

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu isu kesehatan utama di seluruh dunia dan menjadi tantangan besar dalam bidang pelayanan kesehatan pada abad ke-21. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), diabetes didefinisikan sebagai gangguan metabolic pada sistem endokrin yang ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis serta gangguan metabolise karbohidrat, lemak, dan protein akibat kekurangan sekresi insulin, ketidakmampuan insulin bekerja secara optimal, atau kombinasi keduanya (Rgoyal, 2020).

Definisi Diabetes Mellitus, atau sederhananya Diabetes adalah sebuah penyakit yang disebabkan adanya peningkatan pada jumlah kadar glukosa dalam darah akibat ketidakcukupan insulin. Penyakit ini menjadi suatu kelemahan terhadap reaksi kimia dalam kondisi tidak tepat pemanfaatannya (Sari & Adiguna, 2022).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

2.1.2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes Mellitus tipe I sebelumnya dikenal sebagai insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) disebabkan oleh kerusakan sel β pancreas akibat reaksi autoimun. Sel β pancreas, yang memproduksi insulin untuk mengatur kadar glukosa, kehilangan fungsinya saat kerusakan mencapai 80-90%. Kerusakan ini lebih cepat terjadi pada anak – anak dibandingkan orang dewasa. Mayoritas kasus DM tipe I disebabkan oleh autoimun, sedangkan sebagian kecil bersifat non – autoimun ataupun idiopatik, ditandai oleh terjadinya insulinopenia tanpa tanda autoimun, yang rentan terhadap ketoasidosis. Diabetes Mellitus tipe I terjadi karena gangguan pada produksi insulin yang diakibatkan kerusakan sel β pankreas (Marzel, 2020).

2.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipe II

Diabetes Mellitus Tipe II merupakan penyakit metabolic yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya. Hal ini melibatkan resistensi insulin pada otot dan hati, serta kegagalan fungsi sel β pankreas sebagai patofisiologi utama. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kerusakan sel β terjadi lebih awal dan berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain seperti jaringan lemak, saluran cerna, hati, ginjal, dan otot juga berperan dalam gangguan toleransi glukosa yang khas pada DM Tipe II (PERKENI, 2021).

2.1.2.3 Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional merupakan kondisi kadar gula darah tinggi yang muncul ketika seseorang sedang hamil. Para ibu yang mengalami diabetes gestasional memiliki resiko lebih tinggi menghadapi komplikasi selama mengandung dan ketika melahirkan bayinya (Aspilayuli et al., 2023).

Selama kehamilan normal, sel β pankreas akan meningkatkan produksi insulin sebagai respon terhadap penurunan sensitivitas insulin di jaringan tubuh, sehingga kadar gula darah tetap terkendali. Sementara pada diabetes mellitus gestasional, terdapat resistensi insulin yang lebih berat, namun sel β pankreas tidak mampu mengkompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin. Hal ini menyebabkan kadar gula darah menjadi tinggi, baik dalam kondisi puasa maupun setelah mengonsumsi makanan (Aspilayuli *et al.*, 2023).

2.1.2.4 Diabetes Mellitus Tipe Lain

Jenis diabetes yang dipicu oleh faktor lain mencakup sindro diabetik monogenic (seperti diabetes neonatal dan diabetes yang muncul pada dewasa muda), gangguan pada pankreas eksokrin, serta diabetes akibat

penggunaan obat atau zat kimia tertentu (seperti glukokortikoid, terapi HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (ADA, 2024).

2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus Tipe II

Menurut PERKENI tahun 2021 etiologi diabetes mellitus tipe 2 bersifat heterogen dan dapat bervariasi pada setiap individu. Penyebabnya mencakup spectrum yang luas, mulai dari kondisi yang didominasi oleh resistensi insulin dengan disertai defisiensi insulin relative, hingga kondisi yang lebih dipengaruhi oleh gangguan pada sekresi insulin dengan adanya resistensi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika sel – sel tubuh, terutama otot, lemak, dan hati, tidak merespons secara efektif terhadap insulin, sehingga kadar glukosa darah meningkat. Sementara itu, gangguan sekresi insulin melibatkan disfungsi pada sel β pankreas dalam memproduksi insulin yang cukup untuk mengimbangi resistensi tersebut. Kombinasi kedua faktor ini berperan penting dalam pathogenesis diabetes mellitus tipe 2 (PERKENI, 2021).

Salah satu dampak signifikan dari kekurangan insulin pada penderita Diabetes Mellitus adalah terganggunya proses penggunaan glukosa oleh sel-sel dalam tubuh. Akibatnya, terjadi lonjakan kadar glukosa dalam darah yang dapat mencapai 300-1.200 mg/dl. Bersamaan dengan hal tersebut, terjadi peningkatan pergerakan lemak dari lokasi penyimpanannya, yang mengakibatkan gangguan pada metabolisme lemak dan mengakibatkan penumpukan kolesterol di dinding pembuluh darah. Proses ini juga berdampak pada menurunnya kandungan protein dalam jaringan-jaringan tubuh. Pada penelitian yang dikemukakan oleh Hartono pada tahun 2019 pun menjelaskan bahwa individu yang mengalami kekurangan insulin menghadapi kesulitan dalam menjaga stabilitas kadar glukosa plasma saat puasa maupun setelah mengonsumsi makanan. Ketika terjadi hiperglikemia yang parah, di mana kadar glukosa darah melampaui ambang normal ginjal (160-180 mg/100 ml), muncul kondisi glukosuria karena tubulus ginjal

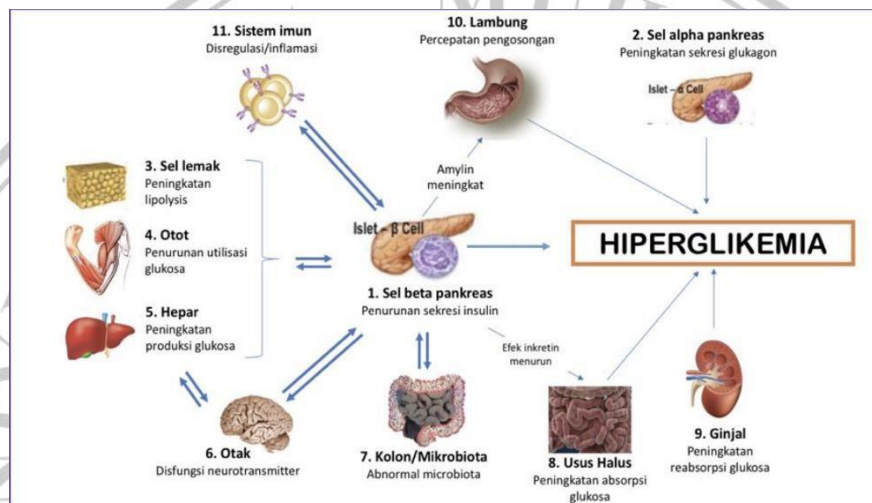
kehilangan kemampuannya untuk melakukan reabsorpsi glukosa secara menyeluruh. Kondisi glukosuria ini kemudian memicu terjadinya diuresis osmotik yang menyebabkan poliuria, yang ditandai dengan hilangnya berbagai elektrolit penting seperti natrium, klorida, kalium, dan fosfat dari dalam tubuh (Hartono, 2019).

Menurut Haskas *et al* 2024, Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi kesehatan kronis yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai, atau ketika insulin yang dihasilkan tidak dapat berfungsi secara optimal. Gangguan metabolisme ini mengakibatkan terjadinya hiperglikemia, yaitu peningkatan kadar glukosa dalam darah, yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor: ketidakmampuan pankreas dalam memproduksi insulin, gangguan pada mekanisme kerja insulin, atau kombinasi dari kedua kondisi tersebut. Pada kasus Diabetes mellitus tipe II secara khusus, hiperglikemia terjadi akibat dua mekanisme utama. Pertama, adanya gangguan pada sensitivitas insulin yang mengakibatkan resistensi insulin, di mana sel-sel tubuh kehilangan kemampuannya untuk memberikan respons yang tepat terhadap insulin. Kedua, dapat juga disebabkan oleh gangguan pada proses sekresi insulin oleh pankreas. Kedua kondisi ini dapat terjadi secara terpisah atau bersamaan, yang keduanya berujung pada gangguan metabolisme glukosa dalam tubuh (Haskas *et al.*, 2024).

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe II

Menurut pedoman PERKENI 2021, patofisiologi hiperglikemia melibatkan 11 organ utama yang saling berinteraksi, dimana sel β pankreas mengalami penurunan sekresi insulin sebagai masalah utama, diikuti sel α pankreas yang meningkatkan sekresi glukagon, sel lemak yang mengalami peningkatan liposis menyebabkan peningkatan asam lemak bebas dalam darah, otot yang mengalami penurunan utilisasi glukosa akibat resistensi insulin, hepar yang meningkatkan produksi glukosa, otak yang mengalami

disfungsi neurotransmitter mempengaruhi regulasi metabolisme glukosa, kolon/mikrobiota yang mengalami abnormalitas mempengaruhi metabolisme glukosa. Usus halus yang mengalami peningkatan absorpsi glukosa, ginjal yang meningkatkan reabsorpsi glukosa, lambung yang mengalami percepatan pengosongan mempengaruhi kadar glukosa darah postprandial, serta sistem imun yang mengalami disregulasi/inflamasi berkontribusi pada resistensi insulin dan disfungsi sel β , dimana semua gangguan ini secara kolektif berkontribusi pada terjadinya kondisi hiperglikemia (PERKENI, 2021).



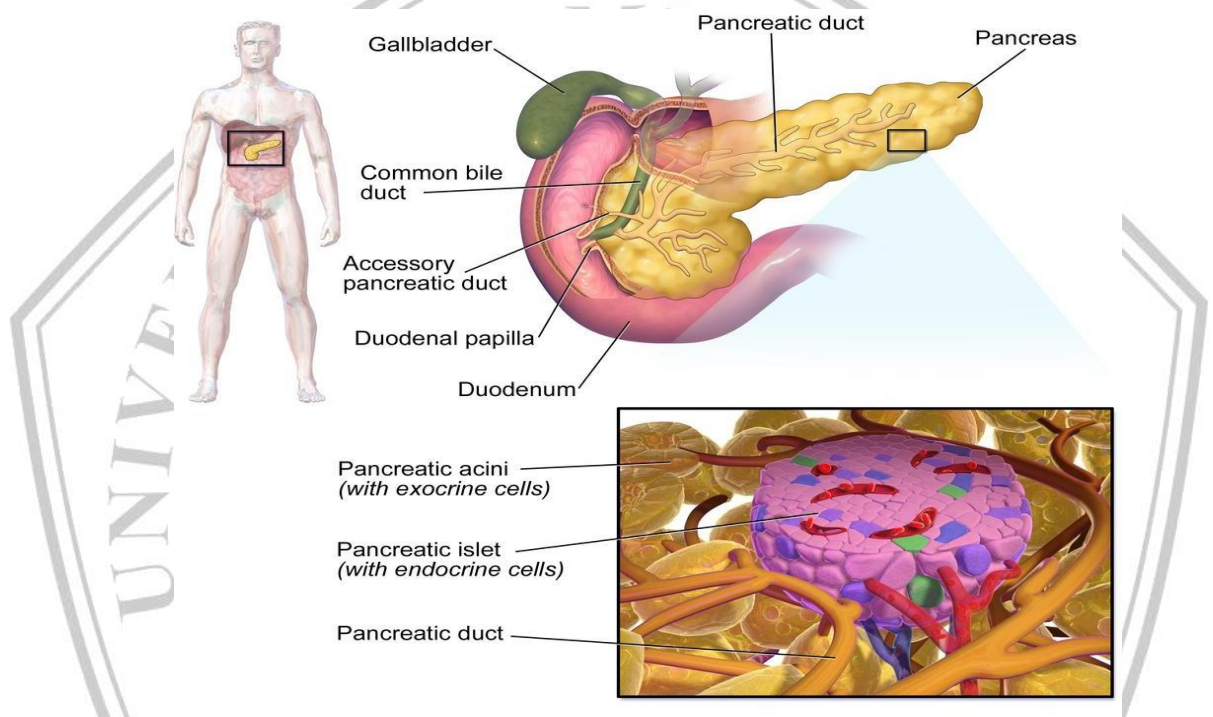
Gambar 2. 1 *The Egregious Eleven*

Sumber : Schwatz SS, et al. The time right for a new classification system for diabetes rationale and implications of the β - cell-centric classification schema, Diabetes Care. 2016; 39:179-86

2.1.4.1 Anatomi Pankreas

Pankreas adalah organ vital yang terletak di belakang perut. Organ ini memiliki bentuk memanjang dan terdiri dari empat bagian utama: kepala, leher, badan, dan ekor. Ukurannya relatif kecil, sekitar 15-23 cm, namun memiliki peran yang sangat penting dalam sistem pencernaan. Pankreas menghasilkan enzim-enzim pencernaan yang berfungsi memecah makanan menjadi nutrisi yang dapat diserap oleh tubuh. Selain itu, pankreas juga berperan dalam mengatur kadar gula darah melalui produksi hormon insulin

dan glukagon (Longnecker, 2021). Posisi pankreas yang retroperitoneal menempatkannya di belakang rongga perut, terlindungi oleh organ-organ lain. Kepala pankreas berdekatan dengan usus dua belas jari, sementara ekornya berhubungan dengan limpa. Enzim-enzim pencernaan yang dihasilkan oleh pankreas dialirkan melalui saluran pankreas menuju usus dua belas jari untuk bercampur dengan makanan. Gangguan pada fungsi pankreas dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, seperti diabetes melitus dan pankreatitis (Longnecker, 2021).



Pancreatic Tissue

Gambar 2. 2 Anatomi Pankreas

2.1.4.2 Disfungsi Sel β Pada Pankreas

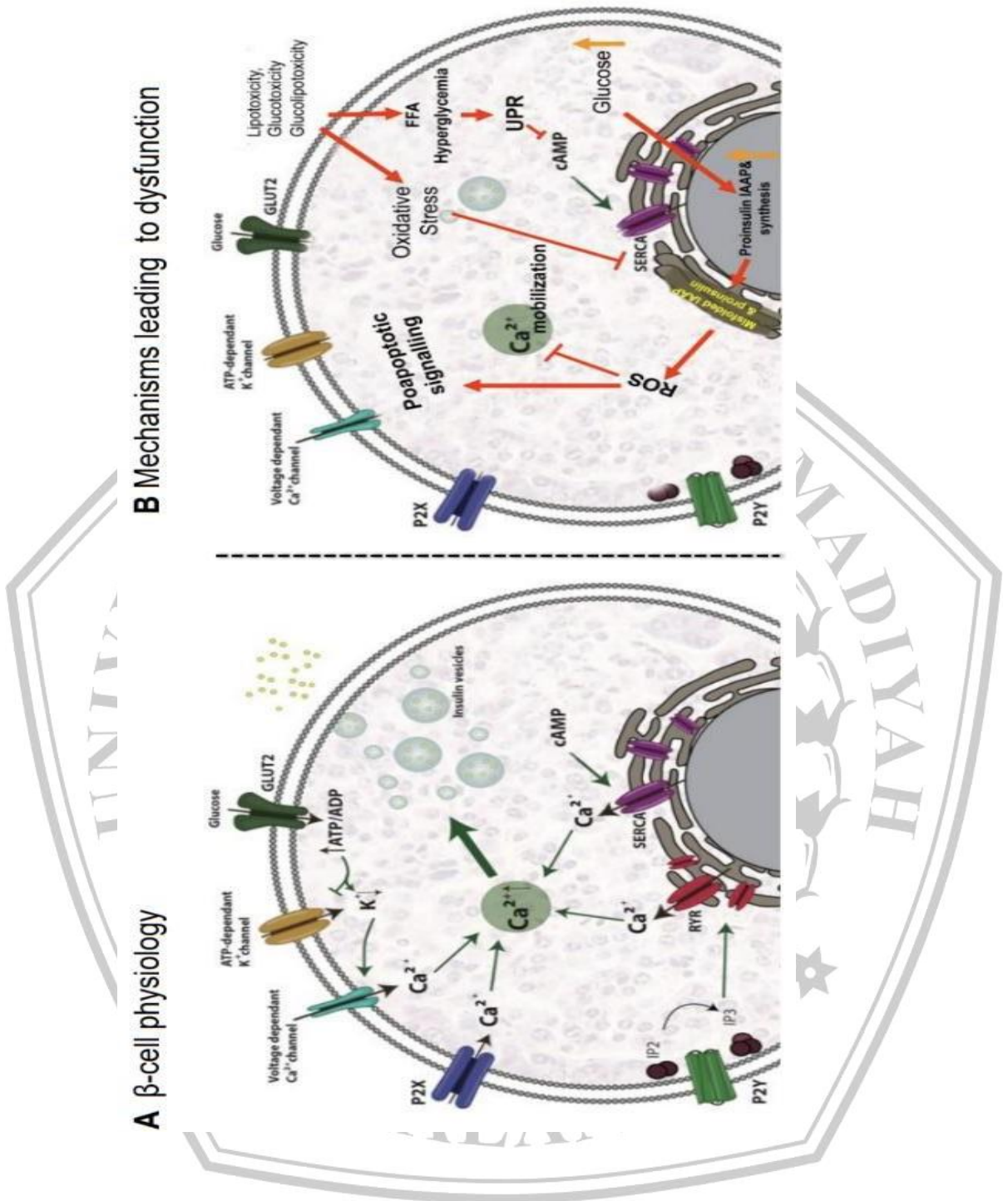
Gangguan fungsi sel beta pada Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) sebelumnya dianggap terkait dengan kematian sel beta. Namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi sel beta pada T2DM mungkin

disebabkan oleh jaringan interaksi yang lebih kompleks antara lingkungan dan berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam biologi sel. Dalam kondisi nutrisi berlebih, seperti yang ditemukan pada obesitas, seringkali terjadi hiperglikemia dan hiperlipidemia, yang mendukung resistensi insulin (IR) dan peradangan kronis. Dalam kondisi ini, sel beta, karena perbedaan kerentanan genetiknya, rentan terhadap tekanan toksik termasuk peradangan, stres inflamasi, stres retikulum endoplasma (ER), stres metabolik/oksidatif, dan stres amyloid, yang berpotensi menyebabkan hilangnya integritas pulau Langerhans (Yamamoto *et al*, 2019).

Kelebihan asam lemak bebas (FFA) dan hiperglikemia menyebabkan disfungsi sel beta dengan menginduksi stres ER melalui aktivasi jalur respons protein terlipat yang tidak terlipat (UPR) yang bersifat apoptosis. Faktanya, lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan glukolipotoksisitas yang terjadi pada obesitas, menginduksi stres metabolik dan oksidatif yang menyebabkan kerusakan sel beta. Stres yang berasal dari kadar FFA jenuh yang tinggi dapat mengaktifkan jalur UPR melalui beberapa mekanisme, termasuk inhibisi sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase (SERCA) yang bertanggung jawab untuk mobilisasi Ca^{2+} ER; aktivasi reseptor IP3 atau gangguan langsung homeostasis ER. Selain itu, kadar glukosa tinggi yang berkelanjutan meningkatkan biosintesis proinsulin dan polipeptida amyloid pulau Langerhans (IAAP) dalam sel beta, yang menyebabkan akumulasi insulin dan IAAP yang terlipat salah dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang dimediasi oleh pelipatan protein oksidatif. Efek ini mengubah mobilisasi Ca^{2+} ER fisiologis dan mendukung sinyal proapoptosis, degradasi mRNA proinsulin, dan menginduksi pelepasan interleukin (IL)- 1β yang merekrut makrofag dan meningkatkan peradangan lokal pulau Langerhans (Christensen *et al*, 2019). Seperti disebutkan sebelumnya, sekresi insulin harus diatur dengan tepat untuk memenuhi kebutuhan metabolik. Karena alasan itu, integritas pulau Langerhans yang tepat harus dipertahankan untuk memungkinkan sel

beta merespons kebutuhan metabolik. Di bawah kondisi patogenik, mekanisme yang dijelaskan di atas pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan integritas/organisasi pulau Langerhans, mengganggu komunikasi antar sel yang optimal dalam pulau pankreas, berkontribusi pada regulasi yang buruk dari pelepasan insulin dan glukagon, dan akhirnya memperburuk hiperglikemia (Liu *et al*, 2018).





B Mechanisms leading to dysfunction

A β -cell physiology

Gambar 2. 3 fisiologis sel β

2.1.4.3 Kondisi patologis yang memperparah Diabetes Mellitus Tipe II

Faktor nutrisi, terutama pola makan tinggi kalori ala Barat yang kaya lemak dan karbohidrat, menyebabkan peningkatan glukosa darah dan berbagai jenis lemak dalam sirkulasi darah (VLDL, kilomikron, dan turunannya yang kaya trigliserida). Kondisi ini memicu peningkatan senyawa oksigen reaktif (ROS) yang mengakibatkan pembentukan molekul peradangan secara berlebihan. Peningkatan ROS yang berkelanjutan berkontribusi signifikan terhadap perkembangan Diabetes Mellitus Tipe 2 dan resistensi insulin (Bunney *et al*, 2017). Kurangnya aktivitas fisik, meningkatnya perilaku sedentari, serta berkurangnya latihan olahraga memiliki hubungan dengan obesitas dan diabetes tipe 2 (T2DM). Kondisi ini memicu peradangan kronis tingkat rendah, di mana molekul proinflamasi seperti IL-6, CRP, TNF- α , dan IL-1 dilepaskan ke dalam darah dan jaringan tertentu, yang menyebabkan peradangan metabolik (Bunney *et al*, 2017). Peradangan ini berdampak buruk pada sel β pankreas, mengganggu fungsi dan menyebabkan apoptosis (kematian sel). Penelitian menunjukkan bahwa mengurangi peradangan dapat membantu mencegah T2DM pada kondisi obesitas dan pradiabetes. Misalnya, penghapusan kompleks inflamasi NLRP3 pada penelitian hewan meningkatkan sensitivitas insulin (Bunney *et al*, 2017).

2.1.5 Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus Tipe II

Subiyanto, 2019 mengemukakan bahwa manifestasi klinis pada pasien DM Tipe II diantaranya :

2.1.5.1 Poliuria

Poliuria atau kondisi sering kencing terjadi ketika kadar gula darah melampaui kemampuan ginjal untuk menyerap kembali glukosa di bagian tubulus. Kondisi ini mengakibatkan glukosuria, yang kemudian menyebabkan diuresis osmotik dimana terjadi peningkatan volume dan

jumlah urin yang dikeluarkan. Keluhan sering buang air kecil ini umumnya mengganggu pasien di malam hari karena mengganggu pola tidur mereka. Pada dasarnya, diabetes dapat diidentifikasi dengan ditemukannya kandungan glukosa dalam urin seseorang.

2.1.5.2 Polidipsia

hiperglikemia pada diabetes mellitus tipe II menyebabkan pengenceran plasma dan dehidrasi sel akibat kehilangan cairan, yang memicu hypovolemia. Akibatnya, penderita sering mengalami sering buang air kecil dan mudah merasa haus.

2.1.5.3 Polifagia

Penurunan penyerapan glukosa oleh sel akibat kekurangan insulin menyebabkan rasa lapar dan sering makan, sering kali disertai kelelahan dan rasa mengantuk. Kekurangan glukosa sebagai sumber energi membuat sel mengalami kondisi seperti kelaparan.

2.1.5.4 Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan terjadi akibat gluconeogenesis, yaitu pembentukan glukosa dan energi yang tidak berasal dari karbohidrat, melainkan dari pemecahan protein tubuh dan lemak (lipolysis)

2.1.6 Kriteria Pemeriksaan Penunjang Diabetes Mellitus Tipe II

Kriteria pemeriksaan penunjang Diabetes Mellitus meliputi 4 pemeriksaan utama menurut PERKENI 2021 yakni :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa dengan nilai $>126\text{mg/dL}$ setelah tidak ada asupan kalori minimal selama 8 jam.
2. Pemeriksaan glukosa plasma $>200\text{mg/dL}$ 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3. Pemeriksaan glukosa darah acak $\geq 200\text{ mg/dl}$ (ADA, 2024).

4. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu dengan nilai >200 mg/dL disertai keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
5. Pemeriksaan HbA1c dengan nilai >6,5% menggunakan metode yang distandarisasi oleh NGSP dan DCCT.

Tabel 2. 1 Kadar Gula Darah Untuk Diabetes Dan Prediabetes

| | HbA1c (%) | Glukosa darah puasa (mg/dL) | Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL) |
|--------------------|-------------|-----------------------------|---|
| Diabetes | >6,5% | > 126mg/dL | > 200mg/dL |
| Prediabetes | 5,7 – 6,4 % | 100 - 125 | 140 – 199 |
| Normal | < 5,7 % | < 100 | < 140 |

Tabel 2. 2 Target Sasaran Pengendalian Diabetes

| Parameter | Sasaran |
|--|--------------------|
| Indeks Masa Tubuh | |
| • IMT (kg/m ²) | 18.5 – 22.9 |
| Tekanan Darah | |
| • TD Sistolik (mmHg) | <140 |
| • TD Diastolik (mmHg) | <90 |
| Kendali Glikemik | |
| • HbA1c (%) | <7 atau individual |
| • Gula darah kapiler puasa/sebelum makan (mg/dL) | 80 – 130 |
| • Gula darah kapiler 1-2 setelah makan (mg/dL) | <180 |
| Lipid | |

| | |
|-------------------------------|--|
| • LDL-C (mg/dL) | <100, <70 jika risiko tinggi PKV |
| • Triglyceride (mg/dL) | <150 |
| • HDL-C (mg/dL) | <40 untuk laki laki <50 untuk perempuan |
| • Apo-B (mg/dL) | <90 |

2.1.6.1 Gula Darah Antepreandial

Pemeriksaan gula darah antepreandial dilakukan setelah berpuasa 8-10 jam untuk memastikan hasil yang lebih akurat tanpa dipengaruhi makanan (Fahmiah & Latra, 2016). Pada diabetes tipe 1, tubuh kurang menghasilkan insulin, tetapi insulin yang ada dapat membantu menurunkan kadar gula darah, sehingga hasilnya tidak terlalu tinggi. Sebaliknya, pada diabetes tipe 2, insulin diproduksi secara normal tetapi tidak berfungsi dengan baik, membuat tubuh kurang sensitif terhadap insulin, sehingga kadar gula darah lebih tinggi dibandingkan tipe 1. Menurut WHO (2019), kadar gula darah antepreandial normal adalah ≤ 126 mg/dl, dengan kategori normal (80-109 mg/dl), sedang (110-125 mg/dl), dan buruk (≥ 126 mg/dl) (Kementrian Kesehatan RI, 2018). Pemeriksaan ini menjadi langkah awal diagnosis diabetes karena hasilnya tidak dipengaruhi makanan yang dikonsumsi sebelumnya. Dokter biasanya merekomendasikan pemeriksaan gula darah minimal setiap 3 bulan untuk memantau kondisi dan mencegah komplikasi pada penyandang diabetes melitus (Murtiningsih *et al.*, 2021).

2.1.6.2 Kadar Gula Darah Post Prandial

Pemeriksaan gula darah 2 jam post prandial (GD2PP) dilakukan dua jam setelah pasien menyelesaikan makan. Pasien diminta makan seperti biasa, dan setelah dua jam, gula darahnya diukur. Biasanya, kadar gula darah mencapai puncaknya satu jam setelah makan dan menurun secara bertahap mendekati normal setelah dua jam. Pada kondisi normal, insulin

membantu menurunkan kadar gula darah selama periode ini. Pemeriksaan GD2PP sering digunakan sebagai langkah lanjutan setelah pemeriksaan gula darah antepandial (GDP) untuk mengevaluasi pengelolaan glukosa tubuh (M. R.I, 2020).

Tujuan pemeriksaan GD2PP adalah untuk menilai efektivitas kerja insulin dalam menetralkan glukosa setelah konsumsi makanan, terutama yang mengandung gula (Tandra, 2018). WHO (2019) menetapkan batas normal gula darah dua jam post prandial tidak lebih dari 200 mg/dl. PERKENI (2021) mengelompokkan kadar gula darah GD2PP menjadi tiga kategori: normal (80-139 mg/dl), sedang (140-199 mg/dl), dan buruk (≥ 200 mg/dl). Pemeriksaan ini memberikan gambaran bagaimana tubuh mengelola gula setelah makan. Penderita diabetes sering mengalami kenaikan gula darah yang disertai gejala awal, sebagai tanda bahwa tubuh menghadapi masalah metabolisme. Oleh karena itu, skrining dini sangat penting untuk mencegah komplikasi serius akibat diabetes. Deteksi dini ini membantu pasien memahami kondisi tubuhnya lebih baik dan mendorong pengelolaan yang lebih optimal (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

2.1.6.3 Kadar Gula Darah Acak

Pemeriksaan gula darah 2 jam post prandial (GD2PP) dilakukan dua jam setelah pasien menyelesaikan makan. Pasien diminta makan seperti biasa, dan setelah dua jam, gula darahnya diukur. Biasanya, kadar gula darah mencapai puncaknya satu jam setelah makan dan menurun secara bertahap mendekati normal setelah dua jam. Pada kondisi normal, insulin membantu menurunkan kadar gula darah selama periode ini. Pemeriksaan GD2PP sering digunakan sebagai langkah lanjutan setelah pemeriksaan gula darah antepandial (GDP) untuk mengevaluasi pengelolaan glukosa tubuh (M. R.I, 2020). Tujuan pemeriksaan GD2PP adalah untuk menilai efektivitas kerja insulin dalam menetralkan glukosa setelah konsumsi makanan, terutama yang mengandung gula (Tandra, 2018). WHO (2019)

menetapkan batas normal gula darah dua jam post prandial tidak lebih dari 200 mg/dl. PERKENI (2021) mengelompokkan kadar gula darah GD2PP menjadi tiga kategori: normal (80-139 mg/dl), sedang (140-199 mg/dl), dan buruk (≥ 200 mg/dl). Pemeriksaan ini memberikan gambaran bagaimana tubuh mengelola gula setelah makan. Penderita diabetes sering mengalami kenaikan gula darah yang disertai gejala awal, sebagai tanda bahwa tubuh menghadapi masalah metabolisme. Oleh karena itu, skrining dini sangat penting untuk mencegah komplikasi serius akibat diabetes. Deteksi dini ini membantu pasien memahami kondisi tubuhnya lebih baik dan mendorong pengelolaan yang lebih optimal (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

2.1.6.4 Pemeriksaan HbA1c

HbA1C adalah hasil ikatan antara molekul glukosa dan hemoglobin melalui proses glikasi non-enzimatik setelah translasi. Hemoglobin terglykasi ini terdiri dari beberapa jenis, yaitu HbA1a, HbA1b, dan HbA1C, di mana HbA1C menjadi komponen paling penting terkait diabetes melitus. HbA1C digunakan sebagai indikator utama untuk mengontrol diabetes melitus karena dapat mencerminkan kadar gula darah dalam kurun waktu 1–3 bulan, sesuai dengan umur sel darah merah yang terikat glukosa, yaitu 120 hari. (Amran & Rahman, 2018)

| HbA1c | Rerata Glukosa Plasma selama 3 bulan terakhir (mg/dL) | Rerata Glukosa Darah Puasa 3 bulan terakhir (mg/dL) | Rerata Glukosa Darah Post Prandial 3 bulan terakhir (mg/dl) |
|----------|---|---|---|
| 6.0 | 126 (100-152) | | |
| 5.5-6.49 | | 122 (117-127) | 144 (139-148) |
| 6.5-6.99 | | 142 (135-150) | 164 (159-169) |
| 7.0 | 154 (123-185) | | |
| 7.0-7.49 | | 152 (143-162) | 176 (170-183) |
| 7.5-7.99 | | 167 (157-177) | 189 (180-197) |
| 8.0 | 183 (147-217) | | |
| 8.0-8.5 | | 178 (164-192) | 206 (195-217) |
| 9 | 212 | | |
| 10 | 240 | | |
| 11 | 269 | | |
| 12 | 298 | | |

Gambar 2. 4 Konversi Glukosa Rerata ke Perkiraan HbA1c

2.1.7 Faktor Risiko

Faktor-faktor tertentu dapat melindungi seseorang dari diabetes (faktor protektif), sementara lainnya meningkatkan risikonya (faktor risiko). Perubahan gaya hidup, seperti menjaga berat badan ideal, meningkatkan aktivitas fisik, dan menerapkan pola makan sehat, termasuk faktor protektif yang dapat menurunkan risiko diabetes, terutama diabetes tipe 2 (DMT2). Menyusui juga terbukti mengurangi risiko diabetes tipe 2 pada ibu di masa mendatang. Di sisi lain, faktor risiko diabetes terbagi menjadi dua jenis: yang dapat dimodifikasi, seperti hipertensi, kolesterol tinggi, merokok, kurang aktivitas fisik, pola makan tidak sehat, dan obesitas, serta yang tidak dapat dimodifikasi, seperti riwayat keluarga dan usia (Murtiningsih *et al.*, 2021).

Individu dengan pola makan tidak teratur memiliki kadar gula darah yang lebih buruk dibandingkan mereka yang memiliki pola makan teratur. Selain itu, aktivitas fisik ringan meningkatkan risiko DMT2 hingga 2,68 kali lipat dibandingkan aktivitas fisik sedang dan berat. Pola makan yang tidak sehat, seperti ketidakseimbangan antara karbohidrat dan nutrisi lainnya, menyebabkan kadar gula darah tinggi yang melebihi kapasitas kerja pankreas. Hal ini memicu disfungsi pankreas dan meningkatkan risiko terjadinya diabetes melitus. Oleh karena itu, menerapkan pola makan teratur dan aktivitas fisik yang memadai sangat penting untuk mencegah DMT2 (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

| Golongan Obat | Cara Kerja Utama | Efek Samping Utama | Penurunan HbA1c |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------|
| Metformin | Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin | Dispepsia, diare, asidosis laktat | 1,0-1,3% |
| Thiazolidinedione | Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin | Edema | 0,5-1,4% |
| Sulfonilurea | Meningkatkan sekresi insulin | BB naik, hipoglikemia | 0,4-1,2% |
| Glinid | Meningkatkan sekresi insulin | BB 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% |

Gambar 2. 6 Profil Obat Antihiperglikemia Oral Tersedia Di Indonesia

Berdasarkan gambar diatas, tata laksana diabetes mellitus tipe 2(DMT2) dengan obat antidiabetik oral (OAD) tunggal sesuai dengan pedoman perkeni 2021 menekankan pentingnya memilih terapi sesuai dengan mekanisme kerja obat, efek samping, dan potensi penurunan HbA1c. metformin sering menjadi pilihan utama karena efektivitasnya dalam menurunkan tingkat produksi gula darah hati, meningkatkan sensitivitas terhadap insulin, dan potensi penurunan HbA1c sebesar 1,0-1,3%, tetapi penggunaannya dapat menyebabkan efek samping seperti dyspepsia, diare, dan risiko asidosis laktat (PERKENI, 2021). OAD lainnya, seperti golongan Thiazolidinedione, Sulfonilurea, dan DPP-4 inhibitor, memiliki mekanisme kerja yang beragam, mulai dari meningkatkan sensitivitas insulin hingga meningkatkan sekresi insulin. Efek samping utama seperti edema, peningkatan berat badan, atau risiko hipoglikemia perlu diperhatikan dalam pemilihan terapi. Potensi penurunan HbA1c pada OAD lainnya berkisar antara 0,4–1,4%, tergantung golongan obat yang digunakan. Pemilihan terapi tunggal ini disesuaikan dengan kondisi pasien, toleransi terhadap obat, serta risiko komplikasi (PERKENI, 2021).

2.1.8.1 Terapi Farmakologis

Pemberian terapi farmakologis bersamaan dengan pola makanan dan latihan fisik (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis ini terdiri atas obat oral yang sesuai dengan lampiran diatas. Obat antidiabetik oral berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi 6 golongan yakni:

1. Sulfonylurea

Obat jenis ini memiliki efek utama dengan meningkatkan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Obat ini memiliki efek samping utama yakni hipoglikemia serta terjadinya peningkatan berat badan. Perlu hati – hati dalam menggunakan sulfonylurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia. Untuk contoh obat pada golongan ini yaitu glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide. (PERKENI, 2021). Sulfonilurea adalah obat yang sering digunakan sebagai terapi lini kedua untuk penderita diabetes melitus tipe 2, terutama mereka yang tidak mengalami obesitas berat. Obat ini bekerja dengan menutup saluran K^+ yang sensitif terhadap ATP pada sel-sel pulau pankreas, sehingga merangsang sekresi insulin. Sulfonilurea merupakan salah satu obat antidiabetik yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, tetapi efektivitasnya menurun apabila fungsi sel beta pankreas telah mengalami penurunan (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

2. Biguanida

Pada obat metformin memiliki efek utama mengurangi produksi gula darah hati (gluconeogenesis), serta memperbaiki pengambilan glukosa pada jaringan perifer. Metformin termasuk pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe II. Dengan regimen dosis diturunkan pada pasien dengan gangguan ginjal (LFG 30 – 60 ml.menit/1,73m²). Metformin tidak boleh diberikan dalam beberapa keadaan seperti LFG <30 mL/menit/ 1,73m², kemudian terjadinya gangguan hati berat, dan

pasien – pasien dengan kecenderungan hipoksemia. Metformin mempunyai efek samping yang mungkin terjadi seperti gangguan saluran pencernaan seperti dyspepsia, diare, dan lain – lain (PERKENI, 2021). Metformin merupakan obat lini pertama yang paling umum digunakan untuk penderita diabetes melitus tipe 2. Obat ini efektif dalam meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan kadar glukosa darah, dan mengurangi risiko hipoglikemia serta komplikasi kardiovaskular. Selain itu, metformin merupakan satu-satunya agen hipoglikemik yang terbukti dapat memperbaiki kesehatan makrovaskular, sehingga berkontribusi pada penurunan angka kematian akibat diabetes tipe 2 (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

3. Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion adalah agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), receptor inti terdapat di lemak, sel otot, dan hati. Pada golongan ini memiliki efek yang dapat menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut gula darah, sehingga dapat meningkatkan pengambilan gula darah pada jaringan perifer. Obat ini menyebabkan retensi pada cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan untuk pasien gagal jantung. Lebih waspada pada gangguan faal hati, dan jika diberikan maka perlu pemantauan secara berkala. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazone. (PERKENI, 2021). Tiazolidinedion (TZD) memiliki artian obat yang bekerja sebagai agonis dari enzim peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma (PPAR- γ), yaitu reseptor insulin yang terdapat di sel otot, lemak, dan hati. Golongan obat ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di sel otot dan lemak, serta menurunkan produksi glukosa di hati (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

4. Penghambat α glukosidase

Cara kerja obat ini dengan menghambat kerja enzim α glukosidase pada saluran cerna yang mengakibatkan penghambatan absorpsi gula darah dalam usus halus. Penghambat α glukosidase tidak digunakan pada keadaan LFG < 30ml/min, 1,73 m². Efek samping yang bisa saja terjadi diantaranya berupa penumpukan gas dalam usus yang mengakibatkan timbulnya flatus. Acarbose merupakan contoh obat dari golongan ini. (PERKENI, 2021). Golongan ini juga bekerja dengan cara memperlambat absorpsi karbohidrat pada saluran cerna, sehingga bermanfaat untuk menurunkan glukosa darah setelah makan (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

5. Penghambat enzim DPP-4

Pada golongan ini serin protease didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini bekerja dengan memecah dua asam amino dari peptide dengan kandungan alanine atau prolin di posisi nomor dua peptide N-terminal. Golongan DPP-4 terekspresikan pada berbagai organ tubuh, termasuk pada usus dan membrane ginjal (*brush border*). Cara kerja golongan ini dengan menghambat pengikat lokasi pada DPP-4 sehingga mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Pada proses ini mempertahankan kadar GLP-1 dan GIP dalam bentuk aktif pada sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi gula dalam darah, respons insulin meningkat, serta sekresi glukagon yang berkurang. Contoh obat golongan ini ialah linagliptin, vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, juga alogliptin (PERKENI, 2024).

6. Penghambat enzim SGLT-2

Untuk obat ini bekerja melalui penghambatan reabsorpsi gula dalam darah di tubulus proksimal dan peningkatan ekskresi gula dalam darah melalui urin. obat ini mempunyai manfaat dalam penurunan berat badan dan tekanan darah. Obat ini mempunyai efek samping infeksi saluran kencing (ISK) (PERKENI, 2021). Sodium glucose co-transporter 2

(SGLT-2 inhibitor) adalah protein pada manusia yang memfasilitasi reabsorpsi glukosa dalam ginjal. Cara kerja obat inhibitor SGLT-2 adalah menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin sehingga kadar glukosa darah akan menurun. Obat di kelas inhibitor SGLT-2 termasuk empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin dan ipragliflozin (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

2.1.8.2 Tinjauan Obat Antidiabetik Oral Tunggal

Berdasar pada literature yang digunakan yaitu ISO, MIMS, drugs.com dan Kemenkes RI berikut tinjauan mengenai OAD Tunggal:

- Sulfonilurea
- Glimepirid
- Dosis : 1mg, 2mg, 3mg, dan 4mg (ISO, 2021).
- Kontraindikasi : Glimepiride tidak boleh diberikan kepada penderita diabetes melitus tipe 1, pasien yang mengalami ketoasidosis diabetik, individu yang berada dalam kondisi koma diabetik, wanita dalam masa kehamilan dan menyusui, serta pasien yang memiliki reaksi alergi atau hipersensitivitas terhadap glimepiride maupun obat-obatan lain dalam kelompok sulfonilurea (ISO, 2021).
- Efek samping : Masalah pada sistem pencernaan seperti mual, sakit lambung, dan diare, gangguan penglihatan, serta penurunan jumlah sel darah putih (leukopenia) dan trombosit (trombositopenia) (ISO, 2021).
- Interaksi umum : Glimepiride biasanya berinteraksi dengan aspirin atau obat antidiabetik oral (OAD) lainnya seperti metformin dan sitagliptin. Selain itu, glimepiride juga dapat berinteraksi dengan alkohol karena dapat memengaruhi kadar glukosa darah pada pasien (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Glimepiride merupakan obat antidiabetes dari kelompok sulfonilurea yang bekerja dengan menstimulasi sel beta

pankreas untuk menghasilkan insulin. Obat ini meningkatkan kepekaan sel beta terhadap glukosa, sehingga sekresi insulin terjadi seiring dengan pola makan. Selain itu, glimepiride juga mengurangi produksi glukosa oleh hati dan meningkatkan respons jaringan terhadap insulin. Satu kali pemberian glimepiride dapat memberikan efek hingga 24 jam pada pasien diabetes yang tidak sedang berpuasa. Jika dibandingkan dengan glibenklamid, glimepiride menyebabkan sekresi glukagon yang lebih rendah. Efektivitas obat ini tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, maupun berat badan, serta tidak memengaruhi profil lipoprotein plasma. Respons tubuh terhadap aktivitas fisik tetap normal selama penggunaan glimepiride (Drugs.com).

- **Farmakokinetik** : Setelah dikonsumsi, glimepiride diserap sepenuhnya dan mencapai konsentrasi maksimum dalam darah sekitar 2,5 jam. Proses penyerapan ini tidak dipengaruhi oleh asupan makanan. Obat ini berikatan dengan protein plasma lebih dari 99%, memiliki volume distribusi sekitar 8,8 liter, dan waktu paruhnya berkisar antara 5 hingga 8 jam. Glimepiride dimetabolisme menjadi dua metabolit utama, yaitu M1 yang mempertahankan sekitar 40% aktivitas farmakologisnya, dan M2, melalui enzim P450 2C9. Sekitar 58% dari obat ini dieliminasi melalui urin dan 35% melalui feses. Pada pasien diabetes tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal, pengobatan dapat dimulai dengan dosis 1 mg, kemudian disesuaikan berdasarkan kadar glukosa darah puasa. Hingga kini, dampak gangguan hati terhadap eliminasi glimepiride belum sepenuhnya diketahui (Drugs.com).
- **Glibenclamid**
- **Dosis** : 2,5 – 5mg per hari (ISO, 2021).
- **Dosis maksimal** : 20mg per hari (ISO, 2021). • **Kontraindikasi** : individu yang memiliki hipersensitivitas pada golongan sulfonilurea, penderita

DM Tipe 1, ketoasidosis diabetik dengan atau tanpa koma. Individu dengan gangguan fungsi ginjal, ibu hamil dan menyusui (MIMS, 2022).

- Efek Samping : keluhan pada sistem pencernaan seperti rasa mual, perih, mencret, dan muntah. Keluhan pada kulit seperti gatal, kemerahan, serta peningkatan bobot tubuh (ISO, 2021). • Interaksi umum : Interaksi obat dengan glibenclamide bisa meningkatkan bahaya hipoglikemia atau mengganggu pengendalian kadar glukosa (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Farmakodinamik glibenklamid yaitu perangsangan pengeluaran insulin pada pankreas, sehingga mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah, namun tidak akan memberikan efek pada pankreas yang mengalami kerusakan. Farmakokinetik glibenklamid yaitu penyerapan melalui saluran usus, sehingga efek diberikan melalui mulut, setelah penyerapan, menyebar ke seluruh cairan ekstra sel, 70-90% berikatan dengan protein plasma (Drugs.com).
- Farmakokinetik : Glibenclamide diabsorpsi dengan cepat setelah dikonsumsi, mulai bekerja dalam 2,5 jam dan berlangsung hingga 15 jam, dengan waktu paruh 5-10 jam. Volume distribusinya 19,3 – 52,6 L pada lanjut usia dan 21,5-49,3 L pada dewasa muda, dengan >98% berikatan dengan protein plasma. Metabolisme berlangsung di hati terutama oleh enzim CYP3A4, dan sebagian kecil oleh CYP2C9, CYP2C19, CYP3A7, dan CYP3A5, menghasilkan beberapa metabolit (M1-M5) dengan M1 dan M2b sebagai metabolit aktif. Eliminasi berlangsung dalam 45 – 72 jam, dengan 60% melalui empedu dan 40% melalui urin (Drugs.com).
- Gliquidone
- Dosis : 15mg per hari, 45-60 mg per hari (ISO, 2021).

- Dosis Maksimal : 180 mg per hari (ISO, 2021). • Kontraindikasi : pada penderita yang memiliki hipersensitivitas pada golongan sulfonilurea, pada ibu menyusui dan wanita hamil (MIMS, 2022).
- Efek samping : hipoglisemia, penyakit kuning, sindrom Steven – Johnson (ISO, 2021).
- Interaksi umum : obat ini akan menimbulkan interaksi bila dikonsumsi bersamaan dengan ACE inhibitor, allopurinol, analgesik, antikoagulan, beta blockers, miconazole (Drugs.com).
- Farmakodinamik : obat ini bekerja dengan cara menstimulasi influks kalsium ke dalam sel – β pankreas dan dengan cepat merangsang pengeluaran insulin (Drugs.com).
- Farmakokinetik : gliquidone diserap oleh usus (95%), kadar maksimum dalam plasma 2-3 jam. Metabolismenya di hati menjadi o – desmethylgliquidone. 95% gliquidone dikeluarkan di feses dan sebagian di urin (Drugs.com).
- Glicazide
- Dosis : 40 – 80 mg per hari (ISO, 2021).
- Dosis Maksimal : 320 mg per hari (ISO, 2021).
- Kontraindikasi : wanita hamil. Penderita diabetes yang bergantung pada insulin. Penderita dengan komplikasi ketosis atau asidosis, koma diabetik, pembedahan, infeksi berat (MIS, 2022).
- Efek samping : hipoglikemia, gangguan pencernaan, ruam kulit, pusing, sakit kepala (ISO, 2021).
- Interaksi umum : obat ini dapat berinteraksi dengan obat lain seperti mikonazol, fenilbutazon, alkohol karena dapat mempengaruhi kadar gula dalam darah (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Gliklazid meningkatkan pengeluaran insulin endogen dari sel beta pankreas karena berikatan dengan reseptor

sulfonil urea (SUR1). Oleh karena itu, fungsi sisa kelenjar pankreas masih diperlukan agar gliklazid dapat bekerja. Gliklazid tidak efektif pada penderita yang telah dilakukan pankreatektomi atau pada penderita Diabetes Mellitus Tipe I dan direkomendasikan untuk Diabetes Mellitus Tipe II (Drugs.com).

- Farmakokinetik : gliklazid berhubungan dengan ikatannya dan efek ekstrapankreas dalam menurunkan glukosa darah. Absorpsi gliklazid tidak dihambat oleh makanan. Metabolisme terutama terjadi di hati dan dikeluarkan di urin (Drugs.com).
- Biguanida
- Metformin
- Dosis : 500mg, 850 mg (ISO, 2021).
- Dosis maksimal : 3000mg per hari (ISO, 2021).
- Kontraindikasi : penderita yang menderita penyakit ginjal dengan kadar kreatinin serum lebih dari 1.5mg/dL (pria) dan lebih dari 1.4 mg/dL (wanita). Infark miokard akut, septicemia, gagal jantung kongestif. Penyakit hati kronik (MIMS, 2022).
- Efek samping : gangguan saluran pencernaan, anoreksia, berkurangnya absorpsi vitamin B12, nyeri otot, kepala terasa ringan, ruam kulit (ISO, 2021).
- Interaksi umum : penggunaan metformin bersama dengan insulin glargine dapat meningkatkan risiko hipoglikemia atau gula darah rendah. Begitupun terhadap alkohol (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Metformin digunakan sebagai terapi lini pertama pada Diabetes Mellitus Tipe 2. Metformin menghambat glukoneogenesis hepatic, menurunkan absorpsi glukosa intestinal, dan meningkatkan sinyal insulin. Metformin juga mampu menurunkan sintesis asam lemak dan trigliserida, meningkatkan oksidasi asam lemak, serta memperbaiki sensitivitas insulin dengan cara

meningkatkan pengambilan dan penggunaan glukosa perifer. Metformin dapat menurunkan glukosa basal dan post prandial (Drugs.com).

- Farmakokinetika : Metformin diserap dan didistribusikan dengan cepat tanpa terikat protein plasma. Tidak seperti fenformin, metformin tidak dimetabolisme di hati dan tidak memiliki metabolit yang teridentifikasi. Obat ini dikeluarkan melalui ginjal dengan waktu paruh 4-8,7 jam, yang memanjang pada penderita dengan gangguan ginjal. Kadar terapeutik dalam darah berkisar 0,5-1,0 mg/L saat puasa dan 1-2 mg/L setelah makan. Pemantauan kadar hanya diperlukan jika dicurigai asidosis laktat (Drugs.com).
- Tiazolidinedion
- Pioglitazone
- Dosis : 15mg, 30mg (ISO, 2021).
- Dosis Maksimal : 45 mg sekali sehari (ISO, 2021).
- Kontraindikasi : penderita hipersensitif terhadap pioglitazone, gagal jantung, gangguan hati, penderita kanker kandung kemih (MIMS, 2022). • Efek samping : gangguan penglihatan, nyeri sendi, kencing darah, meningkatnya nafsu makan (ISO, 2021).
- Interaksi umum : penggunaan pioglitazone bersama dengan insulin glargine dapat meningkatkan risiko hipoglikemia atau gula darah rendah. Begitupun terhadap alkohol (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Mekanisme kerja pioglitazone sebagai antidiabetes adalah melalui kemampuannya dalam meningkatkan transkripsi glucose transporter-4 (GLUT4), meningkatkan kadar adiponektin, menurunkan tumour necrosis factor alpha (TNF α) adiposa, serta menghambat produksi resistin. Selain itu, obat ini memiliki efek peningkatan metabolisme lemak, menstimulasi efek antiradang, dan

memperlambat proliferasi pembuluh darah, termasuk proses atherogenesis (Drugs.com).

- Farmakokinetika : Obat ini diserap dengan baik, dengan bioavailabilitas absolut rata-rata 83% dan mencapai konsentrasi maksimum dalam waktu sekitar 1.5 jam. Obat ini dimetabolisme oleh sistem enzim sitokrom P450 hati (Drugs.com).
- α - glukosidase Inhibitor
- Acarbose
- Dosis : 100mg (ISO, 2021)
- Kontraindikasi : penderita hipersensitivitas terhadap acarbose, dengan gangguan gastrointestinal kronik yang berhubungan dengan penyerapan dan gangguan pencernaan secara nyata. (MIMS, 2022).
- Efek samping : perut kembung, diare, nyeri perut, mual (ISO,2021).
- Interaksi umum : umumnya acarbose berinteraksi dengan levothyroxine karena dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan mengurangi efektivitas acarbose dan obat diabetes lainnya (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Acarbose berikatan dan menghambat kerja enzim alfa glukosidase pada intestinal brush border. α - glikosidase adalah enzim yang mengkatalisator konversi karbohidrat kompleks, oligosakarida, dan disakarida menjadi monosakarida dan glukosa untuk kemudian masuk ke dalam lumen intestinal dan aliran darah (Drugs.com).
- Farmakokinetik : Acarbose memiliki penyerapan yang rendah di saluran pencernaan - kurang dari 2% sebagai obat aktif dan 35% sebagai metabolit, dengan konsentrasi puncak dicapai dalam 1 jam. Metabolisme terjadi di saluran pencernaan oleh bakteri usus dan enzim pencernaan, menghasilkan 13 metabolit, terutama dalam bentuk konjugat sulfat, metil, dan glukuronida. Eliminasi berlangsung dengan waktu paruh 2 jam, dimana 34% dikeluarkan melalui urin sebagai

metabolit tidak aktif, dan 51% melalui feses sebagai obat yang tidak terserap. (Drugs.com)

- DPP – 4 Inhibitor
- Vildagliptin
- Dosis : 50 – 100 mg per hari (ISO, 2021).
- Kontraindikasi : pada penderita yang memiliki hipersensitivitas terhadap vildagliptin, wanita hamil dan menyusui harus menghindari obat ini kecuali direkomendasikan oleh dokter (ISO, 2021).
- Efek samping : terjadi pembengkakan pada wajah, bibir, kelopak mata, sakit kepala, batuk (ISO, 2021).
- Interaksi umum : Vildagliptin tidak dimetabolisme oleh enzim sitokrom P 450 dan memiliki potensi interaksi antar obat yang rendah. Namun, interaksi dengan metformin harus diperiksa saat menggunakan produk kombinasi Galvumet. Lihat lembar data obat untuk informasi lebih lanjut mengenai interaksi (Drugs.com).
- Farmakodinamik : Vildagliptin secara signifikan meningkatkan kadar glucagon like peptide 1 (GLP-1) dan glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Proses ini membantu kontrol glikemik pada penderita dengan Diabetes Mellitus Tipe II (Drugs.com).
- Farmakokinetik : Acarbose memiliki penyerapan yang rendah di saluran pencernaan - kurang dari 2% sebagai obat aktif dan 35% sebagai metabolit, dengan konsentrasi puncak dicapai dalam 1 jam. Metabolisme terjadi di saluran pencernaan oleh bakteri usus dan enzim pencernaan, menghasilkan 13 metabolit, terutama dalam bentuk konjugat sulfat, metil, dan glukuronida. Eliminasi berlangsung dengan waktu paruh 2 jam, dimana 34% dikeluarkan melalui urin sebagai metabolit tidak aktif, dan 51% melalui feses sebagai obat yang tidak terserap. (Drugs.com)

- Linagliptin
- Dosis : 5mg (Drugs.com)
- Kontraindikasi : pada individu yang memiliki riwayat hipersensitivitas linagliptin, seperti anafilaksis, urtikaria, angioedema. (Drugs.com)
- Efek samping : kesemutan, sulit berkonsentrasi, detak jantung yang terasa cepat. (Drugs.com)
- Farmakodinamik : Linagliptin merupakan inhibitor DPP-4 yang bekerja dengan menghambat aktivitas enzim dipeptidyl peptidase-4. Penghambatan ini menyebabkan peningkatan kadar hormon inkretin aktif (GLP-1 dan GIP) secara signifikan. Peningkatan kadar inkretin ini memicu respons insulinotropik glukosa- dependen, mengurangi sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan menekan nafsu makan. Dengan profil farmakokinetik yang menguntungkan, linagliptin memberikan penghambatan DPP-4 yang berkepanjangan hingga 24 jam setelah pemberian dosis tunggal 5 mg, sehingga memberikan kontrol glikemik yang lebih baik. (Drugs.com)
- Farmakokinetik : Linagliptin diserap cepat setelah dikonsumsi, mencapai konsentrasi puncak dalam 90 menit dan keadaan stabil dalam 4 hari. Pada dosis terapi, konsentrasi puncak stabil (11-12 nmol/L) dan AUC (~150 nmol • h/L) sekitar 1,3 kali lebih tinggi dari dosis tunggal. Obat ini terikat protein plasma 99% pada konsentrasi rendah dan 75-89% pada konsentrasi tinggi, dengan distribusi luas ke jaringan. Bioavailabilitasnya sekitar 30%. Meski waktu paruh terminal >100 jam, waktu paruh akumulasi hanya 10 jam. Eliminasi terutama melalui feses, dengan hanya 5% dosis yang dikeluarkan melalui urin. (Drugs.com)
- Sitagliptin
- Dosis : 25mg sehari sekali (Drugs.com)
- Kontraindikasi : hipersensitivitas terhadap DPP-4 inhibitor, wanita hamil dan ibu menyusui. (Drugs.com)

- Efek samping : nyeri perut, mual, diare, reaksi hipersensitivitas (Drugs.com)
- Interaksi umum : sitagliptin dapat membantu mengendalikan kadar glukosa darah, yang dapat menyebabkan pengurangan kebutuhan dosis glimepiride atau obat diabetes lain. (Drugs.com)
- Farmakodinamik : Sitagliptin adalah obat antidiabetes oral yang termasuk dalam golongan penghambat dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim DPP-4, yang bertanggung jawab untuk memecah hormon inkretin (GLP-1 dan GIP). Hormon inkretin ini memiliki peran penting dalam mengatur kadar gula darah dengan cara merangsang sekresi insulin dari pankreas ketika kadar glukosa darah meningkat, serta menghambat produksi glukagon (hormon yang meningkatkan kadar gula darah) (Drugs.com).
- Farmakokinetik : Sitagliptin diserap dengan baik setelah pemberian oral dan bioavailabilitasnya sekitar 87%. Obat ini terikat sebagian pada protein plasma dan didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh. Sitagliptin dimetabolisme secara terbatas di hati oleh enzim CYP3A4 dan CYP2C8. Sebagian besar sitagliptin dikeluarkan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. (Drugs.com)
- Saxagliptin
- Dosis : 2.5 – 5mg sekali sehari (Drugs.com)
- Kontraindikasi : hipersensitivitas terhadap saxagliptin, wanita hamil dan ibu menyusui kecuali direkomendasikan oleh dokter (Drugs.com)
- Efek samping : sakit tenggorokan, mual muntah, nyeri saat buang air kecil, tangan atau kaki bengkak. (Drugs.com)
- Interaksi umum : Ketidakstabilan kadar gula darah jika saxagliptin digunakan dengan gatifloxacin, Peningkatan risiko terjadinya hipoglikemia jika digunakan dengan insulin suntik atau obat golongan sulfonilurea seperti glimepiride atau glyburide, Peningkatan risiko

terjadinya efek samping saxagliptin jika digunakan dengan chloramphenicol, ketoconazole, clarithromycin, itraconazole, atau ritonavir. (Drugs.com) • Farmakodinamik : Saxagliptin adalah obat antidiabetes oral yang bekerja dengan cara yang serupa dengan sitagliptin, yaitu sebagai penghambat dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Enzim DPP-4 ini bertugas memecah hormon inkretin (GLP-1 dan GIP) yang berperan penting dalam mengatur kadar gula darah. (Drugs.com)

- Farmakokinetik : Saxagliptin diserap dengan baik setelah pemberian oral dan bioavailabilitasnya cukup tinggi. Obat ini terikat sebagian pada protein plasma dan didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh. Saxagliptin dimetabolisme secara terbatas di hati oleh enzim CYP3A4. Sebagian besar saxagliptin dikeluarkan melalui urin dalam bentuk tidak berubah. (Drugs.com)
- Alogliptin
- Dosis : 25mg sehari sekali (ISO, 2021)
- Kontraindikasi : hipersensitivitas terhadap alogliptin, reaksi anafilaksis, angioedema. (Drugs.com)
- Efek samping : seperti nyeri sendi yang parah, diare, sakit tenggorokan, pankreatitis, gangguan jantung, gangguan hati (ISO, 2021)
- Interaksi umum : Peningkatan risiko terjadinya angioedema jika digunakan dengan obat ACE inhibitor, seperti captopril, Peningkatan risiko terjadinya ketidakstabilan gula darah jika digunakan dengan obat quinolone, seperti ciprofloxacin atau levofloxacin, Penurunan efektivitas alogliptin jika digunakan bersama kortikosteroid atau pil KB. (Drugs.com)
- Farmakodinamik : Alogliptin bekerja dengan cara menghambat enzim DPP-4, sehingga meningkatkan kadar hormon GLP- 1 yang berperan dalam mengatur gula darah. Setelah dikonsumsi, obat ini bekerja cepat dan efeknya bertahan lama. Dalam penelitian, alogliptin terbukti

menurunkan kadar gula darah setelah makan serta meningkatkan kadar GLP-1 aktif. Hal ini menunjukkan bahwa alogliptin efektif dalam mengontrol gula darah pada penderita diabetes tipe 2. (Drugs.com)

- Farmakokinetik : Alogliptin diserap dengan baik oleh tubuh setelah dikonsumsi secara oral, tanpa terpengaruh secara signifikan oleh makanan berlemak. Obat ini kemudian didistribusikan ke berbagai jaringan tubuh dan memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 21 jam. Sebagian besar alogliptin dikeluarkan melalui ginjal. Puncak kadar alogliptin dalam darah umumnya tercapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian dosis, dan obat ini memiliki bioavailabilitas yang tinggi. (Drugs.com)
- SGLT-2 Inhibitor
- Efek samping : infeksi saluran kemih, infeksi genital, hipotensi ortostatik (Drugs.com)
- Kontraindikasi : alergi terhadap obat SGLT-2 inhibitor, penyakit ginjal stadium akhir, ketoasidosis diabetik. (Drugs.com)
- Interaksi umum : meningkatkan risiko hipotensi jika dikonsumsi dengan diuretik kemudian meningkatkan risiko hipoglikemia jika dikonsumsi bersamaan dengan insulin. (Drugs.com)
- Farmakodinamik : Farmakodinamik menjelaskan bagaimana obat berinteraksi dengan tubuh untuk menghasilkan efek terapeutik. SGLT-2 inhibitor bekerja dengan cara yang sangat spesifik, yaitu menghambat transpor glukosa di ginjal. Efek utama dari penghambatan ini adalah penurunan kadar gula darah. (Drugs.com)
- Farmakokinetik : SGLT-2 inhibitor umumnya diberikan secara oral dan diserap dengan baik di usus halus. Setelah masuk ke dalam tubuh, obat ini didistribusikan ke berbagai jaringan dan sebagian terikat pada protein plasma. Proses metabolisme SGLT-2 inhibitor terutama terjadi di hati, dan hasil metabolismenya kemudian dikeluarkan melalui ginjal.

Faktor-faktor seperti fungsi ginjal, fungsi hati, dan interaksi obat dapat mempengaruhi farmakokinetik SGLT-2 inhibitor. Pemahaman mendalam tentang farmakokinetik obat ini sangat penting untuk menentukan dosis yang tepat, interval dosis, dan memonitor efektivitas pengobatan, sehingga dapat memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko efek samping. (Drugs.com)

2.1.9 Komplikasi

Komplikasi diabetes dapat dibagi menjadi dua kategori utama: mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler meliputi kerusakan saraf (neuropati), kerusakan ginjal (nefropati), dan kerusakan mata (retinopati). Sementara itu, komplikasi makrovaskuler mencakup penyakit jantung, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi diabetes juga dapat diklasifikasikan menjadi akut, yang terjadi mendadak, dan kronis, yang mencakup komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Jika tidak ditangani, diabetes dapat menyebabkan komplikasi serius pada sistem kardiovaskular, seperti hipertensi dan infark jantung. Penelitian Lestari et al. (2021) mendukung temuan ini, menunjukkan bahwa komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler sering terjadi pada penderita diabetes melitus yang tidak mendapat pengobatan. Hal ini sejalan dengan penelitian Saputri (2021), yang menyatakan bahwa diabetes melitus dapat menyebabkan tiga jenis komplikasi utama:

2.1.9.1 Komplikasi Mikrovaskuler

Disfungsi mikrovaskuler dapat mengakibatkan berbagai manifestasi klinis, termasuk nefropati yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus, retinopati yang bermanifestasi sebagai gangguan visual, dan neuropati perifer yang seringkali melibatkan ekstremitas bawah, dengan gejala seperti hipoestesia dan nekrosis jaringan.

2.1.9.2 Komplikasi Makrovaskuler

Komplikasi makrovaskular, seperti penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, dan stroke, merupakan akibat langsung dari kerusakan pembuluh darah besar akibat kadar glukosa darah yang tinggi. Penumpukan plak pada dinding arteri akibat gula darah yang berlebihan menghambat aliran darah dan dapat memicu serangan jantung, gangguan aliran darah ke kaki, dan stroke.

2.1.9.3 Komplikasi Akut

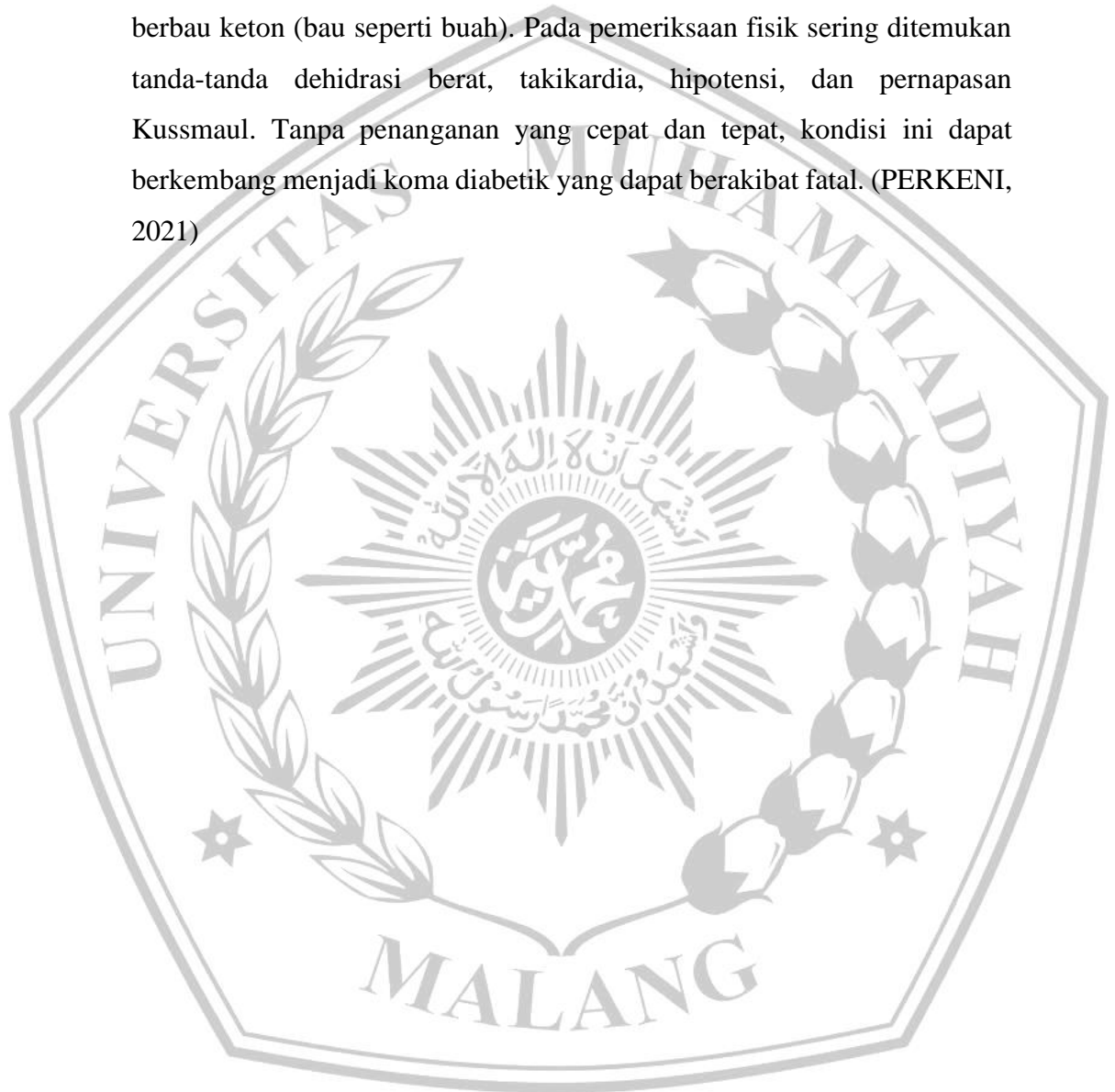
Selain komplikasi jangka panjang, diabetes juga bisa menyebabkan masalah kesehatan jangka pendek seperti kadar gula darah rendah yang membuat tubuh lemas, produksi asam berlebih dalam tubuh akibat kekurangan insulin, dan kadar gula darah sangat tinggi.

2.1.9.4 Komplikasi Ketoasidosis

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan salah satu komplikasi yang berbahaya pada penderita diabetes melitus tipe 2. Kondisi kritis ini muncul ketika terjadi ketidakseimbangan antara kebutuhan dan produksi insulin dalam tubuh, yang mengakibatkan ketosis dan asidosis metabolik. Jika tidak mendapat penanganan segera dan tepat, KAD dapat membahayakan nyawa pasien karena menyebabkan berbagai gangguan seperti dehidrasi, ketonemia, dan ketidakseimbangan asam-basa. Tingkat keparahan KAD bervariasi mulai dari ringan sampai berat, dengan dampak klinis yang serius termasuk risiko kegagalan organ, kondisi hiperosmolar, hingga kematian. Pada pasien muda, kematian akibat KAD sebenarnya dapat dicegah melalui diagnosis yang cepat dan pengobatan yang tepat sesuai dengan mekanisme patofisiologinya. Sementara itu, pada pasien lansia, kematian lebih sering terjadi akibat penyakit yang mendasarinya. (Wirayanti Puteri, 2023)



KAD (Ketoasidosis Diabetik) ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa dalam darah yang tinggi berkisar 300 – 600 mg/dL, disertai






munculnya gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas pun ikut meningkat menjadi 300 – 320 mOs/mL dan juga peningkatan dari anion gap. Kondisi ini merupakan komplikasi akut diabetes melitus yang serius dan mengancam jiwa, ditandai dengan triada klasik berupa hiperglikemia berat, ketosis, dan asidosis metabolik. Pasien biasanya menunjukkan gejala klinis seperti poliuria, polidipsi, mual, muntah, nyeri abdomen, dan napas berbau keton (bau seperti buah). Pada pemeriksaan fisik sering ditemukan tanda-tanda dehidrasi berat, takikardia, hipotensi, dan pernapasan Kussmaul. Tanpa penanganan yang cepat dan tepat, kondisi ini dapat berkembang menjadi koma diabetik yang dapat berakibat fatal. (PERKENI, 2021)


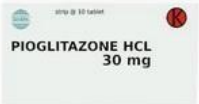






2.1.10 Obat Antidiabetik Oral Tunggal di Indonesia

Tabel 2. 3 Obat Antidiabetik Oral Tunggal

| Nama Dagang | Generik | Golongan | Mg/ Tab | Dosis Harian | Aturan pakai | Efek samping |
|---|-----------|-----------|---------|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| <p>Metformin 500</p>  <p><small>*1 Kemasan>Nama pabrik pembuat dapat berbeda sesuai dengan ketersediaan stok Apotek.</small></p> | Metformin | Biguanida | 500 mg | 500-850 mg | Dengan makan pagi dan malam | Gangguan gastrointestinal |
| <p>Glikos</p>  | | | 850 mg | | | |

| | | | | | | |
|---|--------------------------|---------------------|-------------|-----------------|---|---|
| <p>Glibenklamid</p>  | <p>Glibenklami d</p> | | <p>5 mg</p> | <p>2.5-5 mg</p> | | |
| <p>Glimepiride</p>  | | | <p>1mg</p> | | | |
| <p>Glimepiride</p>  | | <p>Sulfonylurea</p> | <p>2mg</p> | <p>1 – 4 mg</p> | <p>Bersama makana. pada saat sarapan.</p> | <p>Gangguan GI, Gangguan kulit, Hipoglikemi</p> |
| <p>Glimepiride</p>  | <p>Glimepirid</p> | | <p>3mg</p> | | | <p>a</p> |
| <p>Glimepiride</p>  | | | <p>4mg</p> | | | |

| | | | | | | |
|--|--------------|---------------------------------|------|-----------|--|---|
| <p>Glicazide</p>  | glikacazid | sulfonyleurea | 80mg | 60-80 mg | Saat makan telan utuh/ jangan dikunyah | hipoglikemia |
| <p>Pioglitazone</p>  | pioglitazone | TZD | 30mg | 15-30 mg | Sebelum/ sesudah makan | Gangguan penglihatan, anemia, penurunan berat badan |
| <p>Acarbose</p>  | Acarbose | α -glukosidase inhibitor | 50mg | 50-100 mg | Satu suapan pertama makan | Flatulensi, nyeri abdomen, diare. |

| | | | | | | |
|--|--------------|---------------------------------|--------|-------------|---------------------------|---|
| <p>Acarbose</p>  | Acarbose | α -glukosidase inhibitor | 100 mg | 50-100 mg | Satu suapan pertama makan | Flatulensi, nyeri abdomen, diare. |
| <p>Vildagliptin</p>  | Vildagliptin | DPP-4 Inhibitor | 50 mg | 50mg/ 100mg | Sebelum/ sesudah makan | Mual, diare, konstipasi |
| <p>Jardiance</p>  | Empaglifozin | SGLT-2 Inhibitor | 25 mg | 10 – 25 mg | Dengan atau tanpa makanan | Isk, peningkatan buang air kecil, infeksi genital |

2.1.11 Penelitian Penunjang

Berdasarkan penelitian di RSUD Kota Bandung tahun 2017, metformin (golongan biguanid) merupakan antidiabetes oral terapi tunggal yang paling banyak digunakan dengan rentang penggunaan antara 25 pasien (21,7%) hingga 50 pasien (43,5%) sepanjang tahun. Hal ini sejalan dengan rekomendasi terapi dari American Diabetes Association (ADA) 2018, European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018, dan Konsensus PERKENI 2015 yang menempatkan metformin sebagai lini pertama pengobatan DMT2 jika tidak ada kontraindikasi dan dapat ditoleransi tubuh. Setelah metformin, golongan sulfonilurea menjadi antidiabetes oral tunggal terbanyak kedua yang digunakan, dengan glikuidon sebagai yang paling banyak diresepkan (7-13% pasien), diikuti gliklazid, dan glimepirid yang paling jarang digunakan. Sementara itu, pioglitazon dari golongan tiazolidiendion menjadi antidiabetes yang paling jarang digunakan pada terapi tunggal dengan penggunaan hanya berkisar 1-2 pasien (0,9-1,7%). Perlu dicatat bahwa akarbose tidak digunakan sebagai terapi tunggal melainkan hanya digunakan dalam kombinasi dengan antidiabetes oral lainnya (Jonathan *et al.*, 2019).

Berdasarkan hasil penelitian yang tercantum dalam jurnal Maulidya et al, 2021. Pola penggunaan obat antidiabetes oral (OAD) di Puskesmas Grabag menunjukkan bahwa terapi tunggal yang paling banyak digunakan adalah metformin dengan proporsi sebesar 32%. Selain itu, terapi kombinasi yang paling umum adalah kombinasi metformin dan glimepiride, mencapai 58% dari keseluruhan penggunaan terapi kombinasi. Adapun penggunaan terapi tiga kombinasi yang melibatkan metformin, glimepiride, dan acarbose hanya sebesar 6%. Hasil ini mencerminkan bahwa metformin menjadi pilihan utama dalam terapi awal diabetes mellitus tipe 2, sementara kombinasi digunakan ketika kontrol glikemik belum tercapai dengan terapi tunggal. Penelitian juga mencatat bahwa

pasien dengan durasi penyakit diabetes selama 1 tahun lebih banyak menggunakan terapi tunggal metformin sebesar 26% (Maulidya, 2021).

Kemudian pada penelitian yang dikemukakan oleh Masiani et al, 2024 menyebutkan bahwa metformin merupakan obat yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah dengan rata-rata penurunan sebesar 35,06%. Efektivitas obat lain adalah glibenklamid 31,06%, glimepiride 27,75%, gliklazid 26,75%, glikuidon 24,75%, dan acarbose 23,96%. Penelitian ini menegaskan bahwa metformin sering menjadi pilihan utama untuk pengobatan diabetes tipe 2 karena efektivitasnya dalam mengendalikan kadar glikemia, biaya yang terjangkau, serta efek samping yang relatif ringan. Hal ini memberikan dasar bagi rumah sakit untuk mempertimbangkan terapi tunggal metformin sebagai pendekatan awal bagi pasien diabetes tipe 2 (Masiani *et al.*, 2024).

