium Glucosa co-Transporter 2 ( SGLT-2 inhibitor)

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Contoh obat golongan ini adalah dapaglifozin.

**Tabel 1. Profil Obat Antihiperqlikemia yang Tersedia Di Indonesia****(Perkeni, 2021)**

<b>Golongan Obat</b>	<b>Cara Kerja Utama</b>	<b>Efek Samping Utama</b>	<b>Penurunan HbA1c</b>
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonylurea	Meningkatkan sekresi insulin	Berat badan naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	Berat badan naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi Saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

## E. Manajemen Dosis Dan Lama Penggunaan Terapi Obat

**Tabel 2. Daftar Obat Antihiperqlikemia Di Indonesia (Perkeni, 2021)**

<b>Golongan</b>	<b>Obat</b>	<b>mg/tab</b>	<b>Dosis harian(mg)</b>	<b>Lama kerja(Jam)</b>	<b>Frek/Hari</b>	<b>Waktu</b>
Sulfonilurea	Glibenclamid	2,5 dan 5	2,5-20	12-24	1-2	
	Glipizid	5 dan 10	5-20	12-16	1	
	Gliclazide	30, 60 dan 80	40-320	10-20	1-2	
	Gliquidone	30	15-20	6-8	1-3	Sebelum makan
	Glimepiride	1, 2, 3 dan 4	1-8	24	1	
Glinid	Repaglinid	0,5, 1 dan 2	1-16	4	2-4	
	Nateglinid	60 dan 120	180-360	4	3	
Thiazolidinedione	Pioglitazone	15 dan 30	15-45	24	1	Tidak bergantung jadwal makan
Penghambat Alfa-glukosidase	Acarbose	50 dan 100	100-300		3	Bersama suapan pertama
Biguanid	Metformin	500, 850 dan 1000	500-3000	6-8	1-3	Bersama/sesudah makan
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	50	50-100	24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan
	Sitagliptin	25, 50 dan 100	25-100	12-24	1	
	Saxagliptin	5	5	24	1	
	Linagliptin	5	5	24	1	
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	5 dan 10	5-10	12-24	1	Tidak bergantung jadwal makan