

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah sebuah penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Kondisi ini terjadi karena pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup, terdapat gangguan dalam fungsi insulin, atau bahkan kombinasi dari keduanya. Apabila kadar glukosa darah terus-menerus tinggi, hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ, termasuk pembuluh darah, jantung, saraf, dan mata (*American Diabetes Association*, 2020).

DM telah menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat paling signifikan di seluruh dunia. DM adalah gangguan metabolik yang disebabkan oleh defisiensi insulin, kerusakan sel β pankreas, atau resistensi insulin yang terus berkembang. Kondisi ini dapat memicu berbagai komplikasi, baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Beberapa komplikasi yang umum terkait dengan DM meliputi nefropati, neuropati, retinopati, dan masalah kardiovaskular, di antara lainnya (Padhi *et al.*, 2020). Berdasarkan penyebabnya, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain (PERKENI, 2021).

Diabetes melitus tipe 2, peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh resistensi insulin di hati dan sel otot, serta kegagalan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Untuk menegakkan diagnosis DM, terdapat beberapa kriteria yang harus dipenuhi, antara lain: kadar glukosa darah puasa (setelah berpuasa minimal selama 8 jam) ≥ 126 mg/dL, kadar glukosa darah dua jam setelah pemberian beban (75 gram) ≥ 200 mg/dL, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL, atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode yang terstandarisasi oleh NGSP (*National Glycohaemoglobin Standardization Program*) dan DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*). Selain itu, diagnosis juga perlu didukung oleh gejala klasik

seperti rasa haus yang berlebihan, sering merasa lapar, frekuensi buang air kecil yang meningkat, penurunan berat badan, atau bahkan krisis hiperglikemia (Trujillo, 2020; PERKENI 2021).

2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel β yang bersifat autoimun, yang umumnya mengakibatkan kekurangan insulin yang absolut. Kondisi ini juga mencakup diabetes autoimun laten yang muncul pada masa dewasa (ADA, 2023). DM tipe 1 adalah salah satu penyakit kronis yang hingga kini belum memiliki obat. Namun, pengelolaan metabolik yang baik dan optimal dapat membantu menjaga perkembangan dan pertumbuhan yang normal, serta mencegah munculnya berbagai komplikasi. Pada DM tipe 1, terdapat risiko komplikasi baik jangka pendek maupun jangka panjang. Komplikasi jangka pendek, seperti hipoglikemia dan ketoasidosis diabetikum, sering kali muncul saat pertama kali pasien didiagnosis atau akibat penggunaan insulin yang tidak tepat. Sementara itu, komplikasi jangka panjang umumnya disebabkan oleh perubahan pada pembuluh darah kecil, yang dapat mengarah pada retinopati, nefropati, dan neuropati. Diantara komplikasi ini, retinopati adalah yang paling umum dan lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 1 yang telah menderita penyakit ini selama lebih dari 8 tahun. Komplikasi makrovaskular, di sisi lain, jarang ditemukan pada anak-anak dan remaja yang menderita DM tipe 1 (Adelita *et al.*, 2020).

Tujuan utama terapi DM tipe 1 adalah untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal, mendukung perkembangan dan pertumbuhan yang normal, mencegah komplikasi, serta membantu aspek psikologis anak dan keluarganya. Kontrol metabolik yang baik ditandai dengan usaha untuk menjaga kadar glukosa darah dalam batas normal atau mendekati nilai normal, tanpa menyebabkan hipoglikemia. Untuk mencapai sasaran tersebut, pengelolaan DM tipe 1 terdiri dari lima pilar utama: pemberian insulin,

nutrisi, olahraga, edukasi, dan pemantauan mandiri (Adelita *et al.*, 2020).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 merupakan suatu kondisi yang ditandai oleh hilangnya progresif sekresi insulin yang cukup dari sel β , sering kali disertai dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik. Sebelumnya, DM tipe 2 dikenal sebagai "diabetes yang tidak bergantung pada insulin" atau "diabetes onset dewasa," dan menyumbang sekitar 90-95% dari seluruh kasus diabetes. Jenis diabetes ini meliputi individu yang mengalami defisiensi insulin relatif serta mengalami resistensi insulin di jaringan perifer. Pada awalnya, dan sering kali sepanjang hidupnya, banyak penderita DM tipe 2 ini tidak memerlukan pengobatan insulin untuk bertahan hidup (*American Diabetes Association*, 2023).

Terdapat berbagai faktor yang dapat menyebabkan DM tipe 2. Meskipun penyebab spesifiknya belum sepenuhnya dipahami, tidak terjadi penghancuran sel β secara autoimun, dan pasien biasanya tidak memiliki penyebab diabetes lain yang dapat diidentifikasi. Sebagian besar, tetapi tidak semuanya, penderita DM tipe 2 mengalami kelebihan berat badan atau obesitas, yang pada gilirannya mengarah pada beberapa tingkat resistensi insulin. Bahkan individu yang tidak memiliki kelebihan berat badan menurut kriteria tradisional mungkin memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terutama di area perut. *Diabetic ketoacidosis* (DKA) jarang terjadi secara spontan pada DM tipe 2. Ketika DKA muncul, sering kali berkaitan dengan stres yang disebabkan oleh kondisi medis lain, seperti infeksi atau serangan jantung, atau penggunaan obat-obatan tertentu, termasuk kortikosteroid, antipsikotik atipikal, dan penghambat natrium-glukosa kotransporter 2 (*American Diabetes Association*, 2023).

DM tipe 2 sering kali tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) terjadi secara bertahap. Pada tahap awal, gejalanya bahkan bisa sangat ringan sehingga pasien tidak menyadari adanya tanda-tanda klasik diabetes, seperti dehidrasi atau penurunan berat badan yang tidak disengaja. Meskipun demikian, individu yang mengidap diabetes tanpa diagnosis tetap berada pada risiko tinggi mengalami komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (*American Diabetes Association, 2023*).

Orang dengan DM tipe 2 seringkali menunjukkan kadar insulin yang tampak normal atau bahkan meningkat, namun mereka tetap mengalami kesulitan dalam menormalkan kadar glukosa darah. Hal ini mencerminkan adanya cacat relatif dalam sekresi insulin yang seharusnya dirangsang oleh glukosa. Akibatnya, sekresi insulin pada individu ini tidak cukup untuk mengatasi resistensi insulin yang ada. Meskipun resistensi insulin dapat membaik dengan penurunan berat badan, peningkatan aktivitas fisik, dan/atau pengobatan farmakologis untuk hiperglikemia, kondisi tersebut jarang kembali ke tingkat normal (*American Diabetes Association, 2023*).

Pengelolaan DM tipe 2 yang efektif seharusnya mengikuti pendekatan pengobatan yang rasional, guna menghindari efek samping yang tidak diinginkan. Secara umum, pengelolaan DM tipe 2 dimulai dengan pengaturan pola makan yang sehat, disertai dengan cukup aktivitas fisik selama 2 hingga 4 minggu. Jika setelah periode tersebut kadar glukosa darah masih belum terkontrol, langkah selanjutnya adalah melakukan intervensi farmakologi dengan obat antidiabetes yang sesuai (PERKENI, 2019).

3. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes Melitus Gestasional (DMG) yaitu diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes (*American Diabetes Association, 2023*). DMG adalah komplikasi yang umum terjadi selama kehamilan, ditandai dengan

peningkatan kadar glukosa darah yang muncul setelah usia kehamilan 20 minggu. Kondisi ini disebabkan oleh peningkatan hormon plasenta, yang berlawanan dengan efek insulin, sehingga memicu resistensi insulin. Wanita yang memiliki kemampuan sekresi insulin yang baik dapat mengatasi resistensi ini dengan memproduksi lebih banyak insulin, yang membantu menjaga kadar glukosa darah tetap dalam batas normal. Namun, bagi wanita yang memiliki cadangan pankreas yang tidak memadai, produksi insulin yang tidak mencukupi akan mengakibatkan intoleransi glukosa (Adli, 2021).

4. Diabetes Tipe Lain

Berbagai jenis diabetes dapat muncul akibat faktor-faktor lain, seperti sindrom diabetes monogenik termasuk diabetes neonatal dan diabetes yang muncul pada usia muda. Selain itu, penyakit pada pankreas eksokrin, seperti *cystic fibrosis* dan pankreatitis, juga dapat menyebabkan kondisi ini. Di samping itu, diabetes dapat dipicu oleh penggunaan obat-obatan atau zat kimia, misalnya glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah proses transplantasi organ (*American Diabetes Association*, 2023).

2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

DM tipe 2 adalah penyakit yang ditandai dengan resistensi insulin dan kurangnya sekresi insulin, dengan sekresi insulin yang semakin. Dalam patofisiologi DM tipe 2, terdapat kegagalan pada sel β pankreas. Hal ini menyebabkan glukosa tidak dapat dimetabolisme dengan baik, sehingga timbul resistensi insulin yang memperbesar produksi glukosa di hati, bahkan dalam keadaan normal (Cersosimo *et al.*, 2014; Agustira *et al.*, 2019). Resistensi insulin sering kali dipicu oleh faktor-faktor seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan proses penuaan. Pada penderita DM tipe 2, produksi glukosa di hati bisa meningkat melebihi kadar normal, meskipun tidak ada kerusakan autoimun pada sel-sel β Langerhans (Kahn, 2018).

2.4 Gejala Klinis Diabetes Melitus

Gejala klinis DM yang ditunjukkan yaitu meliputi banyak makan (polifagia), banyak minum (polidipsia), banyak buang air kecil (poliuria), dan penurunan berat badan.

1. Polifagia (Banyak Makan)

Polifagia, atau peningkatan rasa lapar, terjadi akibat berkurangnya asupan gula ke dalam sel-sel tubuh, yang mengakibatkan produksi energi yang tidak mencukupi. Sebagai respons, tubuh berusaha untuk meningkatkan asupan makanan, sehingga penderita merasa lapar secara terus-menerus. Setelah makanan dimetabolisasi menjadi glukosa dalam darah, tidak semua kalori dapat dimanfaatkan dengan optimal, yang membuat rasa lapar terus muncul.

2. Polidipsia (Banyak Minum)

Selain itu, penderita sering kali mengalami peningkatan rasa haus. Ini disebabkan oleh keluarnya cairan yang banyak melalui urine, yang dapat menyebabkan dehidrasi intrasel. Akibatnya, tubuh merangsang pengeluaran *Anti Diuretik Hormone* (ADH) untuk mencoba mengatur keseimbangan cairan.

3. Poliuria (Banyak Buang Air Kecil)

Gejala lain yang sering muncul adalah poliuria, yang merupakan frekuensi urin yang tinggi. Ini terjadi ketika kadar gula darah melebihi ambang ginjal (lebih dari 180 mg/dl), sehingga gula mulai terbuang bersama urine. Untuk memastikan urine yang mengandung gula tidak terlalu pekat, tubuh akan menarik lebih banyak air ke dalam urine, sehingga volume urine yang dihasilkan meningkat.

4. Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan juga dapat terjadi dalam waktu singkat. Hal ini disebabkan oleh kehilangan sejumlah besar kalori melalui urine. Selain itu, karena glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel, sel-sel tersebut kekurangan bahan bakar yang diperlukan untuk menghasilkan energi.

2.5 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditentukan melalui pemantauan kadar gula darah dan hemoglobin terglikasi (HbA1c). Untuk kontrol glukosa darah yang dianjurkan, disarankan untuk menggunakan pemantauan glukosa darah dengan enzim plasma intravena. Hasil pengobatan dapat dipantau menggunakan glukometer. Penting untuk dicatat bahwa diagnosis diabetes tidak dapat ditegakkan hanya berdasarkan adanya glukosuria. Ada empat metode pemeriksaan yang dapat digunakan untuk mendiagnosis DM, yaitu: tes glukosa darah puasa, tes glukosa plasma, tes toleransi glukosa oral setelah konsumsi 75 gram glukosa selama dua jam, serta tes kadar HbA1c (PERKENI, 2021).

Tabel 1. Diagnosis Diabetes Melitus (PERKENI, 2021)

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT). (B)

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT).

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) memiliki hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral) glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) memiliki hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL

3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%.

1.	• Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan (dengan karbohidrat yang cukup) dan melakukan kegiatan jasmani seperti kebiasaan sehari - hari
2.	• Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa glukosa tetap diperbolehkan
3.	• Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
4.	• Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 g/kgBB (anak - anak), dilarutkan dalam air 250 ml dan diminum dalam waktu 5 menit
5.	• Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai
6.	• Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa
7.	• Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok

Gambar 1. Cara Pelaksanaan TTGO (PERKENI, 2021)

Pemeriksaan skrining dilakukan untuk memastikan diagnosis Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 dan prediabetes pada individu yang berada dalam kelompok risiko tinggi, namun tidak menunjukkan gejala klasik DM. Kelompok yang dimaksud meliputi:

1. Individu dengan berat badan berlebih (Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) yang disertai dengan satu atau lebih faktor risiko berikut:
 - a. Kurangnya aktivitas fisik
 - b. Memiliki keluarga derajat pertama yang menderita DM (riwayat keturunan diabetes)
 - c. Tergolong dalam kelompok ras/etnis tertentu
 - d. Wanita yang pernah melahirkan bayi dengan berat badan lahir lebih dari 4 kg atau memiliki riwayat Diabetes Melitus gestasional
 - e. Hipertensi ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ atau sedang menjalani pengobatan hipertensi)
 - f. Kadar HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ dan/atau kadar trigliserida $> 350 \text{ mg/dL}$
 - g. Wanita yang menderita sindrom ovarium polikistik
 - h. Riwayat prediabetes
 - i. Obesitas berat disertai dengan akantosis nigrikans
 - j. Riwayat penyakit kardiovaskular

2. Usia >45 tahun tanpa faktor risiko diatas. Kelompok risiko tinggi dengan hasil pemeriksaan glukosa plasma normal sebaiknya diulang setiap 3 tahun, kecuali pada kelompok prediabetes pemeriksaan diulang tiap 1 tahun.

2.6 Penyebab Diabetes Melitus

Setiap orang bisa terjangkit penyakit diabetes karena tidak satu pun yang bisa terbebas dari faktor-faktor penyebabnya. Berikut faktor risiko penyebab terjadinya diabetes (Syamsiyah, 2017) :

1. Faktor Keturunan

Selain pola makan, faktor yang berperan besar dalam prevalensi diabetes melitus tipe 2 adalah faktor keturunan atau genetika. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu yang memiliki riwayat keluarga dengan diabetes melitus lebih berisiko mengidap penyakit ini dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga DM. Faktor genetik dapat berperan dalam interaksi gen yang meningkatkan kerentanan terhadap penyakit dan dapat digunakan sebagai penanda prognostik serta untuk menyesuaikan strategi pengobatan bagi penderita DM (Saxena *et al.*, 2020).

Sekitar 50% pasien diabetes melitus memiliki orang tua yang juga menderita diabetes, dan lebih dari sepertiga pasien DM memiliki saudara yang juga mengidap penyakit ini. Diabetes melitus tipe 2 lebih erat kaitannya dengan faktor riwayat keluarga atau keturunan dibandingkan dengan DM tipe 1. Pada DM tipe 1, kemungkinan seseorang mengidap penyakit ini hanya 3-5% jika orang tua atau saudaranya menderita DM. Namun, jika penderita DM memiliki saudara kembar identik (monozigot), kemungkinan saudaranya mengidap DM tipe 1 adalah 35- 40% (Tandra, 2017).

2. Usia Yang Sudah Mencapai 40 Tahun

Di usia 40 tahun, seseorang mulai memasuki fase yang rentan terhadap berbagai penyakit degeneratif. Pada tahap ini, produksi insulin dalam tubuh mulai menurun, sementara aktivitas sel-sel otot juga menunjukkan penurunan. Kondisi ini berkontribusi pada peningkatan kadar lemak dalam otot, sehingga

glukosa menjadi lebih sulit dimanfaatkan sebagai energi untuk beraktivitas (Syamsiyah, 2017).

3. Jenis Kelamin

Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka populasi penderita diabetes lebih banyak terjadi pada wanita (BKPK, 2023). Beberapa faktor penyebabnya mencakup dampak diabetes yang mungkin dialami selama kehamilan, harapan hidup wanita yang cenderung lebih tinggi, serta prevalensi obesitas dan hipertensi yang lebih besar di kalangan wanita dibandingkan pria (Syamsiyah, 2017).

4. Pola Makan Yang Tidak Tepat

Menurut Syamsiyah, terdapat dua kesalahan utama yang sering kali menyebabkan seseorang mengidap diabetes. Pertama, kebiasaan makan dalam porsi besar dan sering mengonsumsi camilan yang dapat menyebabkan penumpukan lemak. Kedua, seringkali mengabaikan waktu makan yang teratur. Pola makan yang sehat seharusnya mengikuti tiga prinsip dasar, yaitu jumlah makanan, jenis makanan, dan jam makan. Konsumsi berlebihan, terutama dari karbohidrat dan lemak, dapat memicu peningkatan kadar glukosa darah (Syamsiyah, 2017).

5. Penyakit Degeneratif Lainnya

Penyebab diabetes lainnya mencakup gangguan sekresi atau fungsi insulin, masalah metabolik yang mengganggu sekresi insulin, serta kelainan pada mitokondria. Berbagai kondisi ini dapat mengganggu toleransi terhadap glukosa. Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya DM tipe 2 meliputi usia, tingkat aktivitas fisik, paparan asap rokok, indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah, stres, pola hidup, riwayat keluarga, tingkat kolesterol HDL, trigliserida, diabetes gestasional, serta kondisi abnormal lainnya terkait glukosa. Mereka yang memiliki tubuh dengan obesitas berisiko hingga 7,14 kali lebih besar untuk mengalami DM tipe 2 (Tinungki dan Hinonaung, 2023).

2.7 Terapi Farmakologi Diabetes Melitus

2.7.1 Obat Antihiperglikemia Suntik

1. Insulin

Insulin adalah obat yang paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Ketika digunakan dalam dosis yang tepat, insulin dapat menurunkan kadar HbA1c hingga mencapai target terapeutik yang diinginkan. Insulin, yang diproduksi oleh pankreas, merupakan hormon yang berperan penting dalam metabolisme glukosa dari makanan yang dikonsumsi. Glukosa yang berasal dari karbohidrat yang diubah dalam darah akan disalurkan ke dalam aliran darah dan sel-sel tubuh sebagai sumber energi yang dibutuhkan. Insulin memfasilitasi metabolisme glukosa dalam sel-sel tubuh (Simamora, 2021). Selain pada penderita diabetes melitus tipe 1 yang mengalami gangguan produksi insulin, penderita diabetes tipe 2 juga sering memerlukan insulin, terutama ketika kadar gula darah mereka sulit dikendalikan dengan obat antidiabetes oral, terutama dalam kondisi tertentu yang mengakibatkan penurunan sensitivitas sel terhadap insulin (*American Diabetes Association*, 2017).

Keunggulan utama insulin dibandingkan dengan agen antihiperglikemik lain adalah kemampuannya untuk mencapai berbagai target glukosa, serta penyesuaian dosis yang dapat dilakukan berdasarkan kadar glikemik pasien. Namun, penggunaan insulin juga memiliki beberapa kelemahan, antara lain risiko hipoglikemia, keharusan untuk melakukan suntikan, potensi penambahan berat badan, serta beban pengobatan yang mungkin ditimbulkan (Dipiro *et al.*, 2020). Terdapat jenis insulin berdasarkan cara kerjanya, terbagi menjadi 6 Jenis :

a. Insulin Kerja Cepat (*Rapid Acting Insulin*)

Terdapat dua jenis analog insulin dengan kerja cepat, yaitu insulin Lispro (Humalog) dan insulin Aspart (Insulin Aspart tipe 2). Kedua jenis insulin ini memiliki keunggulan dalam daya absorpsinya di tempat suntikan, yang lebih cepat dibandingkan dengan regular insulin; mencapai 90% dalam waktu sekitar 100 menit, sedangkan regular insulin memerlukan waktu 150 menit untuk mencapai angka yang sama. Insulin kerja cepat tidak hanya bertindak lebih cepat, tetapi juga mencapai puncak konsentrasi yang lebih tinggi dan lebih awal, meskipun durasi kerjanya lebih singkat. Insulin jenis ini sangat efektif dalam menurunkan kadar gula darah. Insulin Lispro dan Aspart dapat diberikan 5-15 menit sebelum makan namun, jika disuntikkan terlalu jauh sebelum makan atau 20-30 menit sebelum makan dapat menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia. Oleh karena itu, suntikan insulin ini sebaiknya dilakukan tepat sebelum makan. (Mukrimaa *et al.*, 2019).

b. Insulin Kerja Pendek (*Short Acting Insulin*)

Potensi dan efek hipoglikemia dari insulin kerja pendek (regular insulin) hampir sebanding dengan insulin kerja ultra pendek. Selain dapat diberikan secara subkutan, insulin regular juga bisa disuntikkan secara intravena, menjadi pilihan utama dalam situasi darurat, seperti ketoasidosis, pada pasien baru, atau dalam konteks tindakan bedah. Untuk kasus Diabetes Melitus pada balita, penggunaan insulin jenis ini lebih dianjurkan guna menghindari risiko hipoglikemia. Insulin kerja pendek ini bekerja cepat dan efeknya juga cepat berakhir, biasanya mulai beraksi dalam 30 menit hingga 60 menit setelah suntikan, dengan puncak efeknya terjadi dalam 2 hingga 4 jam. Terdapat 2 jenis insulin kerja pendek yaitu humulin R dan Actrapid (Sutadarma, 2022).

c. Insulin Kerja Menengah (*Intermediate-Acting Insulin*)

Insulin kerja menengah memiliki laju kerja yang lebih lambat namun dengan masa kerja yang lebih panjang, meskipun tidak melebihi 24 jam. Insulin ini dapat memberikan efek puncak antara 4 hingga 10 jam setelah

disuntikkan. Jenis insulin ini ideal digunakan dua kali sehari, terutama bagi anak-anak yang sudah memiliki pola hidup yang lebih teratur, untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Sebagian besar anak dengan Diabetes Melitus tipe- 1 cenderung menggunakan insulin kerja menengah. Untuk jenis insulin kerja menengah yaitu Humulin N, Insulatard dan Insuman Basal (Holt *et al.*, 2021).

d. Insulin Kerja Panjang (*Long-Acting Insulin*)

Mengingat lama kerja yang cukup panjang, insulin ini umumnya dapat diberikan satu kali sehari. Namun, perlu diingat bahwa insulin ini membutuhkan beberapa jam sebelum mulai menunjukkan efek. Pemakaian insulin kerja panjang juga dapat menurunkan kadar HbA1c serta terjadinya hipoglikemia. Terdapat 2 jenis insulin kerja panjang yaitu insulin Glargine dan insulin Detemir dapat diberikan 1-3 jam dengan waktu lama kerja 12- 24 jam (Medical News Today, 2023).

e. Insulin Kerja Ultra Panjang (*Ultra Long-Acting*)

Terdapat dua jenis analog insulin dengan kerja ultra panjang yaitu, insulin Degludec (Tresiba) dan Glargine (Lantus XR) merupakan jenis insulin dengan durasi kerja yang sangat panjang mencapai hingga 24 jam. Setelah disuntikkan, insulin ini mulai bekerja dalam waktu 30 menit hingga 1-3 jam (Nurul Afifah, 2023).

f. Insulin Campuran Tetap (*Premixed Insulin*)

Insulin campuran tetap adalah jenis insulin yang mengandung kombinasi insulin kerja pendek dan menengah, kerja cepat dengan menengah dirancang untuk memberikan kontrol glukosa darah yang stabil pada pasien diabetes melitus tipe 2. Memiliki waktu lama kerja 4-6 jam, terdapat beberapa contoh insulin jenis ini yaitu 75/25 Humalogmix (75 % protamin lispro, 25% lispro), 70/30 Novomix (70 % protamine aspart, 30% aspart) dan 50/50 Humalogmix (50 % protamin lispro, 50 % lispro) (PERKENI, 2021).

2.7.2 Obat Antihiperglikemia Oral

1. Golongan Biguanida

Metformin adalah obat pilihan pertama pada sebagian besar pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Obat ini bekerja dengan cara utama mengurangi produksi glukosa oleh hati (glukoneogenesis) dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Dosis metformin harus disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (dengan laju filtrasi glomerulus [LFG] 30-60 mL/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada kondisi tertentu, seperti pada pasien dengan LFG <30 mL/menit/1,73 m², gangguan fungsi hati, atau pasien yang memiliki kecenderungan hipoksemia (misalnya, pada penyakit serebrovaskular, sepsis, dan gagal jantung). Efek samping yang mungkin timbul meliputi gangguan saluran pencernaan, seperti gejala dispepsia (PERKENI, 2021).

Metformin juga merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan berlebih, terutama ketika diet ketat gagal dalam mengendalikan diabetes, namun dapat digunakan pada pasien dengan berat badan normal jika diperlukan. Obat ini juga digunakan pada pasien dengan diabetes yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi sulfonilurea. Efek utama metformin adalah mengurangi glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa pada jaringan. Karena efeknya hanya bekerja jika ada insulin endogen, metformin hanya efektif bila fungsi sel islet pankreas masih ada sebagian. Jika kombinasi diet ketat dan terapi metformin gagal, pilihan pengobatan lainnya dapat dipertimbangkan (Simatupang, 2019).

- a. Kombinasi dengan akarbosa yang mungkin mempunyai manfaat, tapi flatulensi dapat menjadi masalah.
- b. Kombinasi dengan insulin tapi peningkatan berat badan dan hipoglikemia dapat menjadi masalah (kenaikan berat badan menjadi minimal jika insulin diberikan pada malam hari).
- c. Kombinasi dengan sulfonilurea.
- d. Kombinasi dengan pioglitazon.

- e. Kombinasi dengan repaglinid atau nateglinid. Pengobatan metformin pada orang-orang yang berada pada tahap prediabetes risiko untuk menjadi diabetes tipe 2 dapat dikurangi. Meskipun latihan fisik intensif dan diet bekerja secara signifikan lebih baik untuk tujuan ini.

2. Sulfonilurea

Sulfonilurea adalah golongan obat yang memiliki efek utama dalam meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama dari obat ini adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Penggunaan sulfonilurea harus dilakukan dengan hati-hati pada pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami hipoglikemia, seperti pada lansia atau pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal. Beberapa contoh obat dalam golongan ini antara lain glibenclamide, glipizide, glimepiride, gluquidone, dan gliclazide (PERKENI, 2021). Efek samping yang mungkin timbul meliputi gangguan gastrointestinal, seperti mual, muntah, dan diare, yang umumnya bersifat ringan dan bergantung pada dosis. Selain itu, nafsu makan bisa meningkat dan berat badan pun bisa bertambah. Kemerahan pada wajah juga dapat terjadi pada pasien yang menerima sulfonilurea, khususnya klorpropamid (Sweetman, 2016).

3. Glinid

Obat ini bekerja seiring dengan sulfonilurea, dengan fokus utama pada peningkatan sekresi insulin pada fase pertama. Golongan obat ini terdiri dari dua jenis, yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat-obat ini diserap dengan cepat setelah pemberian oral dan diekskresikan dengan cepat melalui hati. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (PERKENI, 2021).

4. *Thiazolidinediones* (TZD)

Thiazolidinedion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati (PERKENI, 2021). Pioglitazone dan rosiglitazone adalah dua Thiazolidinedione (TZD) yang saat ini disetujui oleh FDA untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2. Kedua obat ini juga merupakan agen oral

dan biasanya diberikan dalam dosis sekali sehari. Aktivasi PPAR- γ berdampak pada perubahan transkripsi beberapa gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa, lipid, serta keseimbangan energi (Dipiro *et al.*, 2020).

Kelompok ini memiliki efek menurunkan resistensi insulin dengan cara meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, yang pada gilirannya meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer. Namun, penggunaan TZD dapat menyebabkan retensi cairan tubuh, sehingga tidak dianjurkan bagi pasien dengan gagal jantung karena dapat memperburuk kondisi edema atau retensi cairan. (Dipiro *et al.*, 2020)

5. Penghambat α -Glucosidase

Obat ini berfungsi dengan cara menghambat enzim alfa glucosidase di saluran pencernaan, sehingga mengurangi penyerapan glukosa di usus halus. Namun, penghambat α -Glucosidase tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) ≤ 30 ml/min/1,73 m², gangguan fungsi hati yang berat, atau sindrom iritasi usus (IBS). Beberapa efek samping yang mungkin muncul termasuk perut kembung akibat penumpukan gas dalam usus, yang sering kali menyebabkan flatus. Salah satu contoh obat dalam golongan ini adalah acarbose (PERKENI, 2021).

6. Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease yang ditemukan secara luas di dalam tubuh. Enzim ini berfungsi untuk memecah dua asam amino dari peptida N-terminal dan diekspresikan di berbagai organ, termasuk usus, membran brush border ginjal, hepatosit, serta endotelium vaskuler di kapiler villi. DPP-4 juga hadir dalam bentuk larut dalam plasma. Dengan menggunakan inhibitor DPP-4, kita dapat mencegah inaktivasi GLP-1 karena inhibitor ini menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4. Proses ini membantu mempertahankan kadar GLP-1 dan *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) dalam keadaan aktif di dalam sirkulasi darah, yang pada gilirannya memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4

adalah agen oral, dan beberapa contohnya termasuk vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin (PERKENI, 2021).

7. Penghambat Enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Obat dalam golongan ini bekerja dengan mekanisme menghambat penyerapan kembali glukosa di bagian tubulus proksimal ginjal, yang menyebabkan peningkatan pengeluaran glukosa melalui urin. Selain membantu pengendalian glikemik, obat ini juga memberikan efek tambahan berupa penurunan berat badan dan tekanan darah. Meski demikian, penggunaannya dapat menimbulkan efek samping seperti infeksi pada saluran kemih dan area genital. Pada penderita diabetes melitus yang mengalami gangguan fungsi ginjal, penyesuaian dosis perlu dilakukan, dan pemberian obat ini tidak dianjurkan apabila laju filtrasi glomerulus (LFG) lebih dari 45 ml/menit (PERKENI, 2021).

Tabel 2. Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia (PERKENI, 2021)

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0 - 1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5 - 1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4 - 1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5 - 1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat Absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5 - 0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan Menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5 - 0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5 - 0,9%

2.8 Terapi Non Farmakologi Diabetes Melitus

1. Terapi Nutrisi

MNT (*Medical Nutrition Therapy*) adalah pendekatan yang berbasis bukti untuk mengelola diabetes melalui rencana nutrisi yang disesuaikan. Tidak ada dietone-size-fits-all untuk diabetes; rencana makan harus dipersonalisasi dengan menekankan hubungan antara asupan karbohidrat, pengobatan, berat badan, dan kontrol glukosa. Rencana makan yang sehat sebaiknya memiliki kalori dan karbohidrat dalam jumlah moderat serta rendah lemak jenuh. *Diet ala Mediterania* yang kaya akan lemak tak jenuh juga bisa menjadi pilihan yang baik. Bagi pasien diabetes tipe 2 yang kelebihan berat badan, penurunan berat badan minimal 5% sangat penting, yang dapat dicapai melalui pengurangan kalori dan peningkatan asupan makanan bergizi. Yang terpenting adalah membantu pasien dengan perilaku makan yang lebih sehat yang dapat mendukung penurunan berat badan yang berkelanjutan, dari pada hanya mengikuti diet tertentu (Dipiro *et al.*, 2020).

2. Aktivitas Fisik

Sebagian besar pasien diabetes akan mendapatkan keuntungan dari aktivitas fisik yang rutin. Latihan aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin, sedikit memperbaiki kontrol glikemik pada banyak individu, mengurangi risiko kardiovaskular, membantu dalam penurunan atau pemeliharaan berat badan, serta meningkatkan kualitas hidup. Pasien sebaiknya memilih aktivitas yang mereka nikmati, sehingga lebih mungkin untuk konsisten melakukannya. Bagi mereka yang sebelumnya tidak aktif, penting untuk memulai latihan secara perlahan (Dipiro *et al.*, 2020).

3. Pendidikan dan Dukungan Pengelolaan Diri Diabetes (DSME/S)

Kontrol diabetes jangka panjang membutuhkan pemahaman yang baik dari pasien tentang penyakit mereka serta partisipasi aktif dalam manajemen diri. Program pendidikan dan dukungan manajemen diri diabetes (DSME/S) sangat penting, dengan evaluasi kebutuhan dilakukan saat diagnosis, setiap tahun, saat komplikasi muncul, dan saat terjadi perubahan dalam perawatan. *American Association of Diabetes Educators* (AADE) menyoroti tujuh

perilaku perawatan diri yang perlu ditargetkan, termasuk pola makan sehat dan pemantauan. Pendidikan mengenai diet, aktivitas fisik, dan perilaku perawatan diri adalah hal yang sangat penting, dan konseling tentang penghentian merokok seharusnya menjadi bagian integral dari perawatan diabetes (Dipiro *et al.*, 2020).

2.9 HbA1c dan Kadar Glukosa Darah

1. HbA1c

HbA1c atau hemoglobin glikosilasi adalah komponen hemoglobin yang terikat glukosa digunakan untuk menilai perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. Glikosilasi merupakan proses pengikatan hemoglobin dengan glukosa secara ireversibel, di mana rantai beta dari molekul hemoglobin berikatan dengan gugus glukosa. Proses ini terjadi secara spontan dalam sirkulasi, dan tingkat glikosilasi akan meningkat ketika kadar glukosa dalam darah tinggi. Normalnya, antara empat hingga enam persen hemoglobin pada manusia mengalami glikosilasi (*American Diabetes Association*, 2020).

HbA1c mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama sekitar tiga bulan terakhir berdasarkan umur sel darah merah. Pengukuran HbA1c adalah standar untuk memantau glukosa darah jangka panjang pada penderita diabetes. Mengukur HbA1c secara rutin sangat penting untuk semua pasien diabetes, baik sebagai bagian dari pemeriksaan awal maupun terapi berkelanjutan (*American Diabetes Association*, 2023).

Pada pasien yang telah mencapai target terapi dan memiliki kendali glikemik yang stabil, pemeriksaan HbA1c dilakukan minimal dua kali dalam setahun. Namun, HbA1c tidak dapat digunakan sebagai alat evaluasi dalam kondisi-kondisi tertentu, seperti pada pasien dengan anemia, hemoglobopati, riwayat transfusi darah dalam 2-3 bulan terakhir, atau keadaan lain yang mempengaruhi fungsi ginjal (PERKENI, 2021).

2. Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah merujuk pada jumlah glukosa yang terdapat dalam darah, yang dihasilkan dari proses katabolisme karbohidrat. Kelebihan glukosa darah akan disimpan dalam bentuk glikogen di hati dan otot. Konsentrasi glukosa darah diatur oleh hormon insulin dan glukagon yang diproduksi oleh pankreas. Kadar glukosa darah erat kaitannya dengan penyakit diabetes melitus dimana pemantau hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer (Siregar *et al.*, 2020). Menurut *American Diabetes Association* 2023 terdapat 3 macam pemeriksaan gula makan terakhir:

a. Glukosa Darah Sewaktu

Pemeriksaan Gula darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan yang dilakukan kapan saja tanpa perlu memperhatikan waktu terakhir makan

b. Kadar Glukosa Darah Puasa

Pemeriksaan gula darah yang dilakukan pada pasien yang puasa tidak mendapat kalori minimal 8 jam

c. Kadar Glukosa Darah 2 Jam PP (2 Jam Setelah Makan)

Tes gula darah postprandial merupakan tes gula darah yang dilakukan 2 jam setelah makan.

Tabel 3. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes (PERKENI, 2021)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 - 6,4	100 - 125	140 - 199
Normal	$<5,7$	70-99	70-139

Peran tes HbA1c dalam mendukung penatalaksanaan diabetes adalah untuk menyaring, mendiagnosis, dan memantau pengendalian penyakit (*American Diabetes Association*, 2023):

1. *Skrining* tes digunakan untuk mendeteksi diabetes pada tahap awal, dengan tujuan untuk mencegah kemungkinan komplikasi kronis yang timbul akibat penyakit tersebut.
2. Tes diagnostik diperlukan untuk memastikan diagnosis diabetes pada pasien yang menunjukkan gejala klinis khas atau pada pasien yang telah menjalani tes *skrining*.
3. Tes kontrol bertujuan untuk memantau keberhasilan terapi pengobatan, sekaligus mencegah terjadinya komplikasi kronis akibat diabetes.
4. Indikator kontrol glikemik digunakan untuk mengevaluasi rata-rata kadar gula darah pasien dalam periode tiga bulan sebelum pemeriksaan dilakukan.

Pemeriksaan HbA1c memegang peranan penting dalam menentukan dan mengoptimalkan terapi pengobatan pada pasien Diabetes Melitus. Namun, tidak semua fasilitas kesehatan dilengkapi dengan peralatan untuk melakukan tes ini. Dalam kondisi di mana tes HbA1c tidak tersedia, dokter dapat memanfaatkan data kadar glukosa darah, seperti kadar glukosa puasa dan glukosa postprandial dalam periode tiga bulan terakhir. Data tersebut kemudian dapat dikonversi menggunakan grafik konversi yang dimodifikasi dari HbA1c, yang memberikan gambaran yang lebih akurat mengenai rata-rata kadar glukosa darah pasien (*American Diabetes Association*, 2019).