

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah kelainan pada proses metabolisme tubuh akibat gangguan hormonal, yang membuat sel tidak dapat menyerap glukosa dari aliran darah secara optimal. Gangguan ini timbul saat pasokan insulin tidak mencukupi kebutuhan tubuh, atau ketika respons tubuh terhadap insulin menjadi tidak normal. Ciri utamanya adalah kadar glukosa darah yang berada di atas ambang normal (>200 mg/dl), suatu keadaan yang disebut hiperglikemia. Pasien juga umumnya lebih sering berkemih dengan urin yang mengandung gula tinggi dan berasa manis (PNPK, 2020).

Pada diabetes mellitus tipe 2 secara khusus, gangguan metabolik ini muncul karena sekresi insulin oleh sel β pankreas berkurang atau karena kerja insulin di dalam tubuh terganggu. Penyebabnya bukan sekedar kekurangan produksi insulin, melainkan berkurangnya kemampuan sel target dalam merespons insulin kondisi ini dikenal dengan istilah resistensi insulin (Nur Rosyidah *et al.*, 2025).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Berdasarkan (PERKENI, 2024b), diabetes mellitus dikelompokkan ke dalam beberapa tipe menurut mekanisme kemunculan dan Gambaran klinisnya, sebagaimana ditampilkan pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Klasifikasi diabetes mellitus tipe 2 (PERKENI, 2024b)

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Kerusakan pada sel β pankreas yang umumnya menyebabkan kekurangan insulin total. Kondisi ini biasanya berkaitan dengan proses autoimun meskipun pada sebagian kasus penyebabnya tidak diketahui (idiopatik).

Tabel 2.2 Klasifikasi diabetes mellitus tipe 2 (PERKENI, 2024b) lanjutan

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 2	Ditandai oleh variasi kondisi mulai dari resistensi insulin yang dominan hingga kekurangan insulin relatif. Pada umumnya disertai gangguan sekresi insulin dan Resistensi insulin.
Diabetes Mellitus gestasional	Diabetes yang pertama kali terdeteksi selama masa kehamilan tanpa adanya riwayat diabetes sebelum kehamilan
Tipe lain yang berkaitan dengan penyebab lain	Meliputi sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatal dan MODY (<i>maturity-onset diabetes of the young</i>) penyakit pada bagian eksokrin pankreas (misalnya fibrosis kistik atau pankreatitis) serta diabetes akibat pengaruh obat atau bahan kimia tertentu, seperti penggunaan glukokortikoid, kondisi HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ.

2.1.3 Etiologi dan faktor risiko diabetes mellitus 2

Diabetes mellitus tipe 2 ditandai oleh terganggunya sekresi insulin sekaligus menurunnya kepekaan jaringan tubuh terhadap hormon tersebut. Munculnya resistensi insulin ini melibatkan kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan yang saling memengaruhi kerja insulin. Pada orang dengan kecenderungan genetik, gaya hidup kurang sehat misalnya konsumsi kalori berlebih, minim aktivitas fisik dan obesitas dapat mempercepat munculnya resistensi insulin. sehingga penyerapan glukosa oleh sel tubuh terganggu dan kadar gula darah meningkat (ADA, 2020).

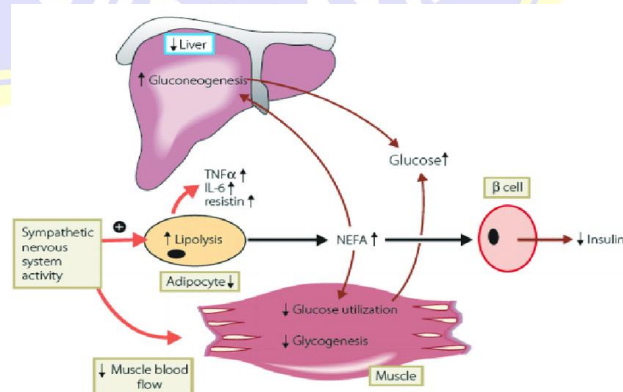
Sejumlah faktor risiko utama yang mendorong munculnya diabetes mellitus tipe 2 antara lain obesitas sentral, kurang gerak, pola makan tinggi lemak dan gula, serta riwayat keluarga dengan diabetes

(WHO, 2023). Usia yang semakin bertambah juga turut meningkatkan risiko sebab kinerja sel β pankreas cenderung menurun sejalan dengan penuaan (PNPK, 2020). resistensi insulin lebih sering dijumpa pada orang dengan berat badan berlebih, karena jaringan lemak khususnya diareca perut melepaskan sitokin pro-inflamasi yang menghambat kerja insulin.

Ditinjau dari jenis kelamin, perempuan cenderung memiliki risiko lebih besar dibanding laki-laki akibat pengaruh hormonal terhadap pola distribusi lemak tubuh. Fase-fase seperti sindrom pramenstruasi, kehamilan, dan menopause dapat mengubah keseimbangan hormon sehingga lemak tubuh menumpuk dan memicu resistensi insulin (ADA, 2020). Selain itu, faktor stres berkepanjangan, kurang tidur, dan konsumsi alkohol berlebihan turut memperberat gangguan metabolisme glukosa (WHO, 2023).

Dengan demikian, etiologi diabetes mellitus tipe 2 tidak berasal dari satu sebab tunggal, tetapi merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor genetik, hormonal, dan gaya hidup. Upaya pencegahannya menitikberatkan pada perubahan perilaku pengaturan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan pemantauan berat badan rutin untuk menekan risiko resistensi insulin.

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus



Gambar 2.1 Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 (apt. Sunarti, 2021)

Berbagai faktor berkontribusi terhadap diabetes mellitus tipe 2, terutama resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Penurunan fungsi sel pankreas ini berdampak besar pada kontrol glukosa darah jangka panjang. Pada tahap awal penyakit, pasien umumnya mengalami kenaikan glukosa darah post-prandial akibat resistensi insulin yang meningkat. Gangguan pada organ target utama seperti hati dan otot rangka menjadi ciri patofisiologi utama diabetes mellitus tipe 2 (Nur Rosyidah *et al.*, 2025). Resistensi insulin sendiri adalah kondisi menurunnya efektivitas kerja insulin dalam mendorong penyerapan glukosa oleh jaringan tubuh (WHO, 2023).

2.1.5 Patogenesis Diabetes Mellitus

Patogenesis diabetes mellitus tipe 2 berlangsung sebagai proses kompleks yang melibatkan interaksi faktor genetik dan lingkungan, disertai gangguan fungsi beberapa organ kunci pengatur metabolisme glukosa pankreas, hati, otot rangka, dan jaringan adiposa. Prosesnya berjalan bertahap dimulai dari resistensi insulin, diikuti penurunan sel β pankreas hingga akhirnya memicu hiperglikemia kronis (Nur Rosyidah *et al.*, 2025).

1. Resistensi insulin

Tahap awal patogenesis diabetes mellitus tipe 2, yaitu ketika sel tubuh (terutama di otot rangka, jaringan adiposa, dan hati) tidak lagi merespons insulin secara efektif, sehingga glukosa tetap tertahan dalam sirkulasi darah dan sulit diserap sel.

2. Kompensasi oleh sel beta

Sebagai respons atas resistensi ini, sel β pankreas memacu produksi dan sekresi insulin (hiperinsulinemia kompensatorik), yang pada tahap awal masih dapat menahan kadar glukosa darah agar tetap normal.

3. Disfungsi sel beta

Beban kerja sekresi insulin yang berlangsung terus-menerus sel β lambat laun mengalami kelelahan fungsional,

sehingga jumlah dan kinerjanya menurun serta memicu gangguan sekresi insulin.

4. Peningkatan produksi glukosa hati

Insulin yang tidak lagi mampu menekan produksi glukosa di hati secara efektif menyebabkan organ ini tetap melepaskan glukosa ke aliran darah, meskipun kadar glukosa sudah berada di atas normal.

5. Disregulasi hormon dan inflamasi

Selain gangguan pada insulin, terjadi pula ketidakseimbangan hormon lain seperti kenaikan glukagon yang tidak wajar, disertai aktivasi jalur inflamasi kronis pada jaringan lemak yang turut memperberat resistensi insulin sekaligus mempercepat kerusakan sel beta.

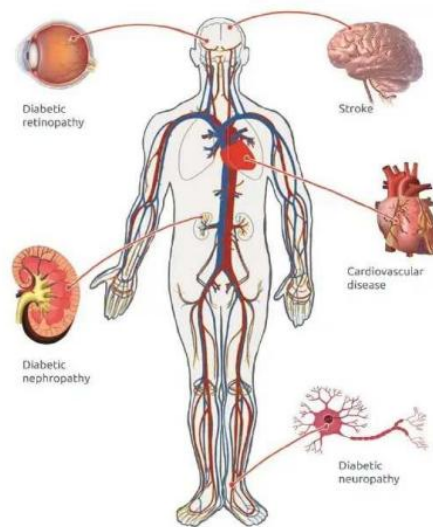
6. *Glukotoxicity* dan *lipotoxicity*

Kadar glukosa dan asam lemak bebas yang tinggi secara berkepanjangan mempercepat kerusakan sel beta dan memperparah progresi penyakit.

Secara umum, diabetes mellitus tipe 2 berkembang akibat menurunnya sensitivitas sekaligus produksi insulin, yang pada akhirnya membuat tubuh gagal menjaga *homestatis* glukosa sehingga terjadi hiperglikemia kronis. Proses ini kerap berlangsung tanpa gejala selama bertahun-tahun sebelum akhirnya terdeteksi.

2.1.6 Komplikasi diabetes mellitus tipe 2

Komplikasi diabetes mellitus tipe 2 dibedakan menjadi dua kelompok besar makrovaskular dan mikrovaskular, yang timbul sebagai akibat kadar glukosa darah yang tidak terkendali dalam jangka waktu panjang.



Gambar 2.2 Komplikasi diabetes mellitus tipe 2 (Kemenkes RI, 2019).

a. Makrovaskular

Komplikasi ini menyerang pembuluh darah besar arteri dan vena yang mengalirkan darah ke organ-organ vital. Penyebab utamanya adalah aterosklerosis, yakni penumpukan plak yang menyempitkan bahkan menyumbat pembuluh darah utama, sehingga berisiko fatal karena menghambat aliran darah ke jantung, otak, dan bagian tubuh lain.

Tiga jenis komplikasi makrovaskular yang umum adalah penyakit arteri koroner (CAD), penyakit serebrovaskular (CVD), dan penyakit arteri perifer (PAD). CAD terjadi akibat penyempitan atau sumbatan pada arteri koroner yang memasok darah ke otot jantung. CVD, termasuk stroke dan TIA (*transient ischemic attack*), muncul akibat sumbatan aliran darah ke otak (iskemik) atau pecahnya pembuluh darah di otak (hemoragik), yang bila tidak segera ditangani dapat menyebabkan kerusakan otak permanen serta gangguan kognitif termasuk hilangnya memori. PAD sendiri disebabkan penyempitan arteri perifer, terutama di tungkai bawah, akibat aterosklerosis, dengan gejala berupa nyeri

atau kram kaki, kulit pucat, kering, atau bersisik, hingga berkurangnya pertumbuhan rambut di area yang terdampak (Jayaprakash, 2024).

b. Mikrovaskular

komplikasi mikrovaskular berkaitan dengan kerusakan pembuluh darah berukuran kecil dalam tubuh, khususnya kapiler. Secara anatomi pembuluh darah manusia terdiri atas arteri, vena, dan kapiler dimana kapiler merupakan pembuluh darah paling kecil dan halus yang berfungsi mengalirkan darah secara langsung ke sel dan jaringan tubuh. Karena strukturnya yang sangat tipis dan rentan kapiler menjadi pembuluh darah yang paling awal terdampak oleh gangguan metabolik seperti hiperglikemia kronik. Akibatnya pembuluh ini mudah mengalami kerusakan akibat proses aterosklerosis. Tiga komplikasi mikrovaskular utama pada diabetes mellitus tipe 2 meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati (Jayaprakash, 2024).

Retinopati diabetik merupakan komplikasi yang menyerang organ penglihatan kapiler yang menyuplai darah ke retina sangat sensitif terhadap kadar glukosa darah yang tinggi. Hiperglikemia dapat menyebabkan penyumbatan kapiler oleh plak sehingga terjadi perubahan struktural pada retina yang secara progresif mengganggu fungsi penglihatan. Pada fase awal, kondisi ini dikenal sebagai retinopati diabetik non-proliferatif (NPDR) yang ditandai dengan melemahnya dinding pembuluh darah kecil di retina dan terbentuknya eksudat. Pada tahap ini penderita sering kali belum menunjukkan gejala yang jelas sehingga pemeriksaan mata secara berkala perlu dilakukan untuk deteksi dini retinopati dapat berkembang menjadi retinopati diabetik proliferatif (PDR) yang ditandai dengan pertumbuhan pembuluh darah baru yang abnormal dan rapuh pada

permukaan retina serta ke dalam badan vitreus pembuluh darah tersebut mudah pecah dan menimbulkan perdarahan serta jaringan parut yang dapat menyebabkan distorsi atau ablasi retina dan berujung pada gangguan penglihatan berat hingga kebutaan apabila tidak ditangani (Jayaprakash, 2024).

Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang sering terjadi pada diabetes mellitus tipe 2 bentuk neuropati yang paling umum adalah polineuropati simetris distal yang terutama mengenai ekstremitas seperti tangan dan tungkai bawah kondisi ini ditandai dengan penurunan sensasi, nyeri, mati rasa, dan kesemutan yang biasanya dimulai dari bagian distal tungkai. Neuropati jenis ini dapat menyebabkan gangguan keseimbangan peningkatan risiko jatuh, trauma pada kaki, infeksi, hingga amputasi pada kasus yang berat selain itu diabetes juga dapat menyebabkan neuropati otonom yang mempengaruhi berbagai sistem tubuh termasuk sistem kardiovaskular saluran pencernaan seperti gastroparesis serta sistem urogenital yang dapat menimbulkan gangguan berkemih dan disfungsi seksual (Jayaprakash, 2024).

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang serius pada diabetes mellitus tipe 2 kondisi ini terjadi akibat paparan hiperglikemia jangka panjang yang merusak pembuluh darah kecil di ginjal terutama glomeruli yang berperan penting dalam filtrasi darah. Kerusakan glomerulus menyebabkan penurunan kemampuan ginjal dalam menyaring sisa metabolisme dan cairan sehingga fungsi ginjal menurun secara progresif dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir pada tahap awal nefropati diabetik sering kali tidak menunjukkan gejala yang jelas namun dapat ditandai

dengan munculnya mikroalbuminuria yaitu peningkatan albumin dalam urin. Seiring progresivitas penyakit proteinuria menjadi lebih nyata dan disertai manifestasi klinis seperti edema pada ekstremitas bawah akibat retensi cairan, hipertensi yang persisten, kelelahan, penurunan nafsu makan, serta gangguan konsentrasi sebagai akibat dari penurunan fungsi ginjal yang berkelanjutan (Jayaprakash, 2024).

2.2 Terapi diabetes mellitus tipe 2

2.2.1 Tujuan Terapi

Terapi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 pada dasarnya diarahkan untuk membawa dan menjaga kadar glukosa darah tetap dalam rentang normal, sehingga risiko komplikasi baik akut maupun kronik dapat ditekan. Di samping itu, terapi juga bertujuan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengendalikan faktor risiko lain seperti dislipidemia, hipertensi, dan obesitas (PERKENI, 2021a). Menurut (ADA, 2023) tujuan terapi diabetes mellitus tipe 2 meliputi:

- 1) Menormalkan kadar glukosa darah dengan target HbA1c < 7%, GDP 80-130 mg/dL, GD2PP < 180 mg/dL
- 2) Mencegah timbulnya komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati, neuropati) maupun makrovaskular (penyakit jantung koroner, stroke).
- 3) Menurunkan mortalitas dan morbiditas akibat komplikasi diabetes.
- 4) Meningkatkan kualitas hidup melalui pengendalian gaya hidup dan pengobatan yang optimal.

(Kemenkes RI, 2021) menegaskan bahwa keberhasilan terapi tidak cukup dinilai dari kontrol glukosa semata, melainkan juga dari sejauh mana pasien dalam manajemen diri, termasuk kepatuhan terhadap diet, aktivitas fisik, serta terapi obat.

2.2.2 Prinsip Pengobatan

Prinsip pengobatan diabetes mellitus tipe 2 mencakup dua pendekatan utama, yaitu non-farmakologis dan farmakologis, yang diterapkan secara bertahap dan bersinergi.

2.2.2.1. Terapi Non-Farmakologis

Pendekatan ini merupakan pilar utama dalam pengendalian diabetes dan harus diterapkan sejak diagnosis awal. Menurut (PERKENI, 2021a; ADA, 2023), intervensi nonfarmakologis meliputi:

a) Edukasi dan Modifikasi Gaya Hidup

Edukasi pasien dan keluarga penting untuk meningkatkan kesadaran terhadap penyakit, komplikasi, serta pentingnya pengendalian diri. Edukasi ini mencakup pemahaman tentang pengaturan pola makan, aktivitas fisik, dan kepatuhan pengobatan (PERKENI, 2021a).

b) Terapi Gizi Medis (Diet Diabetes)

Prinsip diet diabetes mellitus tipe 2 meliputi: membatasi konsumsi karbohidrat sederhana, meningkatkan serat, mengontrol porsi makanan, dan memperhatikan indeks glikemik (PERKENI, 2021a). Rekomendasi umum: 50–60% karbohidrat kompleks, 15–20% protein, dan 20–25% lemak (*American Diabetes Association*, 2023)

c) Aktivitas Fisik Teratur

Olahraga aerobik seperti jalan cepat, berenang, atau bersepeda selama minimal 150 menit/minggu dengan intensitas sedang terbukti mampu memperbaiki sensitivitas insulin sekaligus menurunkan kadar glukosa darah (*American Diabetes Association*, 2023).

d) Manajemen Berat Badan dan Stres

Pengelolaan berat badan menjadi prioritas karena salah satu pemicu utama resistensi insulin. Pengelolaan stres juga tidak kalah penting, karena lonjakan hormon kortisol akibat stres dapat memperburuk kontrol glukosa darah (PERKENI, 2021a)

2.2.2.2. Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan berdampingan dengan peraturan pola makan dan aktivitas fisik. Bentuknya dapat berupa obat oral maupun sediaan suntik (insulin). Jika intervensi non-farmakologis belum mencapai target glikemik dalam tiga bulan, maka terapi farmakologis perlu diberikan. Menurut (PERKENI, 2021; ADA, 2023) menyebutkan bahwa terapi farmakologis bekerja melalui tiga jalur utama: meningkatkan sensitivitas insulin, menekan produksi hati dan mendorong sekresi insulin dari pankreas.

2.2.2.2.1. Biguanid (metformin)

Metformin menjadi obat lini pertama pada pasien diabetes mellitus tipe 2, bekerja utamanya dengan menekan produksi glukosa hati melalui inhibisi glukoneogenesis serta meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer (Kusumawati & Andayani, 2024).

a) Farmakodinamik

metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa maupun setelah makan. Mekanisme kerjanya adalah menghambat produksi glukosa yang berlebihan di hati, terutama dengan menekan proses *gluconeogenesis* selain itu metformin juga berperan meningkatkan sensitivitas dan kerja insulin, memperbaiki pemanfaatan

glukosa di jaringan perifer, serta menurunkan pembentukan asam lemak dan trigliserida disertai peningkatan β -oksidasi asam lemak (Mudaliar & Henry, 2023).

b) Farmakokinetik

Metformin diekskresikan utuh melalui urin tanpa mengalami metabolisme, dengan waktu paruh sekitar 5 jam. Rata-rata klirens ginjal metformin pada populasi adalah 510 ± 120 mL/menit dengan eliminasi utama melalui sekresi tubular aktif di ginjal. Metformin terdistribusi luas ke berbagai jaringan seperti usus, hati, dan ginjal melalui perantara transporter kation organik. Farmakokinetik metformin menunjukkan variabilitas antar individu yang tinggi tercermin dari rentang kadar plasma steady-state terendah yang sangat luas yaitu 54-4133 mg/mL (Mudaliar & Henry, 2023).

c) Efek Samping

Keluhan gastrointestinal seperti mual dan diare adalah efek samping serius berupa defisiensi vitamin B12 dan asidosis laktat dapat terjadi, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat (Sukirawati, 2025).

2.2.2.2.2. Sulfonilurea

Sulfonilurea merupakan obat antidiabetes oral yang digunakan untuk merangsang sel β pancreas untuk meningkatkan pelepasan insulin

a) Farmakodinamik

Mekanismenya diawali dari ikatan obat dengan reseptor sulfonilurea tipe 1 (SUR1), bagian dari saluran kalium sensitif-ATP (K-atp), pada sel beta pankreas. Ikatan ini menutup saluran K-ATP sehingga membran sel beta mengalami depolarisasi. Depolarisasi kemudian membuka saluran kalsium yang bergantung pada tegangan, memicu pelepasan insulin lewat eksositosis vesikel (S. Amin *et al.*, 2025).

b) Farmakokinetik

Sulfonilurea diserap melalui saluran cerna setelah pemberian oral dengan kecepatan dan bioavailabilitas yang berbed antar obat. Kondisi hiperglikemia maupun konsumsi makanan dapat menurunkan penyerapan akibat gangguan motilitas usus oleh karena itu sulfonilurea dianjurkan dikonsumsi 30 menit sebelum makan dengan penyesuaian dosis secara bertahap setiap dua minggu bila target glikemik belum tercapai terapi umumnya dimulai dengan dosis rendah karena peningkatan dosis tinggi jarang memberikan manfaat tambahan terhadap kontrol glukosa darah. Setelah absorpsi sebagian besar sulfonilurea berikatan kuat dengan protein plasma terutama albumin dan memiliki volume distribusi yang relatif kecil meskipun waktu paruh plasmanya terbatas efek farmakologis sulfonilurea dapat berlangsung hingga 24 jam atau lebih dipengaruhi oleh ikatan dengan reseptor dan pembentukan

metabolit aktif serta dapat memanjang pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal selain faktor farmakokinetik, variasi genetik khususnya pada gen pengkode saluran K_{ATP} seperti *KCNJ11* dan *ABCC8* turut memengaruhi respons terapi melalui perubahan sekresi insulin dan sensitivitas terhadap sulfonilurea (Jayaprakash, 2024).

c) Efek Samping

Hipoglikemia adalah efek samping tersering, khususnya pada sulfonilurea dengan durasi kerja panjang seperti klorpropamida dan glibenklamida meski demikian risiko hipoglikemia tetap dapat terjadi pada seluruh golongan sulfonilurea terutama bila digunakan dalam dosis yang terlalu tinggi (Jayaprakash, 2024).

2.2.2.2.3. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione adalah obat antihiperglikemik yang bekerja dengan menurunkan resistensi insulin di jaringan perifer melalui aktivasi PPAR- γ aktivasi ini membantu menjaga homeostasis glukosa, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mencegah gangguan toleransi glukosa.

a) Farmakodinamik

TZD berperan dalam meningkatkan kadar adiponektin menekan *glukoneogenesis* di hati serta memperbaiki pengambilan glukosa yang bergantung insulin pada jaringan otot dan lemak. Adiponektin yang disekresikan oleh jaringan adiposa berkontribusi terhadap

peningkatan sensitivitas insulin dan peningkatan oksidasi asam lemak selama terapi TZD. Mekanisme kerja TZD dimediasi melalui aktivasi reseptor peroksisom proliferasi γ (PPAR- γ) yaitu faktor transkripsi yang berperan dalam pengaturan homeostasis energi. Aktivasi PPAR- γ memengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid penyimpanan asam lemak, serta diferensiasi *adiposity* di jaringan otot, lemak, dan hati. Ikatan TZD dengan PPAR- γ memicu perubahan ekspresi berbagai gen metabolik termasuk yang berperan dalam transport glukosa dan metabolisme lipid. Peningkatan ekspresi adiponectin dan GLUT4 serta antagonisme terhadap efek TNF- α pada *adiposity* berkontribusi pada peningkatan sensitivitas insulin dan pengambilan glukosa di jaringan perifer (Mudaliar & Henry, 2023).

b) Farmakokinetik

Thiazolidinediones yang bekerja sebagai *insulin sensitizer* obat golongan ini diserap dengan baik setelah pemberian oral sehingga bioavailabilitasnya tinggi pada absolut mendekati 90% dan hampir seluruh dosis tersedia dalam sirkulasi sistemik konsentrasi puncak plasma dicapai relatif cepat meskipun metabolitnya memiliki waktu paruh lebih lama dibandingkan senyawa induk setelah masuk sirkulasi TZD sangat terikat pada protein plasma >99 terutama albumin sehingga hanya

fraksi bebas yang aktif secara farmakologis dan mampu berdifusi ke jaringan target obat ini dimetabolisme secara ekstensif di hati melalui enzim sitokrom P450 pioglitazon oleh CYP2C8 dan CYP3A4 sedangkan rosiglitazone oleh CYP2C8 dan CYP2C9 beberapa metabolit pioglitazone masih aktif, sedangkan metabolit rosiglitazon umumnya tidak aktif. Eliminasi TZD terjadi terutama melalui metabolit, pioglitazone diekskresikan lewat empedu dan feses dengan ekskresi renal minimal sedangkan rosiglitazon lebih banyak diekskresikan melalui urin waktu paruh senyawa induk pioglitazone beberapa jam tetapi durasi kerja klinis dapat lebih lama karena metabolit aktif sedangkan rosiglitazone memiliki waktu eliminasi 3-7 jam dengan metabolit yang bertahan lebih lama dalam plasma (Kasina & Baradhi, 2023).

c) Efek samping

Edema dan kenaikan berat badan merupakan efek samping yang sering dilaporkan karena TZD mendorong reabsorpsi natrium dan cairan ginjal serta meningkatkan akumulasi lemak subkutan efek ini juga terkait dengan aktivasi PPAR- γ yang mempengaruhi homeostasis cairan dan metabolisme lipid tubuh (Mudaliar & Henry, 2023).

2.2.2.2.4. DPP-4 Inhibitor

Golongan obat ini bekerja meningkatkan kadar hormon *incretin* yang berperan memacu

sekresi insulin pasca makan sekaligus menekan sekresi glukagon.

a) Farmakodinamik

Enzim dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) tersebar luas di dalam tubuh dan berperan dalam memetabolisme hormon inkretin, terutama *glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), yang keduanya menjaga keseimbangan glukosa darah lewat peningkatan sekresi insulin dan penurunan sekresi glukagon. GLP-1 dihasilkan oleh sel L enteroendokrin di usus halus dan bekerja menurunkan glukosa darah dengan memicu pelepasan insulin, menekan glukagon, serta memperlambat pengosongan lambung meski waktu paruhnya sangat singkat, kurang dari dua menit. GIP disekresikan sel K neuroendokrin di lambung dan usus halus bagian proksimal, dengan waktu paruh sekitar tujuh menit pada orang sehat dan menurun menjadi sekitar lima menit pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Karena kedua hormon ini cepat diinaktivasi oleh enzim DPP-4 setelah dilepaskan pasca makan, penghambatan DPP-4 dapat meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP dalam sirkulasi, yang selanjutnya memacu sekresi insulin sel beta dan menurunkan glukosa darah baik saat puasa maupun setelah makan.

b) Farmakokinetik

DPP-4 inhibitor pada umumnya diberikan secara oral dengan frekuensi satu kali sehari

dan dapat dikonsumsi sebelum maupun sesudah makan secara umum obat-obat dalam golongan ini memiliki bioavailabilitas oral yang baik sebagaimana ditunjukkan pada sitagliptin yang mencapai sekitar 87% pada individu sehat. Penyerapan DPP-4 inhibitor berlangsung relatif cepat dengan waktu mencapai konsentrasi plasma sekitar 1-2 jam setelah pemberian oral dan pemberian bersama makanan tidak memberikan pengaruh yang bermakna secara klinis terhadap absorpsi. Dari aspek distribusi DPP-4 inhibitor menunjukkan distribusi jaringan yang luas tercermin dari volume distribusi yang besar serta tingkat ikatan protein plasma yang tinggi dan bergantung pada konsentrasi. Afinitas yang kuat terhadap enzim DPP-4 di plasma dan jaringan berkontribusi terhadap karakteristik farmakokinetik non linier pada beberapa agen dalam golongan ini termasuk waktu paruh terminal yang relatif panjang serta peningkatan paparan obat yang tidak sepenuhnya proporsional terhadap dosis dalam rentang terapeutik. Metabolisme umumnya bukan jalur utama eliminasi bagi sebagian besar DPP-4 inhibitor namun terdapat pengecualian pada saxagliptin yang dimetabolisme oleh enzim CYP3A4/5 menjadi metabolit aktif sehingga berpotensi mengalami interaksi obat bila diberikan bersamaan dengan inhibitor atau inducer CYP3A4/5 oleh karena itu penyesuaian dosis

saxagliptin dapat diperlukan pada kondisi tertentu sementara itu obat lain dalam golongan ini menunjukkan potensi interaksi obat yang minimal. Sitagliptin misalnya dapat menyebabkan sedikit peningkatan paparan digoksis tetapi tidak sampai memerlukan penyesuaian dosis klinis. Eliminasi DPP-4 inhibitor berlangsung melalui ginjal maupun non-ginjal tergantung pada karakteristik masing-masing obat. Beberapa obat dieliminasi melalui empedu dan feses dalam bentuk tidak berubah dengan ekskresi urin yang relatif kecil. Jalur ekskresi non ginjal ini memberikan keuntungan klinis terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal meski demikian pemantauan fungsi ginjal tetap dianjurkan selama terapi khususnya pada penggunaan sitagliptin dan saxagliptin untuk menjamin keamanan dan efektivitas penggunaan (Ceriello & Inagaki, 2017; Kasina & Baradhi, 2023).

c) Efek samping

Dpp-4 inhibitor memiliki risiko efek samping yang rendah termasuk hipoglikemia serta tidak memengaruhi berat badan namun risiko hipoglikemia dapat meningkat bila digunakan bersama sulfonilurea. Efek samping yang sering dilaporkan meliputi infeksi saluran pernapasan atas, infeksi saluran kemih, dan nyeri sendi. Reaksi alergi berat seperti anafilaksis, angidema dan sindrom *Stevens-Johnson* jarang terjadi tetapi pernah

dilaporkan. Pankreatitis akut juga pernah dikaitkan dengan penggunaan DPP-4 inhibitor meskipun sebab akibatnya belum pasti. Secara kardiovaskular DPP-4 inhibitor tidak meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular (Kasina & Baradhi, 2023).

2.2.2.2.5. Glinid

Obat golongan glinid memiliki mekanisme kerja yang menyerupai sulfonilurea namun berikatan pada lokasi reseptor yang berbeda dengan efek akhir berupa peningkatan sekresi insulin fase pertama.

a) Farmakodinamik

Glinid memacu pelepasan insulin dari sel beta pankreas dengan berikatan pada reseptor saluran kalium bergantung ATP (SUR1), sehingga saluran tersebut menutup dan memicu sekresi insulin. Mekanisme kerja glinid sama dengan golongan sulfonilurea sehingga penggunaan glinid secara bersamaan dengan sulfonilurea tidak dianjurkan karena dapat meningkatkan risiko efek samping. Efek glinid terhadap sekresi insulin bergantung pada kadar glukosa darah dengan respons maksimal pada konsentrasi tertentu pemberian glinid mampu menurunkan kadar glukosa darah post prandial sekitar 5,8 mmol/L serta menurunkan glukosa darah puasa sekitar 3,1-3,4 mmol/L. Glinid diserap dengan cepat dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu kurang dari 60 menit. Awitan kerja yang cepat dan durasi kerja yang pendek

menjadikan glinid efektif dalam mengendalikan peningkatan kadar glukosa darah setelah makan oleh karena itu glinid dianjurkan dikonsumsi sekitar 30 menit sebelum makan. Di dalam sirkulasi sistemik glinid sebagian besar berkaitan dengan penurunan tingkat ikatan sekitar 98% penggunaan glinid juga dikaitkan dengan penurunan kadar albumin terglisesi yang lebih signifikan dibandingkan dengan sulfonilurea glinid dimetabolisme dan diekskresikan terutama melalui hati sehingga penggunaan bersamaan dengan obat lain yang memengaruhi metabolisme hati perlu mendapat perhatian khusus untuk mencegah terjadinya interaksi obat (Milner & Akhondi, 2023).

b) Farmakokinetik

Glinid dimetabolisme dan dieliminasi terutama di hati melalui isoenzim sitokrom P450, khususnya CYP3A4 dan CYP2C8 sehingga memiliki indeks terapeutik yang relatif sempit sehingga kadar obat dalam darah mudah berubah apabila digunakan bersamaan dengan obat lain yang berperan sebagai penginduksi atau penghambat enzim hati kondisi ini dapat mempengaruhi proses inaktivasi dan klirens glinid secara signifikan selain itu glinid diserap dengan cepat setelah pemberian oral dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu kurang dari 60 menit karakteristik farmakokinetik ini menyebabkan

glinid bekerja dengan awitan yang cepat dan durasi kerja yang pendek (Milner & Akhondi, 2023).

c) Efek samping

Efek samping penggunaan glinid sebagai monoterapi adalah hipoglikemia yang lebih tinggi bila dikombinasikan dengan metformin, sementara kombinasi dengan tiazolidindion meningkatkan risiko edema perifer. glinid juga memiliki risiko kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi dari pada metformin tetapi lebih rendah dari pada sulfonilurea. Efek samping lain yaitu infeksi saluran pernapasan atas dan sinusitis (Milner & Akhondi, 2023).

2.2.2.2.6. Inhibitor Transport Natrium-Glukosa 2 (SGLT2)

Golongan ini bekerja menghambat transporter SGLT2 di tubulus proksimal ginjal.

a) Farmakodinamik

Inhibitor SGLT2 bekerja dengan menghambat transporter SGLT2 di tubulus proksimal ginjal sehingga mengurangi reabsorpsi glukosa dan natrium dari filtrat dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin yang menurunkan kadar hemoglobin A1c sekitar 0,5%-1,0% pada pasien diabetes mellitus tipe 2 mekanisme ini juga memberikan manfaat kardiovaskular karena peningkatan pengiriman natrium ke tubulus distal menekan sistem *renin-angiotensi-aldosteron* sementara *natruresis*, *diuresis*, dan *vasodilatasi* mengurangi preload

dan afterload jantung, memperbaiki hemodinamika, fungsi endotel serta mengurangi stres oksidatif selain itu inhibitor SGLT2 memengaruhi biomarker jantung dengan menurunkan *NT-PROBNP* dan *troponin I* serta menggeser metabolisme energi miokardium ke penggunaan β -hidroksibutirat yang lebih efisien dan berpotensi memberikan efek antiritmia (Wu *et al.*, 2025).

b) Farmakokinetik

Inhibitor SGLT2 diserap dengan baik melalui saluran pencernaan dan makanan tidak secara signifikan memengaruhi farmakokinetiknya sehingga dapat dikonsumsi baik bersama makanan maupun sebelum makan meski demikian pemberian sebelum makan disarankan untuk membantu menekan lonjakan glukosa plasma setelah makan akibat penyerapan glukosa usus yang tertunda. Inhibitor SGLT2 memiliki afinitas tinggi terhadap protein plasma dapagliflozin menunjukkan pengikatan sebesar 91%, empagliflozin 86%, ertugliflozin 93%, dan canagliflozin memiliki nilai tertinggi yaitu 99% tingkat pengikatan ini tidak mengalami perubahan signifikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau hati. Volume distribusi obat ini menunjukkan distribusi jaringan yang luas yakni canagliflozin 83,5 L, dapagliflozin 188 L, ertugliflozin 85,5 L, dan empagliflozin 74 L. Metabolisme inhibitor

SGLT2 terutama terjadi melalui jalur glukuronidasi yang dimediasi oleh enzim *uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase* (UGT) dengan kontribusi minimal dari enzim sitokrom P450. UGT9A berperan penting dalam metabolisme ini. Canagliflozin dimetabolisme oleh UGT1A9 dan UGT2B4, ertugliflozin oleh UGT1A9 dan UGT2B, dapagliflozin oleh UGT1A9, sedangkan empagliflozin melalui UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, dan UGT1A9. Setelah difiltrasi oleh glomerulus inhibitor SGLT2 bekerja di membran luminal nefron proksimal untuk menghambat hingga 60% reabsorpsi glukosa yang difiltrasi SGLT2 juga memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang sehingga memungkinkan pemberian sekali sehari (Wu *et al.*, 2025).

c) Efek samping

efek samping yang sering dilaporkan pada pasien yang menjalani terapi dengan inhibitor SGLT2 meliputi terjadinya infeksi jamur pada area genital wanita, infeksi saluran kemih, peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuria), serta gangguan pencernaan ringan seperti mual dan konstipasi (Wu *et al.*, 2025).

2.2.2.2.7. Inhibitor α glukosidase

Golongan ini digunakan dalam tata laksana diabetes mellitus tipe 2, baik sebagai monoterapi maupun bagian dari kombinasi dengan obat

antidiabetes lain untuk membaantu mencapai kontrol glikemik.

a) Famakodinamik

inhibitor alfa-glukosidase bekerja dengan cara menghambat proses penyerapan karbohidrat di usus halus melalui penghambatan kompetitif terhadap enzim-enzim pencernaan yang berperan mengubah karbohidrat kompleks yang tidak dapat langsung diserap menjadi karbohidrat seerhana yang mudah diserap. Enzim yang terlibat dalam proses ini antara lain glukamilase, sukrase, maltase, dan isomaltase. Dengan tertundanya pemecahan dan penyerapan karbohidrat obat golongan ini mampu menurunkan kenaikan kadar glukosa darah setelah akan dengan penuruna rata-rata 3 mmol/L (Akmal *et al.*, 2024).

b) Farmakokinetik

Inhiibitor alfa-gukosidase bekerja terutama secara okal di saluran pencernaan sehingga hanya sedikit obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Bioavabilitas sistemiknya tergolong sangat rendah dengan kurang dari 2% dosis yang diserap dalam bentuk obat aktif sementara sekitar 35% lainnya diserap sebagai metabolit. Setelah pemberian oral inhibitor alfa-glukosiase mengalami metabolisme terutama disaluran cerna melalui aktivitas bakteri usus dan enzim pencernaan sehinnnga sebagian besar obat diubah sebelum memasuki peredaran darah. Obat yang

berhasil diserap kemudian difiltrasi oleh ginjal sedangkan sebagian besar dosis oral yaitu sekitar 51% dieliminasi melalui feses dalam bentuk tidak berubah (Akmal *et al.*, 2024).

c) Efek samping

Gangguan saluran cerna adalah efek samping tersering yang dilaporkan pada penggunaan inhibitor alfa-glukosidase. Efek terjadi akibat fermentasi karbohidrat yang tidak tercerna oleh bakteri usus besar sehingga meningkatkan pembentukan gas kemudian perut kembung juga erupakan keluhan yang paling umum dilaporkan. Sementara efek samping lain seperti diare dan nyeri atau rasa tidak nyaman pada perut juga dapat muncul pada sebagian pasien (Akmal *et al.*, 2024).

Secara keseluruhan, pemilihan jenis obat antidiabetes oral harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, efektivitas penurunan HbA1c, serta profil efek samping masing-masing obat. Pendekatan terapi individual menjadi kunci dalam mencapai kontrol glikemik optimal dan mencegah komplikasi jangka panjang pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (PERKENI, 2021a) dan (ADA, 2023). Sebagaimana dijelaskan pada pedoman (PERKENI, 2021a), berbagai golongan obat antidiabetes oral memiliki mekanisme kerja dan efek klinis yang berbeda. Rangkuman mengenai profil obat-obatan tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2. 3 Daftar obat antidiabetes oral (PERKENI, 2021a)

Golongan	Generik	Nama dagang	Mg/tab	Dosis harian	Lama kerja	Frek/hari	Waktu			
Sulfonilurea	Glibenklamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24	1-2	Sebelum makan			
		Glidani	5							
		Renabetic	5							
		Harmida	2,5-5							
		Daonil	5							
		Gluconic	5							
		Padonil	5							
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1				
	Gliclazide	Diamicron MR	80	40-320	10-20	1-2				
		Diamicron								
		Glucored								
		Linodiab								
		Pedab								
		Glikamel								
		Glukolos								
		Meltika								
		Glicab								
	Gliquidone (30)	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3				
	Glimepiride	Actaryl	1-2-3-4	1-8	24	1				
		Amaryl	1-2-3-4							
		Diaglime	1-2-3-4							
		Gluvas	1-2-3-4							
		Metrix	1-2-3-4							
		Orimaryl	2-3							
		Simryl	2-3							
		Versibet	1-2-3							
		Amadiab	1-2-3-4							
		Anpiride	1-2-3-4							
		Glimetic	2							
		Mapryl	1-2							
		Paride	1-2							
		Relide	2-4							
		Velacom2/velacom 3	2-3							
Glinid	Repaglinide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4	2-4	-			
	Netaglinid	Starlix	60-120	180-360	4	3	-			

Tabel 2. 4 Daftar obat antidiabetes oral (PERKENI, 2021a) (Lanjutan)

Thiazolidinedione	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1	Tidak bergantung jadwal makan
		Gliabetes	30				
		Pravetic	15-30				
		Deculin	15-30				
		Pionix	15-30				
Penghambat alfa-glukosidase	Acarbose	Acrios	50-100	100-300	-	3	Bersama suapan pertama
		Glucose					
		Eclid					
		Glucobay					
Biguanid	Metformin	Adecco	500	500-3000	6-8	1-3	Bersama /sesudah makan
		Nevox	500				
		Glumin	500				
Penghambat DPP-4	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan

Tabel 2.2 menunjukkan profil obat-obat antihiperqlikemia oral yang tersedia di Indonesia berdasarkan (PERKENI, 2021a) Profil ini mencakup nama obat, golongan, mekanisme kerja, serta beberapa informasi penting terkait penggunaan klinisnya. Penyajian data profil obat ini bertujuan untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai pilihan terapi oral yang direkomendasikan dalam penatalaksanaan Diabetes Mellitus di konteks praktik di Indonesia.

Tabel 2.3 Profil Obat Antihiperqlikemia Oral yang Tersedia di Indonesia (PERKENI, 2021a)

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c	Penurunan GDP	Penurunan GD2PP
Biguanid	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0–1,3%	-	-
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitivitas terhadap insulin	Edema	0,5–1,4%	-	-
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	Peningkatan berat badan, hipoglikemia	0,4–1,2%	-	-

Tabel 2.3 Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia (PERKENI, 2021a)
(Lanjutan)

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c	Penurunan GDP	Penurunan GD2PP
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	Peningkatan berat badan, hipoglikemia	0,5–1,0%	-	-
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa di usus	Flatulensi, tinja lembek	0,5–0,8%	-	-
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glucagon	Sebah, muntah	0,5–0,9%	-	-
Penghambat <i>SGLT-2</i>	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal ginjal	Infeksi saluran kemih dan gmenital	0,5-0,9%	-	-

2.2.2.2.8. Insulin

a. Definisi insulin

Insulin adalah hormon peptide utama yang berfungsi menurunkan kadar glukosa darah, disekresikan oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap masuknya nutrisi ke dalam tubuh (Abu-Nejem & Hannon, 2024).

Penggunaan insulin pada diabetes mellitus tipe 2 dapat menimbulkan sejumlah efek samping seperti hipoglikemia, kenaikan berat badan, lipodistrofi, osteoporosis, dan reaksi alergi meski efek-efek ini jarang terjadi. Dalam praktis klinis, potensi efek samping tersebut tetap perlu diantisipasi melalui edukasi pasien dan penyesuaian dosis yang tepat. Pada pasien rawat jalan, dosis insulin basal dapat dinaikkan bertahap sekitar 2-4 unit setiap 3-4 hari apabila arget glukosa darah belum tercapai. Jika GDP sudah sesuai target namun HbA1c masih belum tercapai, focus pengendalian selanjutnya diarahkan pada glukosa prandial (terkait waktu makan), menggunakan insulin kerja cepat (disuntikkan 5-10 menit sebelum makan) atau insulin kerja pendek (30 menit sebelum makan) (Zaim *et al.*, 2021). Insulin diberikan ketika terapi oral tidak lagi mampu mengendalikan kadar glukosa darah secara memadai. Pemberiannya direkomendasikan pada kondisi berikut:

- a) Kadar HbA1c $\geq 7,5\%$ meski sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes oral.
 - b) HbA1c $> 9\%$.
 - c) Penurunan berat badan dengan cepat tanpa sebab jelas.
 - d) Hiperglikemia berat disertai ketosis atau krisis hiperglikemia.
 - e) Kontrol glikemik gagal tercapai meski dengan kombinasi obat oral.
 - f) Kondisi stres berat-infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, atau stroke.
 - g) Diabetes Mellitus gestasional yang tidak terkontrol dengan diet.
 - h) Gangguan fungsi ginjal/hati berat yang membatasi penggunaan obat oral.
 - i) Kontraindikasi atau alergi terhadap obat antidiabetes oral.
 - j) Kondisi klinis yang memerlukan insulin sesuai indikasi dokter.
- b. Jenis-jenis insulin

Pemilihan jenis insulin dalam terapi diabetes mellitus perlu disesuaikan dengan pola sekresi insulin fisiologis tubuh, yang terdiri dari sekresi basal dan respons terhadap asupan makanan. Karena itu tersedia berbagai jenis insulin dengan profil farmakokinetik berbeda terutama pada onset kerja, waktu puncak, dan durasi efek meski mekanisme dasarnya sama, yaitu mendorong masuknya glukosa ke dalam sel lewat aktivasi reseptor insulin. Setiap jenis memiliki profil kerja tersendiri sehingga pemilihannya harus disesuaikan kebutuhan klinis pasien.

a) Farmakodinamik insulin

Insulin berperan utama menyimpan kelebihan energi setelah makan, dengan merangsang pembentukan glikogen, lemak, protein, dan DNA, sekaligus mendukung pertumbuhan dan diferensiasi sel. Ketika glukosa dari makanan dan masuk ke aliran darah, pankreas melepaskan insulin sebagai respons atas kenaikan glukosa tersebut. Insulin diproduksi oleh sel beta pankreas dalam bentuk proinsulin, lalu dipecah menjadi insulin aktif kemudian diproses menjadi insulin aktif dan C-peptida. Insulin aktif tersusun dari rantai A dan rantai B yang

dihubungkan ikatan disulfida, kemudian dilepaskan ke sirkulasi darah. Di dalam tubuh, insulin bekerja dengan berikatan pada reseptor insulin di permukaan sel. Reseptor ini terdiri atas subunit alfa dan beta serta memiliki aktivitas enzim tirosin kinase. Ikatan insulin pada subunit alfa mengaktifkan tirosin kinase di subunit beta, memicu serangkaian fosforilasi protein intraseluler yang menghasilkan berbagai efek metabolik, salah satunya peningkatan jumlah transporter glukosa (GLUT) pada membran sel sehingga glukosa lebih mudah masuk dan dimanfaatkan dalam metabolisme. Insulin juga mendorong perubahan glukosa menjadi glikogen untuk disimpan di hati dan otot, serta pembentukan asetil koenzim A yang digunakan untuk sintesis trigliserida di jaringan lemak; disamping itu, insulin meningkatkan pemanfaatan asam amino untuk sintesis protein (Dave & Preuss, 2023)

b) Efek samping

Penggunaan insulin berpotensi menimbulkan reaksi di lokasi suntikan seperti kemerahan, gatal, bengkak, atau nyeri. Perubahan jaringan lemak di area suntikan (lipodistrofi) juga bisa terjadi, terutama bila rotasi lokasi suntikan tidak dilakukan dengan baik. Dosis yang terlalu tinggi tanpa asupan makanan yang cukup dapat memicu hipoglikemia kondisi berbahaya yang bisa berkembang menjadi kejang, penurunan kesadaran, koma, bahkan kematian bila tidak segera ditangani; risiko ini lebih tinggi pada lansia dengan cadangan fisiologis rendah dan respons kompensasi terbatas. Penggunaan jangka panjang berisiko memicu pembentukan antibodi terhadap insulin yang dapat menurunkan respons terpi, serta mendorong perpindahan kalium ke dalam sel sehingga menurunkan kadar kalium darah (hipokalemia) (Dave & Preuss, 2023).

c) Farmakokinetik

Setiap jenis insulin memiliki profil farmakokinetik berbeda mencakup onset kerja, waktu puncak, dan durasi kerja dalam tubuh. Variasi ini sengaja dirancang untuk menyesuaikan kebutuhan pengendalian glukosa, baik untuk mengontrol kadar gula setelah makan

maupun menjaga kestabilan gula darah sepanjang hari (Dave & Preuss, 2023).

Tabel 2. 5 Farmakokinetik insulin (Dave & Preuss, 2023)

Jenis insulin	Onset	Puncak efek	Durasi
Rapid acting insulin	$\leq$ dari 15 menit	0,5 – 3 jam	3 – 5 jam
Short acting insulin	0,5 -1 jam	2 - 4 jam	4 – 8 jam
Intermediate acting insulin	2 – 4 jam	4 – 10 jam	10 – 18 jsm
Long acting dan ultra long-acting insulin	2 - 6 jam	6 -8 jam	24 – 48 jam
<i>Premixed</i> insulin	0,5 -1 jam	2 – 10 jam	10 -18 jam

Menurut (PERKENI, 2021b), insulin dikelompokkan berdasarkan profil kerjanya menjadi kerja cepat, pendek, menengah, panjang, dan campuran (premix) yang masing-masing memiliki karakteristik farmakokinetik serta indikasi klinis tersendiri. Tabel 2.5 menunjukkan onset, puncak, dan lama kerja tiap jenis insulin sebagai acuan dalam perencanaan terapi.

Tabel 2. 6 Farmakokinetik insulin (PERKENI, 2021b)

Jenis insulin	Awitan (onset)	Puncak efek	Lama kerja	Kemasan
Insulin analog Kerja Cepat (Rapid-acting insulin)				
Insulin Lispo (Humalog®)	5 – 15 menit	1 – 2 jam	4 -6 jam	Pen/ <i>catridge</i> Pen, vial Flexpen
Insulin Aspart (Novorapid®)				
Insulin Glulisin (Apidra®)				
Insulin Faster Aspart (Flasp®)	< 5 menit			
Insulin manusia kerja pendek = insulin regular (Short-acting insulin)				
Humulin® R	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, <i>Penfill</i>
Actrapid®				

Tabel 2. 7 Farmakokinetik insulin (PERKENI, 2021b) (lanjutan)

Insulin manusia kerja menengah = NPH (Intermediete-acting insulin)				
Humulin N®	1,5 – 4 Jam	4 – 10 Jam	8 – 12 Jam	Vial, <i>pen/catridge</i>
Insulatard®				
Insuman Basal®				
Insulin analog kerja Panjang (Long-acting insulin)				
Insulin Glargine (Lantus®)	1 - 3 jam	Hampir tanpa puncak	12 – 24 jam	Pen 3 ml 100 U/mL
Insulin Detemir (Levemir®)				
Novomix 30 (30% aspart, 70% protamin aspart)				
Co-formulation of insulin degludec (Tresiba®)/ insulin aspart (Novorapid®): idegasp “Ryzodeg® 70/30”	9 – 14 Menit	72 – 80 Menit	24 Jam	Ryzodeg mengandung 70% Ideg, 3-% IAsp

c. Dosis insulin diabetes mellitus tipe 2

Dosis insulin pada diabetes mellitus tipe 2 ditentukan secara individual dengan mempertimbangkan kadar glukosa darah, berat badan, pola makan, dan respons pasien terhadap terapi sebelumnya. Inisiasi maupun penyesuaian dosis diarahkan untuk mencapai target glikemik optimal sambil meminimalkan risiko hipoglikemia oleh karena itu, pemantauan kadar gula darah berkala menjadi bagian penting dalam evaluasi dan titrasi dosis insulin.

Tabel 2. 8 Dosis Insulin (PERKENI, 2021b)

Jenis insulin	Dosis strength	Dosis
Human Insulin		
Kerja pendek (<i>short acting</i>)		
Humulin R	- 100 unit/mL (3 mL vial) - 100 unit/mL (10 mL vial)	(0,1-0,2 unit/KgBB/hari)
Jenis insulin	Dosis strength	Dosis
Kerja menengah (<i>Neutral Protamine Hagedorn</i> (NPH))		
Humulin N	100 unit/mL (3 mL)	(0,2 unit/KgBB/hari)
Jenis insulin	Dosis strength	Dosis
Insulin analog		
Kerja cepat (<i>rapid acting</i>)		
Insulin Humalog (Lispro)	100unit/mL (10 mL vial)	- Dosis harian: (0,5-1 unit/KgBB/hari) - Dosis non-obesitas: (0,4-0,6 unit/KgBB/hari) - Dosis obesitas: (0,8-1,2 unit/KgBB/hari)
Insulin Novorapid (Aspart)	3 Ml	0,5-1 unit/KgBB/hari
Insulin Apidra (Glulisine)	- 100 unit/mL(10 mL vial dan 3 mL catridge) - 100 unit/mL(3 mL pen)	0,2-1 unit/KgBB/hari
Kerja panjang (<i>long acting</i>)		
Insulin Sansulin Log-G	100 unit/mL	0,2 unit/KgBB)
Insulin Levemir (Detemir)	- 100 unit/mL (10 mL vial) - 100 unit/mL (3 mL Flextouch)	10 unit/hari

Tabel 2. 9 Dosis Insulin (PERKENI, 2021b) (Lanjutan)

Jenis insulin	Dosis strength	Dosis
Kerja sangat panjang (<i>Ultra long acting</i>)		
Insulin Tresiba (Degludeg)	- 100 unit/mL - 200 unit/mL	Mulai 10 unit
Insulin lantus XR (Glargine U300)	3 mL	(mulia 0,2 unit/Kg)
Jenis insulin	Dosis strength	Dosis
Insulin premix (campuran)		
Humalog Mix 75/25 (75% protamin lispro, 25% lispro)	(75 unit/25 unit)/mL	0,5-1 unit/KgBB
Humalog mix 50/50 (50% protamin lispro, 50% lispro)	(50 unit/50 unit)/mL	0,5-1 unit/KgBB
Novomix 30/70 (30% aspart, 70% protamin aspart)	(30 unit/70 unit)/mL	0,5-1 unit/KgBB
Biosimiler insulin analog		
Kerja panjang (<i>long acting</i>)		
Insulin basaglar (Glargine)	3 ml	(0,2 unit/Kg)

2.3 Kombinasi terapi

Terapi kombinasi diterapkan pada pasien diabetes mellitus tipe 2 apabila target pengendalian glikemik tidak tercapai hanya dengan satu jenis obat antidiabetes. Baik obat oral maupun insulin umumnya dimulai dari dosis rendah, kemudian dititrasi naik bertahap mengiktui respons kadar glukosa darah pasien.

Kombinasi obat antihiperglikemia dapat diberikan secara terpisah atau dalam bentuk *fixed-dose combination*, sediaan yang menggabungkan dua atau lebih obat dengan mekanisme kerja yang berbeda dalam satu formulasi.

Pemilihan kombinasi obat dilakukan berdasarkan kondisi klinis pasien serta target kadar glukosa yang hendak dicapai. Pada beberapa kasus, terutama jika kadar glukosa darah masih tinggi meskipun sudah menggunakan dua obat oral, maka dapat diberikan tambahan terapi insulin sebagai bagian dari terapi kombinasi (PERKENI, 2021).

Pada pasien yang tidak dapat menggunakan obat oral karena alasan klinis atau efek samping tertentu, terapi dapat dimodifikasi menjadi kombinasi tiga jenis obat, termasuk insulin. Dengan harapan tercapai pengendalian glikemik optimal disertai efek samping seminimal mungkin.

Kombinasi obat oral dengan insulin lazimnya diawali dengan pemberian insulin basal-insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang. Insulin kerja menengah biasanya diberikan menjelang tidur, sementara insulin kerja panjang dapat diberikan sekali sehari pada pagi atau malam, sesuai kebutuhan pasien. Tujuannya menjaga kestabilan glukosa darah sepanjang hari dengan dosis insulin relatif kecil, sekitar 0,1–0,2 unit/kgBB dan efektivitasnya dievaluasi lewat pemeriksaan glukosa darah puasa.

Jika target belum tercapai, dosis insulin dinaikkan secara perlahan setiap dua minggu disertai pemantauan ketat terhadap risiko hipoglikemia. Pada pasien yang masih memiliki kadar glukosa darah tinggi meski memakai insulin basal, penambahan insulin prandial (kerja pendek) sebelum makan utama tetap dipertimbangkan.

Bila kombinasi insulin dengan obat oral-khususnya sulfonilurea-meningkatkan risiko hipoglikemia, obat tersebut sebaiknya dihentikan secara bertahap dan hati-hati. Dengan strategi kombinasi yang tepat, pasien diabetes tipe 2 diharapkan dapat mencapai kontrol glikemik optimalmenekan risiko komplikasi, sekaligus meningkatkan kualitas hidup.

2.4 Parameter keberhasilan terapi diabetes mellitus tipe 2

Keberhasilan terapi pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dinilai melalui sejumlah parameter laboratorium yang mencerminkan tingkat pengendalian glikemik, di antaranya kadar HbA1c, gula darah puasa (GDP), dan gula darah

2 jam postprandial (GD2PP) dengan acuan target sesuai pedoman klinis nasional maupun internasional (PERKENI, 2021a; ADA, 2023).

2.4.1 HbA1c (Hemoglobin Terглиkasi)

HbA1c menjadi parameter utama untuk menggambarkan rerata kadar glukosa darah selama tiga bulan terakhir, yang mencerminkan proporsi hemoglobin yang mengalami glikasi akibat paparan glukosa darah secara kronis, semakin tinggi nilainya semakin buruk kontrol glikemik pasien.

Menurut (PERKENI, 2021a) dan (*American Diabetes Association, 2023*), kadar HbA1c optimal bagi kebanyakan pasien diabetes adalah <7%, meski target ini bisa disesuaikan berdasarkan usia, durasi menderita diabetes, ada-tidaknya komplikasi, serta risiko hipoglikemia. Pada lansia atau pasien dengan komorbid berat, target dapat dilonggarkan hingga <8% guna menghindari efek samping terapi yang berlebihan. Pemeriksaan HbA1c dianjurkan setiap 3 bulan pada pasien yang belum mencapai target, dan setiap 6 bulan bagi yang sudah stabil.

2.4.2 GDP (Gula Darah Puasa)

GDP adalah kadar glukosa darah yang diukur setelah pasien berpuasa minimal 8 jam tanpa asupan kalori, digunakan untuk menilai kontrol glikemik basal sekaligus efektivitas obat antihiperglikemia terutama yang bekerja menekan produksi glukosa hati.

Menurut (PERKENI, 2021a), menetapkan target GDP bagi pasien diabetes mellitus tipe 2 pada 80–130 mg/dL. Nilai di atas kisaran ini mengindikasikan kontrol glikemik yang belum optimal dan berpotensi meningkatkan risiko komplikasi kronik seperti nefropati dan retinopati diabetik.

2.4.3 GD2PP (Gula Darah 2 Jam Postprandial)

GD2PP adalah kadar glukosa darah yang diukur dua jam setelah makan utama, mencerminkan kemampuan tubuh mengendalikan lonjakan glukosa pasca makan. Peningkatan signifikan pada parameter

ini kerap menjadi penanda dini gangguan toleransi glukosa, bahkan sebelum GDP ikut meningkat.

(PERKENI, 2021a) dan (*American Diabetes Association*, 2023) menetapkan target GD2PP yang baik adalah <180 mg/dL. Pengendaliannya penting karena karena fluktuasi glukosa setelah makan berkontribusi besar terhadap stres oksidatif dan risiko komplikasi kardiovaskular pada pasien diabetes.

2.4.4 Target Kontrol Glikemik

Target kontrol glikemik menjadi acuan bagi dokter maupun pasien dalam mengevaluasi keberhasilan terapi serta menyesuaikan strategi pengobatan. Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA, 2023) dan (PERKENI, 2021a), target pengendalian glikemik bagi pasien dewasa dengan diabetes mellitus tipe 2 disajikan pada tabel 2.7.

Tabel 2.7 Parameter (ADA, 2023; PERKENI, 2021; PNPk, 2020).

Parameter	Target PERKENI (2021)	Target ADA (2023)	Target PNPk (2020)
HbA1c	$< 7\%$ (umum), $< 6,5\%$ (pasien muda, tanpa komplikasi), $< 8\%$ (pasien lansia/komorbiditas)	$< 7\%$ (umum), dapat disesuaikan individu	5,7-6,4 %
GDP	80 – 130 mg/dL	80 – 130 mg/dL	100-125 mg/dL
GD2PP	< 180 mg/dL	< 180 mg/dL	140-200 mg/dL

Ketiga pedoman ini menegaskan bahwa pendekatan terapi harus individual, mempertimbangkan usia, status kesehatan, risiko hipoglikemia, dan preferensi pasien. Dengan tujuan akhir bukan sekedar menurunkan kadar glukosa darah, melainkan juga mencegah komplikasi jangka panjang serta meningkatkan kualitas hidup pasien secara menyeluruh (ADA, 2023; PERKENI, 2021; PNPk, 2020).

2.5 Profil Penggunaan Obat Antidiabetes mellitus

2.5.1 Pengertian profil penggunaan obat

Profil penggunaan obat antidiabetes merupakan gambaran yang menguraikan pola pemakaian obat pada pasien berpisah terapi yang diterapkan dalam praktik klinis. Berdasarkan berbagai penelitian terkait topik ini, terdapat beberapa parameter yang umum digunakan, yaitu:

a. Usia

Usia adalah rentang waktu hidup seseorang sejak lahir. Faktor usia berkaitan dengan penilaian terhadap suatu produk karena tiap kelompok umur memiliki pola pikir berbeda. Semakin bertambah usia seseorang, penilaiannya terhadap kualitas suatu produk cenderung meningkat, karena individu yang lebih tua umumnya memiliki Tingkat penerimaan lebih baik sehingga ekspektasi atau tuntutan terhadap produk relative lebih rendah (Utami, 2018).

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin pasien merupakan salah satu karakteristik dasar yang berperan penting dan dapat memengaruhi berbagai aspek pelayanan kesehatan (Utami, 2018).

c. komorbiditas

komorbiditas adalah kondisi ketika terdapat satu atau lebih penyakit lain yang menyertai suatu penyakit utama baik yang sudah ada sebelumnya maupun yang belum muncul bersamaan, terkait dengan penyakit “indeks”. Penyakit penyerta berpotensi memperburuk kondisi kesehatan pasien dan menjadi faktor paling berpengaruh terhadap prognosis. (Rozzini, 2019).

2.5.2 Tujuan Profil penggunaan obat antidiabetes mellitus tipe 2

Penyusunan profil penggunaan obat bertujuan memberikan gambaran komprehensif mengenai pola terapi yang berlangsung dilapangan, sehingga dinamika serta kecenderungan penggunaan obat dapat dievaluasi dan dipantau secara berkesinambungan dari waktu ke waktu (Fortuna Surat Bala *et al*, 2023).

Penelitian (Anggriani nd., 2020) juga menyebutkan bahwa tujuan analisis profil obat meliputi :

- a. Mengidentifikasi obat dengan tingkat penggunaan tertinggi pada populasi pasien
- b. Mengevaluasi pola terapi kombinasi yang diresepkan dalam praktik klinis.
- c. Menganalisis karakteristik demografis dan klinis pasien, seperti usia, jenis kelamin, dan kondisi komorbiditas.
- d. Menilai pola preferensi atau kecenderungan persepsian terhadap golongan obat tertentu (misalnya insulin premix, sulfonilurea, metformin, dan lainnya).

2.5.3 Faktor yang Mempengaruhi Pencapaian Terapi

Keberhasilan terapi diabetes mellitus tipe 2 dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berkaitan, mencakup karakteristik pasien, jenis terapi yang diberikan, serta aspek gaya hidup dan edukasi pasien. Pencapaian kontrol glikemik optimal memerlukan pendekatan individual yang mempertimbangkan kondisi klinis, sosial, serta psikologis pasien (PERKENI, 2021a; WHO, 2020).

Faktor-faktor utamanya sebagai berikut:

a. Faktor Pasien

Meliputi usia, jenis kelamin, durasi menderita diabetes, dan ada tidaknya komorbiditas.

- 1) Usia: Pasien lanjut usia umumnya mengalami penurunan sensitivitas terhadap insulin, fungsi ginjal, dan metabolisme obat, sehingga respons terapinya cenderung berkurang (PERKENI, 2021).
- 2) Jenis kelamin: sejumlah penelitian menunjukkan adanya perbedaan sensitivitas insulin dan pola distribusi lemak tubuh antara laki-laki dan perempuan yang dapat memengaruhi pengendalian glikemik (WHO, 2020).
- 3) Durasi diabetes mellitus tipe 2: Semakin lama seseorang menderita diabetes mellitus tipe 2, semakin besar risiko resistensi insulin dan

komplikasi mikrovaskular sehingga target HbA1c optimal semakin sulit dicapai (PERKENI, 2021).

- 4) Komorbiditas: Kondisi seperti hipertensi, dislipidemia, dan penyakit ginjal kronik dapat menghambat efektivitas terapi dan menuntut penyesuaian regimen pengobatan (ADA, 2023).

b. Faktor Terapi

Keberhasilan terapi turut bergantung pada jenis obat, ketepatan dosis, dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan.

- 1) Jenis obat: Pemilihan obat antihiperglikemia harus disesuaikan dengan profil pasien, efektivitas, efek samping, serta ada tidaknya kontraindikasi. Kombinasi obat sering kali diperlukan untuk mencapai target glikemik (PERKENI, 2021).
- 2) Dosis: Dosis obat harus disesuaikan dengan kondisi metabolik dan fungsi organ pasien. Dosis yang terlalu rendah tidak efektif, sedangkan dosis berlebihan berisiko menimbulkan hipoglikemia (WHO, 2020).
- 3) Kepatuhan pasien: Kepatuhan terhadap jadwal konsumsi obat, kontrol rutin, dan pola hidup sehat sangat menentukan hasil terapi. Ketidakepatuhan menjadi salah satu penyebab utama kegagalan terapi diabetes mellitus tipe 2 (PERKENI, 2021).

c. Faktor Gaya Hidup Dan Edukasi Pasien

Gaya hidup dan edukasi merupakan faktor penting dalam manajemen jangka panjang diabetes mellitus.

- 1) Pola makan: Penerapan diet seimbang dengan memperhatikan indeks glikemik makanan membantu mengontrol kadar glukosa darah (PERKENI, 2021).
- 2) Aktivitas fisik: Olahraga teratur meningkatkan sensitivitas insulin sekaligus menurunkan resistensi insulin (WHO, 2020).
- 3) Manajemen stres dan tidur: Stres kronis dan kurang tidur dapat meningkatkan kadar kortisol yang berdampak pada kenaikan glukosa darah (ADA, 2023).

- 4) Edukasi pasien: Edukasi berkelanjutan meningkatkan kesadaran pasien terhadap penyakitnya, pentingnya kepatuhan terapi, serta pencegahan komplikasi jangka panjang (PERKENI, 2021).

