

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian diabetes

Diabetes melitus (DM) atau sering disebut dengan kencing manis adalah suatu penyakit kronik yang terjadi ketika tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin (resistensi insulin), dan didiagnosa melalui pengamatan kadar glukosa di dalam darah. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas yang berperan dalam memasukkan glukosa dari aliran darah ke sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai sumber energi (Bhatt, Saklani, and Upadhyay 2016). Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena pankreas tidak mampu mensekresi insulin, gangguan kerja insulin, ataupun keduanya. Dapat terjadi kerusakan jangka panjang dan kegagalan pada berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung, serta pembuluh darah apabila dalam keadaan hiperglikemia kronis (Goyal *et al.* 2020). Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa didalam darah (hiperglikemia)(Utari 2019).

B. Klasifikasi diabetes melitus

Terdapat beberapa klasifikasi diabetes melitus berdasarkan (Goyal *et al.* 2020) sebagai berikut.

1. Diabetes melitus tipe I

DM tipe I merupakan proses autoimun atau idiopatik dapat menyerang orang semua golongan usia, namun lebih sering terjadi

pada anak-anak. Penderita DM tipe I membutuhkan suntikan insulin setiap hari untuk mengontrol glukosa darahnya (*International Diabetes Federation, 2019a*). DM tipe I ini sering disebut juga Insulin Dependent Diabetes melitus (IDDM), yang berhubungan dengan antibodi berupa *Islet Cell Antibodies* (ICA), Insulin Autoantibodies (IAA) dan *Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies* (GADA) DM tipe I disebabkan oleh reaksi autoimmun dimana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta penghasil insulin pankreas. Akibatnya, tubuh menghasilkan insulin yang sangat sedikit dengan defisiensi relative atau absolut. Kombinasi kerentanan genetik dan pemicu lingkungan seperti infeksi virus, racun atau beberapa faktor diet telah dikaitkan dengan DM tipe 1.

2. Diabetes melitus tipe II

DM tipe II atau yang sering disebut dengan *Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM) adalah jenis DM yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 85% pasien DM. Keadaan ini ditandai oleh resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. DM tipe ini lebih sering terjadi pada usia diatas 40 tahun, tetapi dapat pula terjadi pada orang dewasa muda dan anak-anak.

DM tipe II adalah jenis DM yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari semua kasus DM. Pada DM tipe II, hiperglikemia adalah hasil dari produksi insulin yang tidak adekuat dan

ketidakmampuan tubuh untuk merespon insulin secara sepenuhnya, definisikan sebagai resistensi insulin. Selama keadaan resistensi insulin, insulin tidak bekerja secara efektif dan oleh karena itu pada awalnya mendorong peningkatan produksi insulin untuk mengurangi kadar glukosa yang meningkat namun sering waktu, suatu keadaan produksi insulin yang relatif tidak memadai dapat berkembang. DM tipe II paling sering terlihat pada orang dewasa yang lebih tua, namun semakin terlihat pada anak-anak, remaja dan orang dewasa muda. Penyebab DM tipe II ada kaitan kuat dengan kelebihan berat badan dan obesitas, bertambahnya usia serta riwayat keluarga. Diantara faktor makanan, bukti terbaru juga menyarankan adanya hubungan antara konsumsi tinggi minuman manis dan risiko DM tipe II.

3. Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dan tidak mempunyai riwayat diabetes sebelum kehamilan (*American Diabetes Association, 2020*). Pada beberapa wanita DM dapat didiagnosis pada trimester pertama kehamilan namun pada kebanyakan kasus, DM kemungkinan ada sebelum kehamilan, namun tidak terdiagnosis. DM gestasional timbul karna aksi insulin berkurang (resistensi insulin) akibat produksi hormon oleh peserta.

4. Diabetes tipe lain

Diabetes tipe lain ini disebabkan karena efek genetik fungsi sel beta, efek genetik fungsi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, injeksi dan sindrom genetik lain yang berhubungan dengan gestasional diabetes mellitus pada beberapa pasien tidak dapat dengan jelas di klasifikasikan sebagai diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Presentasi klinis dan perkembangan penyakit bervariasi jauh dari kedua jenis diabetes (Association 2013)

C. Faktor resiko DM tipe II

Adapun faktor resiko dari diabetes melitus tipe II sama dengan faktor resiko untuk intoleransi dengan glukosa yaitu (PERKENI 2021):

a. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi

1) Ras dan etnik

Risiko DM tipe II lebih besar terjadi pada hispanik, kulit hitam, dan penduduk asli.

2) Usia

Usia lebih dari 45 tahun adalah kelompok usia yang berisiko menderita DM. Lebih lanjut dikatakan bahwa DM merupakan penyakit yang terjadi akibat penurunan fungsi organ tubuh (*degeneratif*) terutama gangguan organ pankreas dalam menghasilkan hormon insulin, sehingga DM akan mengingat

kasusnya sejalan dengan penambahan usia.

3) Riwayat keluarga dengan diabetes melitus tipe II

Transmisi genetik adalah paling kuat terdapat dalam DM, jika orang tua menderita DM maka 90% pasti membawa carrier DM yang ditandai dengan kelainan sekresi insulin. Risiko menderita DM bila salah satu orang tuanya hanya menderita DM adalah sebesar 15%. Jika kedua orang tua memiliki DM maka risiko untuk menderita DM adalah 75%. Risiko untuk mendapatkan DM dari ibu lebih besar 10-30% dari pada ayah dengan DM. Hal ini dikarenakan penurunan gen sewaktu dalam kandungan lebih besar dari ibu.

4) Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan tinggi (lebih dari 4000gr)

DM gestasional akan menyebabkan perubahan-perubahan metabolik dan hormonal pada pasien. Beberapa hormon tertentu mengalami peningkatan jumlah, misalnya hormon kortisol, estrogen, dan human placental lactogen (HPL) yang berpengaruh terhadap fungsi insulin dalam mengatur kadar gula darah.

5) Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan rendah (kurang 2000gr).

Faktor resiko BBLR terhadap DM tipe II dimediasi oleh faktor turunan dan lingkungan BBLR disebutkan keadaan

malnutrisi selama janin yang menyebabkan kegagalan perkembangan sel serta pemicu peningkatan risiko DM selama hidup. BBLR juga menyebabkan gangguan pada sekresi insulin dan sensitivitas insulin.

b. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi

1) Berat badan lebih/obesitas($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$)

Berat badan yang berlebihan dapat menyebabkan tubuh mengalami resistensi terhadap hormon insulin. Akibatnya organ pankreas akan memproduksi insulin dalam jumlah yang banyak sehingga dapat menyebabkan pankreas kelelahan dan rusak.

2) Kurangnya aktivitas fisik

Saat berolahraga, otot menggunakan glukosa yang tersimpan dalam otot dan jika glukosa berkurang, otot mengisi kekosongan dengan mengambil glukosa dari darah. Ini akan mengakibatkan menurunnya glukosa darah sehingga memperbesar pengendalian glukosa darah.

3) Hipertensi ($>140/90 \text{ mmHg}$)

Terdapat pedoman hipertensi terbaru, dimana definisi hipertensi sebelumnya dinyatakan sebagai peningkatan tekanan darah arteri sistemik yang menetap pada tekanan darah sistolik $\geq 140 \text{ mmHg}$ atau tekanan darah diastolik $\geq 90 \text{ mmHg}$ menjadi $\geq 130 \text{ mmHg}$ pada tekanan darah sistolik

atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg (Effoe et al. 2017).

Hipertensi memiliki risiko 4,166 kali lebih besar menderita DM tipe 2 dibandingkan dengan yang tidak mengalami hipertensi.

4) Dislipidemia (HDL <35 mg/dl atau trigliserida >250 mg/dl)

Dislipidemia merupakan kondisi kadar lemak dalam darah tidak sesuai batas yang ditetapkan atau abnormal yang berhubungan dengan resistensi insulin. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL).

5) Diet yang tidak sehat/seimbang

Perilaku makan yang buruk bisa merusak kerja organ pankreas. Organ tersebut mempunyai sel beta yang berfungsi memproduksi hormon insulin. Insulin berperan membantu menangkut glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh untuk digunakan sebagai energi. Glukosa yang tidak dapat diserap oleh tubuh karena ketidakmampuan hormon insulin mengangkutnya, mengakibatkan terus bersemayam dalam aliran darah, sehingga kadar gula menjadi tinggi.

c. Faktor lain yang terkait dengan resiko DM tipe II

1) Riwayat toleransi gula terganggu (TGT)

TGT atau prediabetes merupakan keadaan yang belum termasuk

kategori diabetes tetapi glukosa darah lebih tinggi dari normal yaitu kadar gula darah 140-199mg/Dl.m2) Gula darah puasa terganggu (GDPT). Gula darah puasa terganggu merupakan keadaan gula darah puasa lebih tinggi dari normal yaitu kadar gula darah 100-125 mg/dl. Keadaan ini disebut prediabetes yang merupakan faktor resiko dari diabetes melitus tipe II.

D. Penatalaksanaan terapi DM tipe II

Prinsip dasar penatalaksanaan terapi diabetes melitus tipe 2 menurut PERKENI 2021 adalah pendekatan komprehensif yang melibatkan beberapa pilar utama untuk mencapai kontrol glukosa darah optimal, mencegah komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Penatalaksanaan ini terdiri dari tiga pilar, yaitu

1. Terapi Non Farmakologi

- a. Edukasi, edukasi pasien bertujuan memberikan pemahaman tentang penyakit diabetes, pentingnya pengelolaan diri, serta perubahan gaya hidup sehat. Edukasi meliputi informasi mengenai pola makan, aktivitas fisik, pemantauan gula darah mandiri, dan kepatuhan terhadap terapi. Edukasi yang efektif dapat meningkatkan motivasi dan kemandirian pasien dalam mengelola penyakitnya.
- b. Terapi Nutrisi Medis (TNM), terapi nutrisi merupakan bagian penting yang menekankan pada pengaturan pola makan yang seimbang dan sesuai kebutuhan kalori individu. Prinsipnya adalah menjaga kestabilan kadar glukosa darah, mempertahankan berat badan ideal, serta

mencegah komplikasi. Diet bagi penderita DM tipe II harus memperhatikan jadwal makan yang teratur, jenis dan jumlah kalori, serta komposisi zat gizi seperti karbohidrat, protein, lemak, serat, dan natrium.

c. Latihan Fisik, aktivitas fisik teratur dengan intensitas sedang (misalnya jalan cepat, bersepeda santai, jogging, berenang) selama 30-45 menit, 3-5 kali per minggu, dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan berat badan, dan memperbaiki pengendalian glukosa darah. Latihan fisik juga berperan dalam menjaga kebugaran dan mencegah komplikasi kardiovaskular.

2. Terapi Farmakologis

Jika modifikasi gaya hidup tidak cukup untuk mencapai target glikemik ($HbA1c < 7\%$), terapi farmakologis diberikan. Obat antihiperqlikemik oral seperti metformin menjadi pilihan pertama, dengan penambahan obat lain atau insulin sesuai kebutuhan klinis pasien. Terapi farmakologis harus disesuaikan secara individual dan dievaluasi secara berkala.

3. Terapi Kombinasi

Terapi Kombinasi Pengobatan kombinasi diberikan ketika salah satu Anti Diabetes Oral (ADO) diberikan dosis maksimal tapi tidak mampu mengendalikan kadar glukosa plasma dalam darah sehingga memerlukan ADO lain yang mempunyai efektivitas yang berbeda dengan ADO pertama, jadi diperlukan ADO yang lain (ADA, 2018).

E. Golongan obat anti diabetes oral (ADO)

1. Golongan sulfonilurea

Pada obat Golongan Sulfonilurea mempunyai efek utama untuk meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pancreas. Efek samping utama yaitu hipoglikemia dan peningkatan berat badan (BB). Hati-hati dengan penggunaan obat golongan ini pada pasien yang memiliki resiko tinggi Hipoglikemia (Orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal). Contoh obat dalam golongan ini adalah Glimepiride, Glibenclamide, Glipizide, Gliquidone, dan Gliclazide (PERKENI, 2021)

Glimepiride adalah obat antidiabetes oral yang termasuk dalam golongan sulfonilurea, digunakan sebagai tambahan pada diet dan olahraga untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2. Pada orang dewasa, dosis awal yang direkomendasikan adalah 1-2 mg sekali sehari, diberikan bersamaan dengan sarapan atau makanan utama pertama. Dosis dapat ditingkatkan secara bertahap sebesar 1-2 mg setiap 1-2 minggu berdasarkan respons pasien hingga dosis maksimum 8 mg sekali sehari. Jika respons terhadap dosis maksimal tidak memadai, terapi kombinasi dengan agen antidiabetes lain seperti metformin atau insulin dapat dipertimbangkan, dengan penyesuaian individual sesuai kontrol glikemik pasien.

Pada pasien lansia, dosis awal yang dianjurkan lebih konservatif, yaitu 1 mg sekali sehari, dengan titrasi dosis yang hati-hati untuk menghindari risiko hipoglikemia. Glimepiride tersedia dalam bentuk tablet oral dengan dosis 1 mg, 2 mg, dan 4 mg, yang dipasarkan dengan merek dagang Amaryl serta dalam bentuk generik. Obat ini diberikan sekali sehari

bersama makanan utama pertama pada hari tersebut. Pada pasien yang tidak makan (NPO) atau yang mengalami penurunan asupan kalori, dosis glimepiride mungkin perlu ditahan sementara untuk menghindari hipoglikemia.

Mekanisme kerja glimepiride adalah dengan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas melalui penghambatan saluran kalium ATP-sensitif (KATP) pada membran sel beta. Penghambatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel, yang kemudian membuka saluran kalsium voltage-dependent dan meningkatkan aliran ion kalsium ke dalam sel. Peningkatan kalsium intraseluler memicu eksositosis granula insulin, sehingga meningkatkan kadar insulin plasma dan menurunkan kadar glukosa darah. Glimepiride efektif menurunkan glukosa plasma puasa, glukosa postprandial, dan hemoglobin terglikasi (HbA1c).

Perlu diperhatikan bahwa glimepiride hanya efektif jika terdapat fungsi sel beta pankreas yang masih memadai, sehingga tidak digunakan pada diabetes tipe 1. Selain itu, penggunaan glimepiride harus diawasi dengan ketat terutama saat beralih dari obat sulfonilurea lain dengan waktu paruh panjang, seperti klorpropamid, untuk menghindari efek hipoglikemik tumpang tindih.

Secara klinis, glimepiride memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan sulfonilurea generasi sebelumnya dan juga cenderung menyebabkan peningkatan berat badan yang minimal. Obat ini merupakan pilihan terapi yang efektif dan ekonomis dalam pengelolaan diabetes tipe 2,

terutama pada pasien yang tidak cukup terkontrol dengan metformin saja.(Aberg et al., 2014)

2. Golongan biguanid

Pada golongan biguanid memiliki efek utama yaitu untuk mengurangi produksi glukosa hati (Glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Contoh obat pada golongan ini adalah Metformin. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar pada kasus Diabetes Melitus tipe II. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal harus diturunkan, serta tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG <30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, dan pasien yang memiliki kecenderungan hipoksemia (Misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), gagal jantung NYHA (New York Heart Association) fungsional kelas IIIIV). Pada obat ini memiliki efek samping yang terjadi pada gangguan saluran pencernaan seperti dyspepsia, diare, dan lain-lain (PERKENI, 2021).

Metformin adalah obat antidiabetes oral dari golongan biguanida yang digunakan terutama untuk manajemen diabetes mellitus tipe II (noninsulin dependent diabetes mellitus atau NIDDM) ketika hiperglikemia tidak dapat dikendalikan hanya dengan diet dan olahraga. Jika tidak ada kontraindikasi dan dapat ditoleransi, metformin merupakan agen farmakologis awal yang paling disukai dalam pengobatan diabetes tipe 2 sesuai pedoman American Diabetes Association (ADA, 2013). Selain itu,

metformin juga digunakan secara tidak berlabel untuk kondisi seperti diabetes gestasional, sindrom ovarium polikistik (PCOS), dan pencegahan diabetes tipe 2 pada pasien berisiko tinggi.

Dalam pemberian terapi diabetes tipe 2, dosis metformin dititrasi secara bertahap dengan interval 1-2 minggu untuk meminimalkan efek samping gastrointestinal. Respons klinis yang signifikan biasanya tidak terlihat pada dosis di bawah 1500 mg per hari, sehingga dosis awal yang dianjurkan relatif rendah dan ditingkatkan secara bertahap. Jika setelah 4 minggu terapi monoterapi dengan dosis maksimum metformin belum memberikan respons yang memadai, maka dapat dipertimbangkan penambahan sulfonilurea secara bertahap. Terapi kombinasi ini dilanjutkan dengan dosis maksimum metformin. Apabila setelah 3 bulan kombinasi metformin dan sulfonilurea belum mencapai target kontrol glukosa, maka terapi dapat dialihkan ke insulin dengan atau tanpa metformin.

Metformin sebaiknya diberikan bersamaan dengan makanan untuk mengurangi gangguan gastrointestinal. Untuk bentuk sediaan dengan pelepasan diperpanjang (extended release), tablet harus ditelan utuh tanpa dihancurkan, dipecah, atau dikunyah. Dosis extended release biasanya diberikan sekali sehari bersama makan malam. Contoh sediaan extended release yang tersedia antara lain Fortamet®, Glucophage XR®, dan Glumetza®.

Metformin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan oral, yaitu larutan (misalnya Riomet 500 mg/5 mL), tablet konvensional (Glucophage

500 mg, 850 mg, 1000 mg), serta tablet extended release dengan dosis 500 mg, 750 mg, dan 1000 mg. Di beberapa negara seperti Kanada, tersedia juga tablet oral dengan merek Glycon® dalam dosis 500 mg dan 850 mg.

Secara farmakologi, metformin bekerja dengan menurunkan produksi glukosa di hati (menghambat glukoneogenesis), mengurangi penyerapan glukosa di usus, serta meningkatkan sensitivitas insulin sehingga meningkatkan pengambilan dan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer. Metformin tidak meningkatkan sekresi insulin sehingga risiko hipoglikemia relatif rendah dibandingkan obat antidiabetes lain. Namun, efek samping yang sering muncul adalah gangguan saluran cerna seperti mual, diare, dan ketidaknyamanan perut, yang biasanya berkurang dengan penyesuaian dosis secara bertahap. (Aberg et al., 2014)

3. Golongan glinid

Cara kerja pada obat Golongan Glinid mirip dengan Golongan Sulfonilurea, perbedaannya pada lokasi reseptor, dan memiliki hasil akhir yang berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin pada kelenjar pankreas. Contoh golongan obat ini adalah Repaglinid (Derivat asam benzoate) dan Nateglinid (Derivat Fenilalanin). Obat ini memiliki mekanisme absorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Efek samping yang kemungkinan terjadi adalah hipoglikemia. Pada obat golongan ini sudah tidak tersedia di Indonesia (PERKENI, 2021).

4. Golongan Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion adalah agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Reseptor Gamma (PPAR-gamma), reseptor inti yang terdapat pada sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini memiliki efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Kontra indikasi pada obat golongan ini untuk pasien gagal jantung (NYHA fungsional kelas III/IV) karena menyebabkan retensi pada cairan tubuh, sehingga memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati penggunaan obat untuk gangguan faal hati, dan jika perlu diberikan harus pemantauan secara berkala. Contoh obat golongan ini adalah Pioglitazone (PERKENI, 2021).

5. Penghambat α -Glukosidase

Mekanisme obat ini dengan menghambat kerja enzim α - Glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Obat ini tidak boleh digunakan dalam keadaan LFG ≤ 30 mL/menit/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, Irritable bowel syndrome (IBS). Efek samping yang mungkin terjadi adalah bloating (Penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Berikan pada dosis kecil untuk mengurangi efek samping. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose (PERKENI, 2021).

6. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

DPP-4 adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Penghambat ini akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari glucagon-like peptide

(GLP)-1. Proses inhibisai 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 glucagon.

Contoh penghambat ini termasuk Vildagliptin, Linagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin dan Alogliptin (PERKENI, 2021).

7. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2

Mekanisme kerja obat ini adalah dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Manfaat obat ini adalah untuk menurunkan berat badan dan 14 tekanan darah. Pada efek samping yang akan terjadi adalah infeksi saluran kencing dan genital. Perlu diperhatikan dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diberikan jika LFG >45 mL/menit. Hati-hati karena obat ini juga dapat menyebabkan ketoasidosis (PERKENI, 2021).