

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DIABETES MELITUS

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus (DM)

Hiperglikemia kronis merupakan gangguan metabolisme yang disebabkan oleh sekresi insulin yang rendah, gangguan kerja insulin, atau keduanya (Antar et al., 2023). Khususnya sebagai hormon anabolik, insulin bertanggung jawab atas pengaruh pada metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein. Fenomena yang dikenal sebagai "resistensi insulin" terjadi pada pasien diabetes. Ini terjadi ketika sel-sel tubuh menolak hormon "insulin", yang menyebabkan kurangnya respons terhadap insulin. Resistensi insulin didefinisikan sebagai penurunan sensitivitas terhadap tindakan biokimia insulin dan glukosa yang dimediasi oleh insulin pembuangan. Akibatnya, ada penumpukan glukosa dalam aliran darah, yang menyebabkan diabetes tipe 2 (Antar et al., 2023)

Diabetes memiliki berbagai penyebab, dan pengobatannya berbeda-beda tergantung pada jenisnya. Diabetes terbagi menjadi tiga jenis utama, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, dan diabetes gestasional, atau diabetes yang disebabkan oleh kehamilan.

- a. Diabetes tipe 1 adalah penyakit autoimun yang berkelanjutan yang disebabkan oleh insulin dan hiperglikemia. Hal ini disebabkan oleh kerusakan sel beta autoimun pankreas, yang menyebabkan kekurangan insulin (Ojo et al., 2023) .
- b. Diabetes tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang umum yang disebabkan oleh kombinasi dari dua karakteristik utama: kekurangan sekresi insulin oleh sel pankreas dan ketidakmampuan jaringan untuk merespons insulin dengan baik (Ojo et al., 2023).
- c. Diabetes Gestasional adalah kondisi gula darah yang hanya terjadi selama kehamilan pada beberapa wanita dan dapat berdampak pada ibu dan anak. Beberapa faktor dapat menyebabkannya, seperti obesitas, riwayat diabetes dalam keluarga, dan usia ibu. Ini dikaitkan dengan penyakit jantung iskemik dan diabetes tipe 2 (Ojo et al., 2023).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus tipe 1 (T1D)

Diabetes tipe 1 dapat dideteksi jauh sebelum adanya insulin yang tidak normal atau abnormal, dan penurunan yang konsisten dapat dimulai setidaknya dua tahun sebelum diagnosis (Antar et al., 2023). Sensitivitas sel beta (β) terhadap glukosa menurun secara bersamaan. Response insulin terakhir meningkat ketika respons insulin pertama menurun, yang dapat menunjukkan mekanisme kompensasi. Setelah diagnosis, penurunan respons insulin terus meningkat. Penurunan sekresi insulin terlihat dua kali dalam beberapa tahun pertama setelah diagnosis. Penurunan pada tahun pertama lebih rendah daripada tahun kedua. Setelah diagnosis ditegakkan, sekresi insulin dapat menurun selama bertahun-tahun. Pada akhirnya, produksi insulin menjadi sedikit atau sama sekali tidak ada lagi. T1D menunjukkan peningkatan kadar glukosa, meskipun kadarnya masih dalam kisaran normal. Perubahan glukosa yang signifikan terjadi ketika T1D meningkat. Dengan menggunakan penanda metabolik seperti disklemia, hal ini memungkinkan untuk mengantisipasi perkembangan diabetes dengan lebih akurat pada orang yang beresiko. Dalam penilaian risiko, perubahan dalam kadar glukosa dan C-peptida dapat meningkatkan prediksi (Antar et al., 2023)

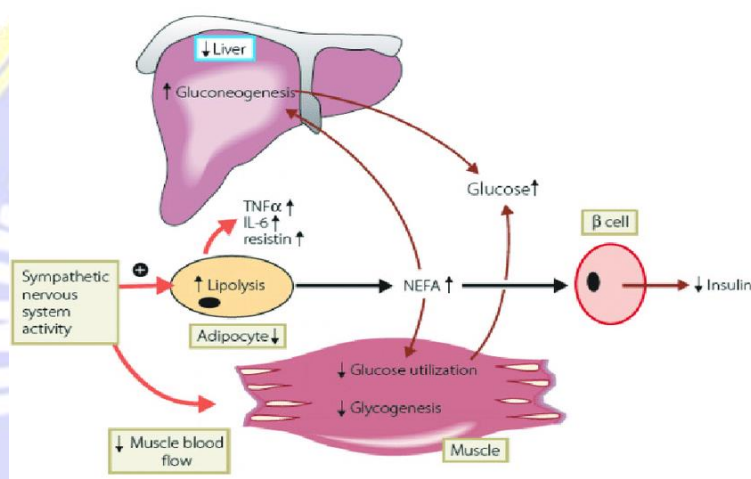
b. Diabetes Melitus tipe 2

Kerusakan sekresi insulin adalah faktor utama penyebab diabetes tipe 2 (T2D) (U. Galicia-Garcia, 2020). Dalam reaksi terhadap sensitivitas insulin untuk mempertahankan kadar glukosa yang memadai, sekresi insulin sangat berbeda. Untuk mengukur hubungan lengkung antara sekresi insulin dan sensitivitas insulin, disposisi indeks (DI) digunakan. Pasien diabetes tipe 2 juga memiliki indeks disposisi yang rendah, sehingga mereka tidak dapat meningkatkan produksi insulin mereka secara akurat untuk memerangi resistensi insulin. Bahkan jika kadar insulin absolut pada pasien T2D obesitas yang resisten terhadap insulin lebih tinggi daripada subjek kontrol ramping yang sensitif terhadap insulin, kadarnya tetap terlalu rendah mengikat tingkat resistensi insulin yang kuat. Stimulasi glukosa mengurangi atau menghilangkan produksi insulin (fase pertama). Pada pasien T2D memiliki rasio proinsulin yang tinggi terhadap insulin (C-peptida). Hiperglikemia mengurangi produksi insulin maksimum dan potensi respons insulin terhadap rangsangan non-glukosa (Antar et al., 2023)

c. Diabetes Melitus Gestasional

Hiperglikemia mengenai kehamilan meningkatkan risiko komplikasi buruk bagi ibu, janin dan bayi baru lahir (Antar et al., 2023). Faktor utama penyebab peningkatan insiden komplikasi kehamilan, seperti kelahiran prematur, kelahiran bayi yang terlalu besar untuk usia kehamilan, kelahiran sesar, preeklamsia, dan makrosomia (kelahiran bayi dengan berat lebih dari 4,5 kg) dimana peningkatan kadar gula dalam darah selama kehamilan. Beberapa faktor risiko, seperti riwayat keluarga diabetes gestasional, obesitas, usia ibu yang sudah lanjut, polikistik sindrom ovarium, gaya hidup yang tidak aktif, dan paparan polutan lingkungan, dapat memengaruhi penyakit ini (Antar et al., 2023).

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus



Gambar 2. 1 Gambar Patologi Diabetes Melitus

(*American Diabetes Association 2018*)

Pada gambar 2.1 merupakan ilustrasi patofisiologi diabetes melitus tipe 2. Secara keseluruhan, gambar ini menunjukkan bagaimana peningkatan lipolisis, penurunan penggunaan glukosa oleh otot, penurunan produksi insulin oleh pankreas semuanya berkontribusi terhadap hiperglikemia dan patofisiologi diabetes melitus tipe 2.

Resistensi insulin adalah dasar patofisiologi diabetes, dan sejumlah besar penelitian telah meneliti faktor-faktor seperti faktor lingkungan dan genetik yang berkontribusi pada diabetes tipe 2. Hal ini bergantung pada jumlah insulin yang digunakan oleh tubuh dan tingkatnya. Pada diabetes mellitus tipe 1, insulin tidak ada, tetapi pada diabetes melitus tipe 2, jaringan perifer

mencegah insulin bekerja. Oleh karena otak sangat bergantung pada konsentrasi glukosa darah, sel beta pancreas melepaskan insulin sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah. Obat untuk membalikkan hiperglikemia adalah insulin dan antihiperglikemik oral (Ojo et al., 2023).

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 dibedakan oleh defisiensi insulin dan resistensi insulin, keduanya dikaitkan dengan sitokin inflamasi dalam plasma dan kadar asam lemak yang tinggi, yang menyebabkan peningkatan pemecahan lemak, peningkatan pemecahan lemak, peningkatan produksi glukosa hati dan penurunan transportasi glukosa ke dalam sel target (Ojo et al., 2023). Gangguan sekresi insulin dapat menyebabkan berkembangnya DM tipe 2. Tahap awal terjadi disfungsi sel β , yang menyebabkan pelepasan insulin fase pertama berkurang, mengakibatkan gangguan toleransi glukosa (IGT). Insulin fase kedua harus mengkompensasi beban karbohidrat postprandial berikutnya untuk menormalkan kadar glukosa jika pelepasan insulin tidak lagi cukup untuk menormalkan glukosa plasma. Jika pelepasan insulin tidak lagi cukup untuk menormalkan glukosa plasma, disglukemia, termasuk pradiabetes dan diabetes, dapat muncul (DiPiro, 2020)

2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal, yaitu:

1. Kegagalan sel beta pankreas

Saat diagnosis DM tipe 2 dikonfirmasi, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini seperti golongan sulfonilurea, meglitinide, penghambat dipeptidyl peptidase-4

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas berfungsi pada sintesis glukagon, saat kadarnya meningkat dalam keadaan puasa dapat menyebabkan glukosa hati. Obat yang menghambat sekresi ini seperti agonis GLP-1, penghambat DPP-4 dan amilin.

3. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak / *free fatty acid* (FFA).

4. Otot

Penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport sel otot. Obat yang bekerja melalui jalur otot adalah metformin dan thiazolidinedione.

5. Hepar

Penyandang DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini seperti metformin yang menekan proses gluconeogenesis.

6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obesitas didapatkan hiperinsuliemia merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin di otak.

7. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu dengan BB yang berlebih akan berkembang DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

8. Usus halus

9. Ginjal

10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada DM merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan peningkatan kadar glukosa postprandial.

11. Sistem imun

2.1.5 Gejala Diabetes Melitus

Akibat resistensi insulin, kelainan metabolik yang terkait dengan diabetes terutama mempengaruhi jaringan seperti adiposa, otot rangka, dan hati. Tingkat keparahan gejala dapat bervariasi tergantung pada jenis diabetes dan lama gejala berlangsung. Individu dengan kadar gula darah tinggi, terutama mereka yang sama sekali tidak memiliki insulin, seperti anak-anak, dapat mengalami gejala seperti peningkatan nafsu makan, polydipsia, disuria, penurunan berat badan, peningkatan nafsu makan, dan masalah penglihatan. Beberapa penderita diabetes mungkin tidak mengalami gejala apapun, terutama pasien diabetes tipe 2 pada tahap awal (Antar et al., 2023). Sedangkan gejala dari Diabetes Melitus menurut (LESTARI et al., 2021) yaitu:

1. Poliuri (sering buang air kecil)

Karena kadar gula darah melebihi ambang ginjal (lebih dari 180 mg/dL), gula dikeluarkan melalui urine. Pada malam hari, buang air kecil lebih sering dari biasanya. Tubuh menyerap air sebanyak mungkin ke dalam urine. Akibatnya, tubuh dapat mengeluarkan urine dalam jumlah besar dan sering buang air kecil. Dalam keadaan normal, keluaran urine harian rata-rata 1,5 liter, tetapi pada pasien DM yang tidak terkontrol, keluaran urine lima kali lipat. Sering haus dan ingin minum sebanyak mungkin air putih (poliploidi).

1. Polifagi (Cepat merasa lapar)

Polifagi merupakan peningkatan nafsu makan, dan kelelahan. Penderita DM mengalami masalah insulin, yang menyebabkan penurunan pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh dan penurunan energi yang dibentuk. Penderita merasa kurang tenaga karena ini.

2. Berat badan menurun

Ketika tubuh kekurangan insulin dan tidak dapat mendapatkan cukup energi dari gula, tubuh akan segera mengubah lemak protein menjadi energi. Penderita DM yang tidak terkontrol dapat kehilangan 500 gram glukosa dalam urine dalam satu hari melalui system pembuangan urine. Ini setara dengan kehilangan 2000 kalori setiap hari.

3. Gejala lain seperti kesemutan di kaki, gatal-gatal, atau luka yang tidak kunjung sembuh. Jika pada wanita kadang-kadang disertai gatal didaerah

selangkangan (*pruritus vulva*), dan pada pria ujung penis terasa sakit (*balanitis*).

2.1.6 Komplikasi Diabetes Melitus

1. Komplikasi Akut

1) Hipoglikemia

Merupakan kondisi turunnya kadar gula darah yang drastis akibat terlalu banyak insulin dalam tubuh, terlalu banyak mengonsumsi obat penurun gula darah, atau terlambat makan. Gejalanya seperti penglihatan kabur, detak jantung cepat, pusing, sakit kepala (Ramadhan, 2022)

2) Hiperglikemik Hiperosmolar Non Ketolik (HHNC/ Honk)

Menurut *American Diabetic Association* didefinisikan sebagai kadar glukosa plasma lebih besar dari 600 mg/dL, osmolaritas efektif plasma lebih besar 320 mOsm/L, dan tidak adanya ketoasidosis yang signifikan (Ramadhan, 2022)

3) Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis diabetik adalah kondisi gawat akibat peningkatan kadar gula darah yang terlalu tinggi. Hal ini terjadi ketika tubuh tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber bahan bakar, sehingga tubuh mengolah lemak menghasilkan zat keton. Kondisi ini menimbulkan penumpukkan zat asam yang berbahaya di dalam darah, sehingga menyebabkan dehidrasi, bahkan koma (Ramadhan, 2022)

2. Komplikasi Kronik

1) Gangguan pada mata (retinopati diabetik)

Tingginya kadar gula darah dapat merusak pembuluh darah di retina yang berpotensi menyebabkan kebutaan. Kerusakan pembuluh darah di mata juga meningkatkan risiko gangguan penglihatan, seperti katarak dan glukoma (Ramadhan, 2022)

2) Kerusakan ginjal (nefropati diabetik)

Kerusakan ginjal akibat DM bisa menyebabkan gagal ginjal, bahkan bisa berujung kematian jika tidak ditangani dengan baik. Saat terjadi gagal ginjal, penderita harus melakukan cuci darah rutin ataupun transplantasi ginjal (Ramadhan, 2022)

3) Kerusakan saraf (neuropati diabetik)

Kondisi ini terjadi karena saraf mengalami kerusakan, baik secara langsung akibat tingginya gula darah, maupun karena penurunan aliran darah menuju saraf. Rusaknya saraf akan menyebabkan gangguan sensorik dan juga dapat memengaruhi saluran pencernaan atau gastroparesis (Ramadhan, 2022)

4) Masalah kaki dan kulit

Gula darah yang tinggi mempermudah baktri dan jamur untuk berkembang biak, luka pada kaki jika tidak dirawat dengan baik penderita diabetes berisiko terinfeksi sehingga menimbulkan gangrene dan ulkus (Ramadhan, 2022)

2.1.7 Diagnosis Diabetes Melitus

- a. Pengukuran kadar glukosa plasma hemoglobin (HbA1c), tes toleransi glukosa oral (OGTT), atau glukosa plasma puasa (FPG) biasanya digunakan untuk mendiagnosis diabetes mellitus (DM). Nilai-nilai ini digunakan untuk menghitung korelasi antara HbA1c atau FPG dan retinopati, dan ini membantu menetapkan nilai ambang batas untuk glukosa dan HbA1c untuk mendiagnosis diabetes (Antar et al., 2023)
- b. Untuk mendiagnosis diabetes, HbA1c lebih baik daripada FPG dalam beberapa hal, seperti korelasi yang lebih baik dengan komplikasi mikrovaskuler, stabilitas preanalitik yang lebih tinggi, dan koefisien variasi yang lebih rendah (3,6%) dibandingkan dengan FPG (5,7%) dan setelah 2 jam OGTT (16,6%). HbA1c dikaitkan lebih kuat dengan masalah mikrovaskuler, terutama retinopati. Ini juga berfungsi sebagai penanda glikasi protein dan kontrol glikemik, dan ini terkait langsung dengan diagnosis dan perkembangan diabetes (Antar et al., 2023)
- c. Jika HbA1c adalah satu-satunya pemeriksaan diagnostik, pemeriksaan harus diulang dalam waktu dua minggu dengan pasien tanpa gejala (Antar et al., 2023).

2.1.8 Pengobatan Diabetes Melitus

Tujuan pengobatan diabetes melitus adalah untuk mengontrol glukosa darah dan mengurangi risiko komplikasi. Ada 2 jenis tatalaksana pengobatan diabetes melitus yaitu terapi non farmakologis dan terapi farmakologis.

2.1.8.1 Terapi non Farmakologis

- Diet sehat, latihan fisik, merupakan contoh edukasi tatalaksana terapi non farmakologis. Sebagai bagian dari upaya pencegahan dan pengelolaan DM secara menyeluruh, edukasi dilakukan untuk mendorong kesehatan. Cara merawat luka pada kaki dengan ulkus adalah dengan selalu menggunakan alas kaki.
- Nutrisi medis, seperti anjuran makan untuk masyarakat umum, menyarankan makan seimbang yang menyesuaikan kebutuhan zat gizi dan kalori setiap individu. Penderita DM harus diedukasi tentang pentingnya keteraturan dari jenis makanan, dan jumlah kalori yang terkandung dalam makanan mereka. Ini terutama berlaku untuk penderita DM yang mengonsumsi obat-obatan yang meningkatkan metabolisme mereka.
- Aktivitas fisik. Program latihan fisik biasanya berlangsung 30 hingga 45 menit setiap hari, dilakukan 3-5 hari seminggu, dan total 150 menit per minggu. Usahakan tidak ada jeda lebih dari 2 hari antara dua latihan. Untuk penderita Diabetes Melitus (DM), latihan aerobik dengan intensitas sedang direkomendasikan, seperti jogging, jalan cepat, bersepeda santai, dan berenang (Widiasari et al., 2021).

2.1.8.2 Terapi Farmakologis

A. Obat Antihipoglikemia Oral

Selama beberapa waktu, pengendalian diabetes melitus tipe 2 dimulai dengan mengubah pola makan dan latihan aktivitas fisik. Jika kadar glukosa belum mencapai sasaran, maka intervensi farmakologis menggunakan obat hipoglikemik oral dan/atau suntikan insulin (Declori 2019).

Tabel 2. 1 Obat Antihiperglikemik Oral (Declori 2019)

Golongan	Cara Kerja	Efek Samping	Keuntungan	Kerugian
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	Hipoglikemia, BB naik	Sangat efektif	Meningkatkan BB, hipoglikemia
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	Sangat efektif	Meningkatkan BB, pemberian 3x sehari, mahal, hipoglikemia
Metformin	Menekan produksi glukosa hati dan menambah sensitivitas insulin	Dispepsia (nyeri perut, mual, kembung), diare, asidosis laktat	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, kontraindikasi pada insufisiensi renal
Glukosidase - alfa inhibitor	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen tinja lembek	Tidak ada kaitan dengan BB	Efek samping gastrointestinal, pemberian 3x sehari, mahal
Tiazolidindion	Menambah sensitivitas terhadap insulin	Edema	Memperbaiki profil lipid, berpotensi menurunkan infark miokard	Retensi cairan, CHF, fraktur berpotensi menimbulkan infark miokard, mahal
DPP-4 inhibitor	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebagian, muntah	Tidak ada kaitan dengan BB	Penggunaan jangka panjang tidak disarankan, mahal
SGLT-2 inhibitor	Menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal	Dehidrasi, infeksi saluran kemih	Efektif pada kelainan kardiovaskuler	

1. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

1) Sulfonilurea

Obat-obatan golongan ini sangat cocok untuk pasien dengan berat badan normal atau kurang karena meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Namun, pasien dengan berat badan lebih harus tetap menerimanya. Tidak disarankan untuk menggunakan sulfonilurea selama waktu kerja yang lama untuk mencegah hipoglikemia berkepanjangan pada berbagai kondisi seperti orang tua, gangguan

ginjal dan hati, kurang nutrisi, dan penyakit kardiovaskular. (Anggraeni, 2019).

2) Glinid

Obat ini bertujuan untuk meningkatkan sekresi insulin fase pertama, seperti sulfonilurea. Dua jenis obat termasuk dalam kategori ini: Repaglinid, yang merupakan derivat asam benzoat, dan Nateglinid, yang merupakan derivat fenilamin. Setelah ditelan secara oral, obat ini diabsorpsi dengan cepat dan diekskresi melalui hati dengan cepat. Hiperglikemia setelah makan makanan dapat diobati dengan obat ini (Anggraeni, 2019)

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin (*Insulin Sensitizers*)

1. Metformin

Mengurangi *gluconeogenesis* (produksi glukosa hati) dan peningkatan glukosa di jaringan perifer adalah dua efek utama metformin. Pada Sebagian besara kasus DM tipe 2, obat pertama yang diberikan adalah metformin. Metformin harus diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG kurang dari 30 ml/menit/1,73 m²), gangguan hati berat, penyakit hipoksemia (seperti kecenderungan dengan penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), dan gagal jantung. Salah satu efek samping yang mungkin terjadi adalah masalah sluran pencernaan seperti dispepsia dan diare (Endokrinologi Indonesia, 2021)

2. Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion adalah agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang ditemukan di sejumlah sel, termasuk tetapi tidak terbatas pada sel lemak, hati, dan otot. Golongan ini meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa di jaringan perifer, dan menurunkan resistensi insulin. Karena ini, tiazolidinedion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperburuk edema dan resisten cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan harus dipantau secara teratur jika diberikan. Pioglitazone adalah salah satu obat yang termasuk dalam kategori ini (Endokrinologi Indonesia, 2021)

3. Meglitinida

Meglitinida adalah obat yang memiliki durasi kerja yang singkat dan dapat diberikan untuk menyesuaikan dengan peningkatan glukosa postprandial. Obat ini meningkatkan sekresi insulin dari pankreas dan bergantung pada kadar glukosa, sehingga mengurangi risiko hipoglikemia. Obat golongan meglitinid terdiri 2 obat yaitu: repaglinide dan nateglinide, efek samping penggunaan obat golongan ini berupa hipoglikemia akan tetapi efek hipoglikemi yang muncul lebih rendah dibandingkan golongan sulfonilurea (DiPiro, 2020)

3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghentikan enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan, yang menghentikan absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada kondisi di mana LFG kurang dari 30 ml/min/1,73 m², gangguan faal hati yang parah, sidrom usus halus yang tidak nyaman (IBS). Salah satu efek samping yang mungkin terjadi adalah bloating, yaitu penumpukkan gas dalam usus, yang sering menyebabkan flatulensi. Guna mengurangi efek samping pada awalnya dapat diberikan dengan dosis kecil, contoh obat golongan ini adalah acarbose (Endokrinologi Indonesia, 2021)

4. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4

Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4) adalah jenis serin protease yang terbesar luas ditubuh. Enzim ini memotong dua asam amino dari peptida yang memiliki alanin atau prolin di posisi N-terminalnya. Enzim DPP-4 terekspresi dalam bentuk larut dalam plasma, hepatosit, endothelium vakuler kapiler villi, dan membrane brush boorder ginjal. Inaktivasi *glucagon-like peptide* (GLP)-1 akan dicegah oleh penghambat DPP-4 karena mereka menghalangi lokasi pengikat pada DPP-4 (Endokrinologi Indonesia, 2021)

5. Penghambat enzim *Sodium Glucose co- Transporter 2*

Obat ini berfungsi dengan menghentikan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Menurunkan tekanan darah dan berat badan adalah efek positif dari obat-obatan jenis ini. Infeksi saluran kencing dan genital adalah efek samping yang dapat terjadi karena penggunaan obat ini. Jika LFG kurang dari 45 ml/menit,

obat ini tidak boleh digunakan pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal. Hati-hati dikarenakan obat ini juga dapat menyebabkan ketoasidosis (Endokrinologi Indonesia, 2021)

2.1.8.3 Terapi Kombinasi

Obat antihiperglikemia oral dan insulin selalu diberikan pada dosis yang lebih rendah, kemudian dosis dinaikkan secara bertahap sesuai dengan reaksi glukosa darah. Menggunakan dua jenis obat dengan mekanisme kerja yang berbeda dalam terapi kombinasi antihiperglikemia oral harus dilakukan baik secara terpisah maupun dalam dosis tetap. Dalam situasi tertentu, kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin dapat diberikan jika sasaran kadar glukosa darah tidak dapat dicapai dengan penggunaan kedua obat tersebut. Jika obat oral tunggal tidak dapat digunakan pada pasien dengan alasan klinis dan insulin tidak dapat digunakan, kombinasi dari tiga obat ini dapat diberikan (Endokrinologi Indonesia, 2021)

Adapun kombinasi 2 obat dengan mekanisme yang berbeda :

- 1) Metformin dengan Sulfonilurea/Glinid
- 2) Metformin dengan Penghambat Glukosa Alfa
- 3) Metformin dengan Tiazolidinedion
- 4) Metformin dengan Penghambat DPP-IV
- 5) Metformin dengan Penghambat SGLT-2
- 6) Metformin dengan Insulin Basal
- 7) Metformin dengan Agonis GLP-1

Obat golongan sulfonilurea merupakan golongan obat kedua yang paling sering digunakan di Indonesia serta menjadi alternatif monoterapi selain metformin. Golongan sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin. Adanya risiko hipoglikemia dan peningkatan berat badan membuat golongan ini harus diberikan secara hati-hati. Kombinasi sulfonilurea dan metformin dapat mengurangi risiko efek samping dari sulfonilurea serta meningkatkan efektivitas pengobatan. Kombinasi metformin dengan sulfonilurea merupakan kombinasi oral yang paling sering digunakan didasarkan atas pertimbangan harga yang lebih murah, tersedia secara luas, serta mekanisme kerja kedua obat berbeda. Kombinasi ini menjadi pilihan di Afrika, Timur Tengah, dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia (I. Ayu et al.,

2023). Meskipun cukup umum ditemukan, penelitian mengenai gambaran penggunaan terapi kombinasi ini masih sangat terbatas, terutama di Surabaya.

2.1.9 Kerugian / Efek Samping Obat Anti Hiperglikemik

Efek samping dari penggunaan berbagai obat dapat termasuk reaksi obat yang merugikan. Tidak banyak penelitian yang dilakukan tentang efek samping pemberian obat antidiabetes pada pasien diabetes rawat inap, jadi tidak diketahui apakah ada efek samping yang muncul terkait pemberian obat tersebut (Endokrinologi Indonesia, 2021)

Golongan Biguanid seperti Metformin memiliki efek samping antara lain:

- 1) Efek samping gastrointestinal
- 2) Risiko asidosis laktat
- 3) Defisiensi vitamin B12
- 4) Kontra indikasi pada GGK, asidosis, hipoksia, dehidrasi

Golongan Sulfonilurea seperti Glibenclamid, Glipizide, Gliclazide, Glimepiride memiliki efek samping antara lain:

- 1) Risiko hipoglikemia
- 2) Berat badan meningkat

2.2 Adverse Drug Reaction (ADR)

Adverse Drug Reaction (ADR) atau reaksi obat yang merugikan adalah masalah klinis utama yang diperhitungkan yang signifikan terhadap tingkat rawat inap, morbiditas, mortalitas, dan biaya perawatan Kesehatan. 1/3 penderita diabetes mengalami setidaknya satu reaksi obat yang merugikan itu (Baye et al., 2021). Sedangkan menurut (Elangwe et al., 2020) efek samping obat adalah reaksi terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan yang terjadi ketika dosis obat yang normal diberikan kepada orang untuk pencegahan, diagnosis, terapi penyakit atau perubahan fisiologis.

Beberapa faktor dapat menyebabkan efek obat yang berbeda pada pasien faktor obat, penyakit penyerta, dan kondisi genetik atau metabolisme tubuh yang sudah menurun. Faktor obat yaitu sifat dan kemungkinan potensi obat memiliki efek samping seperti pemilihan obat, dan adanya interaksi antar obat, jangka waktu penggunaan obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda.

Adapun juga faktor usia mempengaruhi terjadinya ADR karena perubahan farmakokinetika seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat yang bergantung pada kondisi organ-organ tubuh penderita. Penyakit lain yang menyertai dapat mempengaruhi respons obat dan munculnya ADR secara signifikan melalui perubahan proses farmakokinetika atau kepekaan jaringan (Yosmar et al., 2018).

