

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Kepatuhan**

Kepatuhan pengobatan didefinisikan sebagai sejauh mana perilaku penggunaan obat seseorang bertepatan dengan nasihan medis atau Kesehatan. Kepatuhan pasien terhadap pengobatan DM masih sangat rendah. Dari sebuah penelitian yang dilakukan kurang dari 50% pasien yang mencapai keberhasilan terapi, Dimana hal ini juga mengindikasikan masih rendah nya kepatuhan pasien DM tipe 2 (Viviandhari & Wulandari, 2017).

#### **2.2 Cara Meningkatkan Kepatuhan**

Untuk meningkatkan kepatuhan penggunaan obat pada pasien diabetes tipe 2, beberapa strategi yang terbukti efektif dapat diterapkan. Berikut adalah beberapa cara yang dapat dilakukan:

##### **1. Edukasi Pasien dan Keluarga**

Pendidikan tentang Penyakit dan Pengobatan: Memberikan informasi yang jelas mengenai diabetes melitus dan pentingnya kepatuhan dalam pengobatan dapat membantu pasien memahami kondisi mereka. Edukasi ini bisa dilakukan melalui ceramah, booklet, atau diskusi kelompok.

Pengawasan oleh Pengawas Minum Obat (PMO): Melibatkan keluarga atau pengawas minum obat untuk membantu pasien dalam mengingat dan mematuhi jadwal minum obat. Penelitian menunjukkan bahwa model edukasi ini efektif dalam menurunkan kadar HbA1c dan meningkatkan skor kepatuhan.

##### **2. Penggunaan Alat Bantu**

Pillbox: Menggunakan kotak obat yang dilengkapi label hari dan piktogram dapat membantu pasien dengan literasi rendah untuk mengingat kapan harus minum obat. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan pillbox yang disertai edukasi meningkatkan kepatuhan.

Poster dan Alat Pengingat: Memasang poster di tempat yang strategis dan memberikan alat pengingat seperti kartu atau aplikasi di ponsel dapat membantu pasien tetap pada jalur pengobatan mereka.

### 3. Sederhanakan Regimen Obat

*Fixed Dose Combination* (FDC): Menggunakan sediaan kombinasi dosis tetap, yang menggabungkan beberapa jenis obat dalam satu sediaan, dapat menyederhanakan regimen pengobatan dan mengurangi beban pasien dalam mengingat banyaknya obat.

Obat dengan Dosis yang Lebih Sederhana: Memilih obat dengan frekuensi pemberian yang lebih sedikit (misalnya, sediaan lepas lambat) juga dapat meningkatkan kepatuhan pasien.

### 4. Dukungan Emosional dan Motivasi

Dukungan dari Tenaga Kesehatan: Farmasis dan tenaga kesehatan lainnya dapat memberikan dukungan emosional serta motivasi kepada pasien untuk tetap patuh dalam pengobatan. Ini termasuk memberikan informasi tambahan dan menjawab pertanyaan pasien tentang pengobatan mereka.

### 5. Monitoring dan Evaluasi

Pemantauan Rutin: Melakukan evaluasi berkala terhadap kepatuhan pasien menggunakan kuesioner seperti MMAS-8 untuk menilai tingkat kepatuhan dan melakukan intervensi jika diperlukan.

## 2.3 Diabetes Melitus

### 2.3.1 Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) adalah beragam kelompok gangguan metabolisme yang semuanya memiliki peningkatan glukosa darah (BG) kronis sebagai ciri penentunya. Peningkatan glukosa darah (BG) kronis adalah karakteristik umum dari sejumlah gangguan metabolisme yang dikenal sebagai diabetes mellitus (DM). Selain hiperglikemia, DM dikaitkan dengan metabolisme yang tidak normal dari lemak dan protein. Komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik (DKA) dan sindrom hiperglikemik hiperosmolar (HHS) dapat muncul jika DM tidak diobati; hiperglikemia kronis dapat merusak pembuluh darah dan saraf, menyebabkan

masalah neuropatik, mikrovaskular, dan makrovaskular. Diabetes mellitus (DM) memengaruhi orang dan sistem perawatan kesehatan di negara berpendapatan rendah, menengah, dan tinggi di seluruh dunia. Menurut Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit, sedikit lebih dari 30 juta orang dewasa di seluruh dunia sekarang hidup dengan DM, dan prevalensinya hampir dua kali lipat selama 30 tahun terakhir (Riaz & Tande, 2021).

Diabetes Tipe 2, yang dulu sering disebut penyakit gula orang dewasa, terjadi karena dua masalah utama di dalam tubuh: sel-sel penghasil insulin (sel beta) tidak berfungsi dengan baik dan tubuh menjadi resisten terhadap insulin. Seiring waktu, sel beta yang rusak semakin banyak. Kebanyakan penderita diabetes tipe 2 memiliki berat badan berlebih atau obesitas, terutama lemak yang menumpuk di perut. Faktor keturunan juga sangat berperan dalam penyakit ini, karena ada banyak gen yang terlibat. Gen-gen ini mempengaruhi cara kerja sel beta, sensitivitas tubuh terhadap insulin, dan kecenderungan seseorang menjadi obesitas. Meskipun begitu, tidak ada satu gen pun yang menyebabkan diabetes tipe 2 secara langsung. Penyakit ini lebih kompleks dan dipengaruhi oleh banyak faktor genetik yang berbeda-beda. Selain itu, gaya hidup seperti pola makan tidak sehat dan kurang olahraga juga memperburuk kondisi. Penderita diabetes tipe 2 seringkali juga mengalami masalah kesehatan lainnya seperti tekanan darah tinggi dan gangguan lemak darah. Kondisi ini membuat risiko komplikasi menjadi lebih besar (Riaz & Tande, 2021).

### **2.3.2 Faktor Resiko Diabetes Melitus**

#### **1. Usia**

Semakin bertambahnya usia kemungkinan terkena diabetes semakin besar

#### **2. Berat Badan**

Kelebihan berat badan adalah pemicu timbulnya berbagai penyakit serius, termasuk DM akut. Orang yang berat badannya berlebih pada umunya mengalami kesulitan untuk bergerak secara bebas. Kurang gerak akibat kelebihan berat badan juga merupakan faktor terjadinya DM.

### 3. Makanan

Pola makan yang salah akan menyebabkan rusaknya sistem metabolisme di dalam tubuh, termasuknya rusaknya kinerja pankreas yang mengubah pasokan gula menjadi insulin. Akibatnya, gula tersebut akan ikut larut di dalam darah yang akan memicu terjadinya DM.

### 4. Kurangnya Aktivitas Fisik

Kurangnya aktivitas fisik dapat memicu resistensi insulin, yaitu kondisi di mana tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar gula darah dan berkontribusi pada perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Bull, 2023)

### 5. Gaya Hidup

Kesibukan dan kerja keras serta tujuan yang berat mengakibatkan timbulnya rasa stres dan tekanan yang tinggi. Selain itu, orang yang sibuk juga tidak sempat berolahraga. Akibatnya, lemak dalam tubuh semakin banyak dan tertimbun sehingga dapat menghambat aliran darah. Pembuluh yang terhimpit oleh lemak dapat memicu resistensi insulin. Inilah yang menyebabkan terjadinya DM. Ketika penyakitnya sudah parah dapat menyebabkan komplikasi yang serius.

## 2.3.3 Epidemiologi

Sekitar 34,2 juta orang di Amerika Serikat, atau 10,5% dari populasi, menderita diabetes melitus (DM). Namun, sementara 23,1 juta orang didiagnosis dengan kondisi ini, 7,2 juta lainnya didiagnosis dengan DM tetapi tidak menyadari bahwa mereka menderita kondisi ini. DM dikarakterisasi oleh gangguan hormonal seperti resistensi insulin, kekurangan insulin total, atau kekurangan insulin relatif, yang semuanya menyebabkan ketidakmampuan untuk menggunakan glukosa untuk menghasilkan energi. Selama puasa, simpanan glikogen hati menyediakan sebagian besar glukosa ke otak. Namun, konversi laktat, alanin, dan gliserol menjadi glukosa juga menyediakan energi bagi otak ketika tidak tersedia pasokan glukosa eksogen. Selama berolahraga, glukoneogenesis hati, yang distimulasi oleh katekolamin epinefrin dan norepinefrin, menyediakan sebagian besar glukosa ke otak.

### **2.3.4 Etiologi**

T1DM adalah penyakit autoimun yang berkembang tiga tahap. Pada tahap ketiga, sel-sel pankreas yang menghasilkan insulin rusak, sehingga pasien mengalami kekurangan insulin. Pada tahap pertama, pasien memiliki dua atau lebih autoantibodi, tetapi mereka tidak menunjukkan gejala DM biasa. Pada tahap kedua, autoimunitas sel muncul dan terjadi disglukemia, yang dikenal sebagai gangguan glukosa puasa (IFG) atau gangguan toleransi glukosa (IGT). Setelah stadium ketiga, gejala DM klasik seperti penglihatan kabur, poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, polifagia, dan kelelahan muncul. Sebagian besar pasien T1DM mengalami penurunan fungsi sel lebih dari 80%. Data baru menunjukkan bahwa sisa massa sel hingga 40% dapat ditemukan pada pasien yang didiagnosis saat remaja, menentang kepercayaan ini. Jumlah ini berbeda-beda tergantung pada derajat insulinitis dan profil seluler individu. Bahwa pasien DMT1 mungkin mengalami remisi sebagian atau bahkan total setelah menerima insulin mendukung gagasan tentang fungsi sel sisa pada saat diagnosis.

### **2.3.5 Patofisiologi**

Glukosa, sumber bahan bakar tubuh, diperlukan untuk respirasi aerobik dan anaerobik.<sup>10</sup> sel mengubah glukosa melalui glikolisis dan siklus asam sitrat, menghasilkan energi sebagai adenosin trifosfat (ATP). Kecuali sistem saraf pusat, yang membutuhkan glukosa untuk fungsi normal, glukosa disuplai oleh tubuh dalam keadaan puasa. Glukosa juga disimpan di otot dan hati sebagai glikogen melalui glikogenolisis, yang selanjutnya mengalami lipolisis untuk menghasilkan asam lemak bebas.

### **2.3.6 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2**

Peningkatan glukosa darah (BG) kronis adalah karakteristik umum dari sejumlah gangguan metabolisme yang dikenal sebagai diabetes mellitus (DM). Selain hiperglikemia, DM dikaitkan dengan metabolisme yang tidak normal dari lemak dan protein. Komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik (DKA) dan sindrom hiperglikemik hiperosmolar (HHS) dapat muncul jika DM tidak diobati; hiperglikemia kronis dapat merusak pembuluh darah dan saraf, menyebabkan

masalah neuropatik, mikrovaskular, dan makrovaskular. Diare (DM) memengaruhi orang dan sistem perawatan kesehatan di negara berpenghasilan rendah, menengah, dan tinggi di seluruh dunia. Menurut Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit, sedikit lebih dari 30 juta orang dewasa di seluruh dunia sekarang hidup dengan DM, dan prevalensinya hampir dua kali lipat selama 30 tahun terakhir.

Secara garis besar fatogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (egregious eleven) yaitu:

1. Kegagalan Sel Beta Pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat antidiabetic yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide*)

2. Difungsi Sel Alfa Pankreas

Sejak tahun 1970, sel alfa pankreas, organ ke-6 yang bertanggung jawab atas hiperglikemia, telah dikenal. Dalam keadaan puasa, kadar glukagon dalam plasma meningkat sebagai hasil dari kerja sel alfa. Dalam keadaan dasar, produksi glukosa hati meningkat secara signifikan karena peningkatan ini dibandingkan dengan orang normal. Amilin, penghambat DPP-4, dan GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) adalah beberapa contoh obat yang menghambat reseptor glukagon.

3. Sel Lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid*/FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses gluconeogenesis, dan dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukonogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidinedion.

4. Otot

Pada pasien DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin multiple di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen,

dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin dan tiazolidinedion.

#### 5. Hepar

Pada pasien DM tipe 2 terjadi resistensi insulin berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan prose gluconeogenesis.

#### 6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hyperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 RA, amilin dan bromokriptin.

#### 7. Kolon/microbiota

Hiperglikemia disebabkan oleh perubahan komposisi mikrobiota kolon. Mikrobiota usus telah dikaitkan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas, sehingga banyak orang yang memiliki berat badan berlebihan akan menderita DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan berfungsi sebagai mediator untuk mengatasi hiperglikemia.

#### 8. Usus Halus

Jika dibandingkan dengan bilar yang diberikan secara intravena, glukosa yang ditelan memicu respon insulin yang jauh lebih besar. Dua hormon, glukagon-like-polipeptida-1 (GLP-1) dan polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa, juga dikenal sebagai gastric inhibitory polypeptide (GIP), bertanggung jawab atas efek yang dikenal sebagai efek incretin ini. Pasien DM tipe 2 mengalami kekurangan GLP-1 dan resistensi terhadap hormon GIP, dan hormon incretin juga ditangani dengan cepat oleh enzim DPP-4, sehingga hanya bertahan beberapa menit. Obat yang bekerja untuk menghentikan enzim DPP-4 Acarbose menghentikan enzim alfa glukosidase dari memecah polisakarida menjadi monosakarida, yang kemudian diserap

oleh usus, meningkatkan glukosa darah setelah makan. Saluran pencernaan juga berperan dalam penyerapan.

#### 9. Ginjal

Salah satu organ yang diketahui bertanggung jawab atas pathogenesis diabetes mellitus tipe 2 adalah ginjal. Sekitar 163 gram glukosa diproduksi oleh ginjal setiap hari. Sembilan puluh persen glukosa terfiltrasi akan diserap kembali oleh *enzim natrium glukosa co-transporter-2* (SGLT-2) pada bagian tubulus proksimal yang bergejolak, dan sepuluh persen sisanya akan diabsorpsi oleh *enzim natrium glukosa co-transporter-1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden. Akibatnya, tidak ada glukosa dalam urin. Ekspresi gen SGLT-2 yang meningkat pada pasien DM menyebabkan peningkatan reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal, yang menyebabkan peningkatan glukosa darah. Obat yang menghambat SGLT-2 menghentikan reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal, yang mengakibatkan pengeluaran glukosa melalui urin. Obatnya termasuk canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin.

#### 10. Lambung

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

#### 11. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/innate) yang berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin. (Soelistijo, 2021).

### 2.3.7 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa



secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glucometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1. Keluhan klasik DM : poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
2. Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulva pada Wanita. (Soelistijo, 2021)

**Tabel 2.1** Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126\text{mg/dL}$ . Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 126\text{mg/dL}$ 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200\text{mg/dL}$ dengan keluhan klasik atau klisik hiperglikemia
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT).

### 2.3.8 Klasifikasi

Klasifikasi Dm dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 2.2** Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut Autoimun idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan efek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes melitus yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan

	Dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, maturity onset diabetes of young [MODY])</li> <li>2. Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis)</li> <li>3. Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)</li> </ol>

### 2.3.9 Tujuan Terapi

Salah satu tujuan utama terapi diabetes mellitus adalah untuk mencegah atau memperlambat perkembangan komplikasi mikro dan makrovaskuler yang berlangsung lama, seperti retinopati, neuropati, penyakit ginjal diabetes, dan ASCVD. Selain itu, tujuan tambahan terapi adalah untuk mengurangi gejala hiperglikemia, mengurangi hipoglikemia dan efek samping lainnya, mengurangi beban terapi, dan mempertahankan kualitas hidup yang baik. Selain mengendalikan komorbiditas dan faktor risiko CV, kontrol glikemik telah terbukti bermanfaat dalam mengurangi komplikasi jangka panjang, tetapi kontrol yang terlalu intensif juga menghasilkan hasil yang buruk. Oleh karena itu, target glikemik harus disesuaikan untuk setiap pasien dan didasarkan pada pertimbangan yang adil atas bukti klinis dan faktor-faktor yang unik untuk setiap pasien.

### 2.3.10 Terapi Farmakologi

#### 1. Insulin

Semua sediaan insulin yang tersedia secara komersial hanya mengandung peptida insulin aktif dan dibuat dengan menggunakan teknologi DNA rekombinan. Insulin yang diproduksi secara endogen dibagi dari peptida proinsulin yang lebih besar di dalam sel menjadi peptida insulin aktif dan peptida C yang tidak aktif. Insulin (NPH, reguler) adalah insulin manusia yang berasal dari DNA rekombinan, sementara insulin analog memiliki substitusi

asam amino dalam molekul insulin yang mengubah awal atau durasi kerja. Untuk manajemen diabetes kronis, sebagian besar produk insulin diberikan secara subkutan. Insulin manusia yang dihirup adalah bubuk kering insulin reguler DNA rekombinan manusia yang dihirup dan diserap melalui jaringan paru. Insulin memiliki kemampuan untuk mencapai berbagai target glukosa dan dapat disesuaikan dosisnya berdasarkan tingkat glikemia, yang merupakan keunggulan utamanya dibandingkan dengan obat antihiperglikemik lainnya. Ada beberapa kelemahan, termasuk risiko hipoglikemia, kebutuhan akan suntikan, penambahan berat badan, dan biaya perawatan.

## 2. Biguanida

Salah satu biguanide yang tersedia secara oral di Amerika Serikat adalah metformin. Obat ini tersedia dalam formulasi *immediate-release* (IR) yang diberikan dua kali sehari atau dalam formulasi *extended-release* (XR) yang diberikan sekali atau dua kali sehari. Dalam kaitannya dengan penurunan glukosa, manfaatnya rumit dan belum sepenuhnya dipahami. Metformin mengaktifkan AMP kinase pada tingkat sel, tetapi telah terbukti menurunkan produksi glukosa hati, tetapi ada lebih banyak bukti tentang mekanisme dalam usus. Selain itu, efeknya mungkin sebagian terkait dengan peningkatan sensitivitas insulin dalam jaringan perifer (otot), yang memungkinkan peningkatan penyerapan glukosa ke dalam sel otot. Meskipun metformin tidak secara langsung memengaruhi sel beta, sensitivitasnya terhadap insulin menurunkan konsentrasi insulin.

## 3. Sulfonilurea

Sulfonilurea adalah obat oral yang biasanya diberikan sekali atau dua kali sehari. Obat ini tersedia dalam bentuk pelepasan segera atau pelepasan yang lebih lama. Obat ini menempel pada reseptor spesifik sulfonilurea (SUR1) pada sel pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin. Saluran  $K^+$  yang bergantung pada adenosin trifosfat ditutup oleh pengikatan, yang menyebabkan pengeluaran kalium yang lebih rendah dan kemudian depolarisasi membran. Peningkatan ikatan  $Ca^{+2}$  intraseluler dengan calmodulin pada granula sekresi insulin menyebabkan translokasi granula sekresi insulin ke permukaan sel dan

eksositososis granula insulin. Peningkatan sekresi insulin dari pankreas melewati vena porta dan kemudian menekan produksi glukosa hati.

#### 4. Thiazolidinediones

Saat ini, dua thiazolidinediones (TZD) yang telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 adalah pioglitazone dan rosiglitazone, yang keduanya merupakan obat oral yang membutuhkan dosis harian. TZD bekerja dengan mengikat reseptor aktivator proliferasi peroksisom- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), sebuah reseptor nuklir yang terutama ditemukan pada sel-sel vaskular dan lemak. Aktivasi PPAR- $\gamma$  mengubah transkrip beberapa gen yang berkontribusi pada metabolisme lipid dan glukosa, serta keseimbangan energi. TZD meningkatkan sensitivitas insulin pada otot, hati, dan otot lemak. TZD mendorong preadiposit untuk berdiferensiasi menjadi sel lemak dewasa di simpanan lemak subkutan. Sel-sel lemak kecil lebih responsif terhadap insulin dan memiliki kapasitas yang lebih besar untuk menyimpan FFA. Hal ini memungkinkan FFA untuk berpindah dari plasma, lemak visceral, dan hati ke lemak subkutan, yang merupakan bahan penyimpanan yang kurang resisten terhadap insulin. Selain itu, produk lemak otot intraseluler, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin, berkurang. TZD juga memengaruhi adipokin (seperti angiotensinogen, faktor nekrosis jaringan- $\alpha$ , interleukin 6, dan PAI-1), yang secara positif dapat berdampak pada sensitivitas insulin, fungsi endotel, dan peradangan. Penting untuk dicatat bahwa obesitas dan diabetes mengurangi adiponektin, tetapi terapi TZD meningkatkan fungsi endotel, sensitivitas insulin, dan memiliki efek antiinflamasi yang kuat.

#### 5. Agonis Reseptor Peptida-1 Mirip Glukagon

Hingga saat ini, tujuh GLP1-RA tersedia di Amerika Serikat. Enam di antaranya diberikan secara subkutan, dengan dosis bervariasi dari dua kali sehari hingga seminggu sekali, dan satu lagi diberikan secara oral sekali sehari. Kelas ini bekerja seperti GLP-1 endogen, yang merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas dengan cara yang bergantung pada glukosa. Selain itu, GLP-1 RA mengurangi kadar glukagon tinggi yang tidak perlu selama

hiperglikemia, yang mengarah ke output glukosa hati yang lebih rendah. Selain itu, zat ini melintasi sawar darah-otak dan memengaruhi lambung secara langsung, memperlambat pengosongan lambung, mengurangi pengeluaran glukosa yang terkait dengan makanan. Glukosa dan berat badan turun sebagai akibat dari tindakan ini. Semua GLP1-RA mengarah ke tingkat farmakologis aktivitas GLP-1 dan tahan terhadap degradasi yang cepat. Selain itu, GLP-1 RAs dapat mempertahankan fungsi sel beta pankreas dan melindungi dari apoptosis yang diinduksi oleh sitokin.

#### 6. Inhibitor Peptidase-4 Dipeptidyl

Salah satu dari empat penghambat DPP-4 yang disetujui oleh FDA, yaitu sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin, yang diberikan secara oral setiap hari, menghambat enzim DPP-4 yang bertanggung jawab atas penguraian GLP-1 dan GIP secara cepat. Akibatnya, GLP-1 dan GIP yang diproduksi secara endogen memiliki waktu paruh yang lebih lama. Pada pasien yang menderita diabetes tipe 2, kadar GLP-1 rendah. Selama minimal dua belas jam, obat ini menghentikan hampir 100% aktivitas enzim DPP-4, yang menghasilkan kadar GLP-1 yang normal. Jika digunakan secara eksklusif, obat ini meningkatkan sekresi insulin yang bergantung pada glukosa dari pankreas dan mengurangi sekresi glukagon postprandial yang tidak tepat. Hasilnya, kadar glukosa turun tanpa meningkatkan hipoglikemia. Obat-obat ini tidak mengubah pengosongan lambung, sehingga tidak menyebabkan mual atau berdampak signifikan pada rasa kenyang. Penghambat DPP-4 tidak memiliki dampak negatif pada berat badan.

#### 7. Inhibitor Kotransporter Natrium-Glukosa-2

FDA telah menyetujui empat penghambat SGLT-2 oral, yaitu canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, dan ertugliflozin, yang diminum setiap hari. Dengan cara yang tidak terpengaruh oleh insulin, penghambat SGLT-2 mengurangi glukosa plasma dengan menghalangi ginjal untuk menyerap kembali glukosa ke dalam aliran darah, yang menyebabkan lebih banyak glukosa yang diekskresikan dalam urin. Dengan menghentikan SGLT-2, ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa berkurang, dan glukosuria

terjadi pada kadar glukosa plasma yang lebih rendah. Dengan demikian, penghambat SGLT-2 dapat menurunkan FPG dan PPG dan efektif bahkan tanpa adanya insulin. Meskipun penghambat SGLT-2 memblokir reabsorpsi 90% dari beban glukosa yang disaring, yang secara teoritis dapat menyebabkan hilangnya glukosa hingga 170 g / hari dalam urin, ekskresi glukosa urin (UGE) tidak melebihi 75 hingga 85 g / hari, karena SGLT-1 mulai mengimbangi dan dapat menyerap kembali hingga 30% hingga 40% dari beban glukosa yang disaring, ketika bekerja pada kapasitas maksimal. Dengan demikian, ketika SGLT-2 dihambat, SGLT-1 secara instan dapat meningkatkan reabsorpsi glukosa dan menumpulkan efek glukosurik dari inhibitor SGLT-2.

#### 8. Inhibitor $\alpha$ -Glucosidase

Saat ini, dua penghambat  $\alpha$ -glukosidase yang disetujui oleh FDA adalah acarbose dan miglitol, yang keduanya diminum sebelum makan. Inhibitor ini menghambat maltase, isomaltase, sukrase, dan glukamilase di usus kecil, yang memperlambat sintesis sukrosa dan karbohidrat kompleks. Tidak ada malabsorpsi nutrisi; sebaliknya, penyerapan diperlambat. Hal ini secara efektif mengurangi peningkatan PPG karena flora usus memecah karbohidrat yang tidak terurai di dalam usus secara vertikal. Hal ini juga menghasilkan CO<sub>2</sub>, metana, dan gas serta asam lemak rantai pendek, yang dapat merangsang pelepasan GLP-1 dari sel L-usus. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase tidak berdampak pada penurunan A1C. Pasien dengan kadar FPG yang relatif normal tetapi tinggi PPG dapat menjadi kandidat untuk terapi. Konsentrasi PPG turun 40 hingga 50 mg/dL (2,2 hingga 2,8 mmol/L) sementara kadar FPG relatif tidak berubah. Karena mekanismenya, efek samping GI seperti perut kembung, sakit perut, dan diare sangat umum dan membatasi penggunaan. Algoritme AACE/ACE melihatnya sebagai solusi alternatif ketika obat lain mungkin tidak direkomendasikan atau ketika pasien mengalami intoleransi karena A1C yang rendah dan tingkat efek samping yang tidak menyenangkan yang tinggi. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase harus diminum tiga kali sehari dengan gigitan pertama setiap kali makan jika ingin mengurangi PPG secara efektif.

## 9. Meglitinides

Meglitinid dan sulfonilurea sama-sama bekerja lebih cepat dan bertahan lebih sedikit. Baik nateglinide dan repaglinide merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas dengan mengikat situs yang berdekatan dengan reseptor sulfonilurea. Sebagai monoterapi, obat ini secara signifikan mengurangi A1C sekitar 0,8% hingga 1% (0,008 hingga 0,01; 9 hingga 11 mmol/mol Hb). Efek samping utamanya adalah hipoglikemia dan penambahan berat badan, seperti halnya sulfonilurea. Obat ini tidak memiliki bukti klinis, jadi peran mereka dalam terapi tidak jelas. Obat ini tidak disarankan dalam algoritma ADA dan dianggap lebih buruk daripada algoritma pengobatan AACE/ACE. Setiap kali makan, minumlah nateglinide atau repaglinide melalui mulut, dimulai dengan dosis rendah dan tingkatkan secara bertahap sampai Anda mendapatkan kontrol glikemik yang baik. Obat-obat ini dapat diberikan kepada pasien dengan gangguan ginjal dan mungkin juga merupakan pilihan yang baik untuk orang yang memiliki jadwal makan yang tidak dapat diprediksi. Mungkin ada penurunan kepatuhan setelah mengonsumsi beberapa dosis setiap hari.

## 10. Penyerap Asam Empedu

Satu-satunya sekuestran asam empedu yang diizinkan untuk digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2 adalah colesavelam, obat oral yang diberikan setiap hari. Obat ini bekerja di dalam usus dengan mengikat asam empedu, sehingga mengurangi jumlah asam empedu yang tersedia untuk diserap kembali. Penurunan A1C tidak memiliki manfaat yang signifikan, dan mekanisme penurunan glukosa tidak jelas. Colesevelam mengurangi glukosa plasma dan LDL-C, tetapi belum terbukti dapat mencegah morbiditas atau mortalitas CV. Namun, pada pasien diabetes tipe 2, colesevelam mengurangi kolesterol LDL-C sebesar 12% hingga 16%, dan obat ini tidak menimbulkan risiko hipoglikemia. Pasien dengan DM tipe 2 yang membutuhkan penurunan A1C yang kecil dan penurunan LDL-C tambahan dapat menjadi kandidat untuk agen ini.

### 11. Agonis Dopamin

Bromocriptine telah lama digunakan sebagai pengobatan untuk penyakit Parkinson dan sejumlah kondisi lainnya. Tapi FDA telah mengizinkan bromocriptine mesylate, bentuk baru agonis dopamin, untuk digunakan dalam pengobatan diabetes melitus (DM) tipe 2. Tidak ada mekanisme yang jelas untuk meningkatkan kontrol glikemik. Mungkin ada penurunan tonus simpatis dan output karena tingkat dopamin hipotalamus yang rendah meningkat, terutama saat bangun tidur. Mungkin sensitivitas insulin hati meningkat dan output glukosa menurun sebagai akibatnya. Penurunan A1C tidak efektif dan peranannya dalam pengobatan DM tipe 2 masih belum diketahui.

### 12. Analog Amilin

Pramlintide adalah analog sintetis dari amylin, yang berbeda dari amylin dengan tiga asam amino. Obat ini diberikan secara subkutan sebelum makan dan digunakan pada pasien yang saat ini diobati dengan insulin. Pramlintide meniru aksi amylin, neurohormon yang disekresikan bersama dari sel  $\beta$  dengan insulin dan mengatur glukosa melalui tiga mekanisme utama; mengurangi sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan rasa kenyang. Dosis pramlintide berbeda untuk pasien dengan DM tipe 1 dan DM tipe 2. Untuk pasien dengan DM tipe 2, dosis dimulai pada 15 mcg sebelum makan dan dapat ditingkatkan menjadi peningkatan 15 mcg hingga mencapai maksimal 60 mcg sebelum makan, jika ditoleransi dan sesuai dengan konsentrasi PPG.

## 2.3.11 Terapi Non Farmakologi

Terapi nonfarmakologis seperti terapi nutrisi medis (MNT), aktivitas fisik, dan pendidikan manajemen diri diabetes (DSME) adalah landasan pengobatan untuk semua pasien diabetes.

### 1. Terapi Nutrisi Medis

MNT adalah metode medis berbasis bukti untuk mengobati diabetes dengan memberi setiap pasien program nutrisi khusus. Tidak ada "diet diabetes" standar dan distribusi makronutrien ideal, jadi rencana makanan



harus disesuaikan dengan setiap orang. Sangat penting bagi pasien untuk memahami bagaimana penggunaan obat, berat badan, kontrol glukosa, dan asupan karbohidrat berkorelasi satu sama lain. Sangat disarankan untuk mengikuti pola makan sehat yang mengandung jumlah kalori dan karbohidrat yang sedang serta lemak jenuh yang rendah (kurang dari 7% dari kalori total). Menurut beberapa penelitian, diet Mediterania yang mengandung banyak lemak tak jenuh tunggal dan poli dapat meningkatkan glukosa darah dan CV.

Penurunan berat badan masih sangat penting bagi banyak pasien diabetes tipe 2. Dengan membatasi konsumsi kalori mereka, seseorang yang kelebihan berat badan atau obesitas harus ditargetkan untuk menurunkan berat badannya setidaknya lima persen. Anda dapat mengurangi jumlah kalori dengan mengurangi porsi dan frekuensi makan makanan, mengurangi jumlah kalori kosong dan lemak padat, meningkatkan makanan yang kaya nutrisi (seperti sayuran tanpa tepung), menggunakan metode memasak dengan kalori rendah, dan memantau jumlah kalori yang Anda konsumsi. Pasien tidak perlu mengikuti diet tertentu untuk mengubah kebiasaan makan mereka menjadi lebih sehat, yang akan menghasilkan penurunan berat badan yang berkelanjutan dari waktu ke waktu.

Dalam pengobatan diabetes, penghitungan karbohidrat sangat penting. Berapa banyak gram dan jenis karbohidrat yang tepat masih diperdebatkan. Fokus utama DM tipe 1 adalah pengaturan fisiologis pemberian insulin. Penghitungan karbohidrat untuk pasien DM tipe 2 berkolaborasi: Orang yang menggunakan dosis insulin tetap waktu makan harus mengonsumsi karbohidrat secara konsisten untuk meningkatkan kontrol glukosa dan mengurangi hipoglikemia. Sebaliknya, orang yang menggunakan rejimen dosis insulin yang fleksibel, misalnya mencocokkan dosis insulin dengan jumlah karbohidrat yang mereka konsumsi, memerlukan penghitung. Sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, biji-bijian, dan produk susu adalah sumber karbohidrat yang mengandung banyak serat. Makanan dan minuman yang mengandung gula harus dihindari. Selain itu, masalah pangan ekonomi dan budaya harus dipertimbangkan. Hentikan snack antara makan malam dan

sebelum tidur, tetapkan tujuan yang realistis, tentukan apa yang diinginkan pasien untuk diubah, dan kemudian amati bagaimana dan apakah perubahan itu terjadi.

## 2. Aktivitas Fisik

Bagi sebagian besar pasien diabetes, olahraga teratur sangat bermanfaat. Latihan aerobik meningkatkan sensitivitas insulin, memoderasi kontrol glikemik bagi sebagian besar orang, mengurangi risiko CV, berkontribusi pada penurunan atau pemeliharaan berat badan, dan meningkatkan kesehatan. Pasien harus memilih aktivitas yang mereka sukai dan kemungkinan besar akan dilakukan secara berkala. Untuk pasien yang sebelumnya tidak banyak bergerak, mulailah berolahraga secara perlahan-lahan. Sebelum memulai program olahraga, tidak jelas apakah pasien tanpa gejala harus diskriminasi untuk ASCVD. Untuk individu yang memiliki bukti penyakit aterosklerotik, beberapa faktor risiko CV, penyakit mikrovaskuler (terutama penyakit ginjal), atau penyakit yang sudah berlangsung lama (lebih dari 10 tahun), skrining merupakan hal yang masuk akal. Membatasi aktivitas sangat dianjurkan untuk pasien dengan hipertensi yang tidak terkontrol, neuropati otonom, kaki yang tidak sensitif, atau retinopati proliferatif. Sasaran untuk aktivitas fisik adalah melakukan olahraga intensitas sedang (50%-70% detak jantung maksimal) selama setidaknya 150 menit setiap minggu. Olahraga harus dilakukan setidaknya tiga hari dalam seminggu, dengan jeda waktu tidak lebih dari dua hari. Selama pasien tidak memiliki retinopati diabetik proliferatif, latihan kekuatan dan ketahanan harus dilakukan setidaknya dua kali seminggu.

## 3. Pendidikan dan Dukungan Manajemen Mandiri Diabetes (DSME/S)

Untuk mencapai kontrol diabetes yang konsisten dalam jangka panjang, pasien harus memiliki pemahaman yang baik mengenai kondisi mereka dan mengambil bagian dalam rencana pengelolaan diri secara rutin. Menurut American Association of Diabetes Educators (AADE), tujuh perilaku perawatan diri yang dapat ditargetkan melalui edukasi dan dukungan manajemen diri diabetes (DSME/S) adalah makan sehat, aktif bergerak, pemantauan, minum obat, dan membuat perubahan dalam pengobatan. Semua

pasien harus memiliki akses ke program DSME/S. Tekankan bahwa kontrol glikemik yang baik dan mengelola faktor risiko ASCVD dapat mencegah atau meminimalkan komplikasi. Teknik wawancara motivasi telah terbukti efektif. Dalam bahasa yang sederhana, ini berarti menggunakan pertanyaan yang luas untuk mendorong pasien menemukan dan mengakui hambatan yang menghalangi mereka mencapai tujuan kesehatan mereka, dan kemudian berupaya mengatasi hambatan tersebut dengan bimbingan dokter.

## **2.4 Kadar Glukosa Darah**

### **2.4.1 Pengertian Kadar Glukosa**

Salah satu karbohidrat penting yang berfungsi sebagai sumber tenaga adalah glukosa. sebagai sumber energi. Dalam hati, karbohidrat yang terdiri dari polisakarida, monosakarida, dan disakarida akan dikonversi menjadi glukosa, yang berfungsi sebagai sumber energi tubuh. Glukosa yang disimpan dalam tubuh terdiri dari glikogen yang disimpan pada plasma darah, juga dikenal sebagai glukosa darah, yang berfungsi sebagai sumber energi untuk metabolisme otak.

Glukosa darah adalah gula dalam darah yang berasal dari karbohidrat yang dimakan dan disimpan di hati dan otot rangka sebagai glikogen. Insulin dan glukagon dari pankreas adalah hormon yang mempengaruhi kadar glukosa. Rekomendasi kadar glukosa darah dalam serum/plasma adalah 70–110 mg/dl; glukosa setelah makan malam (setelah pemberian glukosa) dua jam setelah makan malam tidak melebihi 140 mg/dl/2 jam, dan glukosa darah sewaktu tidak melebihi 110 mg/dl/2 jam.

Peningkatan kadar glukosa darah di atas batas normal dikenal sebagai hiperglikemia. Salah satu gejala diabetes mellitus adalah hiperglikemi. Hipoglikemia pada diabetes dapat dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, yaitu kegagalan atau disfungsi beberapa organ, terutama pada mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Rosares & Boy, 2022)

### **2.4.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Glukosa Darah**

Dalam penderita diabetes melitus tipe 2, ada banyak faktor yang dapat menyebabkan tinggi rendahnya kadar gula darah mereka. Ini termasuk lamanya

menderita diabetes, obesitas, jenis aktivitas fisik, jenis latihan jasmani, frekuensi latihan jasmani, kepatuhan terhadap diet, kepatuhan terhadap obat, dukungan keluarga, dan motivasi. Perawatan dan terapi penderita diabetes tipe 2 dilakukan dengan lebih hati-hati karena banyak faktor yang berkorelasi dengan kadar gula darah mereka. Ini harus dilakukan untuk mencegah dan memperlambat komplikasi diabetes melitus tipe 2 (Rahayu *et al.*, 2018).

### **2.4.3 Pengukuran Kadar Glukosa Darah**

Selama ratusan tahun, pengukuran glukosa darah telah berkembang. Untuk mencapai kontrol glikemik yang memadai dan variabilitas glikemik yang minimal, diperlukan sistem pemantauan glukosa yang ideal, tepat, dan dapat diandalkan.

Ada dua cara untuk memantau glukosa darah: menggunakan pengukur glukosa darah untuk mengukur tingkat glukosa darah saat itu; melakukan tes A1C setidaknya dua kali setahun untuk mengetahui tingkat rata-rata glukosa darah Anda selama dua hingga tiga bulan terakhir; atau menggunakan pengukur glukosa darah elektronik untuk mengukur tingkat glukosa darah. Meter mengukur reaksi antara strip tes dan darah. Reaksi ditunjukkan dalam satuan mg/dL atau mmol/L. Penderita diabetes yang melakukan *Self Monitoring of Blood Glucose* (SMBG) pada umumnya sangat mengandalkan hasil pengukuran mereka. Namun, pembacaan glukosa darah dapat dipalsukan oleh sejumlah variabel, seperti kesalahan aplikasi, kondisi lingkungan yang tidak biasa, nilai hematokrit yang tidak biasa, atau masalah pengobatan. Kesalahan pengobatan, seperti dosis insulin yang salah, dapat disebabkan oleh pembacaan glukosa darah yang salah. Oleh karena itu, baik tim diabetes maupun pasien harus tahu tentang keterbatasan pengujian glukosa darah.