

**GAMBARAN PENGGUNAAN INSULIN DAN METFORMIN PADA
PASIEN DIABETES MELLITUS GESTASIONAL**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**TYAS SEPTIANA ANGGREINI
191FF04073**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

**GAMBARAN PENGGUNAAN INSULIN DAN METFORMIN PADA
PASIEN DIABETES GESTASIONAL**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**TYAS SEPTIANA ANGGREINI
191FF04073**

Bandung, Juli 2021

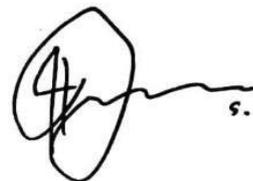
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Elis Susilawati, M. Si.)
NIDN. 0414107903

Pembimbing Serta,



(apt. Ika Kurnia Sukmawati, M. Si)
NIDN. 0423098102

ABSTRAK

GAMBARAN PENGGUNAAN INSULIN DAN METFORMIN PADA PASIEN DIABETES MELLITUS GESTASIONAL

Oleh :

Tyas Septiana Anggreini
191FF04073

Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) adalah suatu gangguan intoleransi glukosa pada masa kehamilan. Pengobatan DMG dapat dilakukan dengan terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi farmakologi yang diberikan adalah Insulin dan metformin. Tujuan review artikel ini yaitu untuk mengulas beberapa literature mengenai efektivitas dan efisiensi penggunaan insulin dan penggunaan metformin pada DMG. Metode yang digunakan yaitu literature review dengan menggunakan data sekunder berupa artikel ilmiah atau jurnal, penelusuran literature menggunakan *elektronik based* dengan sumber yang terakreditasi/terindeks *Google Scholar, Elsevier, atau PubMed* dengan rentang tahun terbit 5 tahun terakhir. Hasil dari review artikel ilmiah menunjukkan bahwa insulin tidak menjadi pilihan utama pada pengobatan DMG karena dapat menyebabkan peningkatan berat badan. Sedangkan metformin lebih banyak digunakan karena tidak meningkatkan berat badan dan lebih sedikit menyebabkan terjadinya komplikasi pada ibu dan janin. Kesimpulan dari review ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektivitas dalam penggunaan terapi insulin dan metformin dalam menurunkan kadar gula darah pasien DMG. Penggunaan metformin lebih efisien dibandingkan insulin karena lebih ekonomis dan mudah penggunaannya.

Kata kunci: Insulin; metformin; diabetes mellitus gestasional.

ABSTRACT

INSULIN AND METFORMIN USE IN GESTATIONAL DIABETES PATIENTS DESCRIPTION

By :

**Tyas Septiana Anggreini
191FF04073**

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a glucose intolerance condition during pregnancy. Non-pharmacological and pharmacological therapy can be used to treat DMG. Insulin and metformin are used as pharmacological treatments. The goal of this review paper is to go over some of the research on the efficacy and efficiency of insulin and metformin use in DMG. A literature review using secondary data in the form of scientific publications or journals, as well as literature searches using electronic-based sources accredited/indexed by Google Scholar, Elsevier, or PubMed with a range of years published in the last five years. Insulin is not the first choice in the treatment of DMG, according to the findings of a review of research literature, because it can promote weight gain. Metformin on the other side is more extensively used because it does not promote weight gain and has fewer side effects in both the mother and the fetus. The results of this study reveal that insulin and metformin therapy had the same effectiveness in lowering blood glucose in DMG patients. Metformin is more efficient than insulin because it is cheaper and easier to use.

Keywords: *Insulin; metformin; gestational diabetes mellitus*

KATA PENGANTAR

Penulis panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat serta karunianya penulis dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir yang berjudul “Gambaran Penggunaan Insulin dan Metformin Pada Pasien Diabetes Gestasional”. Penulis menyadari dalam penyusunan Laporan Tugas Akhir ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan serta doa dari berbagai pihak sehingga laporan tugas akhir ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Entris Sutismo, MH.Kes. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana
2. Dr.apt. Fatonah.,M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana
3. apt. Aris Suhardiman, M.Si selaku Ketua Prodi S1 Farmasi Universitas Bhakti Kencana
4. apt. Elis Susilawati, M. Si. Selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan waktu serta arahan selama penelitian hingga tersusunnya Laporan Tugas Akhir ini.
5. apt. Ika Kurnia Sukmawati, M. Si. Selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan waktu serta arahan sehingga dapat tersusunnya Laporan Tugas Akhir ini.
6. Ibu apt. Ani Anggriani, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik penulis atas bimbingan selama perkuliahan, bantuan serta dukungan.
7. Seluruh dosen dan staff Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas bantuan dan dukungan terhadap penulis.
8. Kedua orang tua, adek dan sahabat yang selalu memberikan dukungan, semangat serta doa kepada penulis.
9. Teman–teman farmasi matrikulasi angkatan 2019 yang selalu memberikan dukungan serta semangat kepada penulis dan seluruh pihak yang telah membantu dalam segala hal yang penulis tidak bias sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini jauh dari kata sempurna, sehingga kritik dan saran sangat diharapkan. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	2
I.3 Tujuan Penelitian	2
I.4 Manfaat Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Diabetes Mellitus	3
II.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus	3
II.3 Tanda dan Gejala	4
II.4 Komplikasi Diabetes Mellitus.....	4
II.5 Pengobatan Diabetes Mellitus.....	4
II.5.1 Terapi non farmakologi.....	4
II.5.2 Terapi Farmakologi.....	5
II.6 Diabetes Mellitus Gestasional.....	11
II.7 Patofisiologi Diabetes Mellitus Gestasional	11
II.8 Faktor Resiko Diabetes Mellitus Gestasional	11
II.9 Skrining Diabetes Mellitus Gestasional	12
II.10 Pencegahan Diabetes Mellitus Gestasional.....	13
II.11 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Gestasional	13
II.11.1 Terapi Diet.....	13
II.11.2 Kontrol Glikemik.....	14
II.11.3 Terapi Insulin	14
II.11.4 Obat Hipoglikemik Oral (OHO).....	14
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	15
III.1 Waktu Penelitian	15
III.2 Subjek Pengumpulan Data	15
III.3 Metode Pengumpulan Data	15
III.3.1 Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review	15
III.3.2 Kriteria Literatur Review	15
III.3.3 Tahapan Artikel Ilmiah	16
III.4 Bahan	17
III.5 Analisis Data	17
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	18

BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	19
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	24
VI.1 Kesimpulan.....	24
DAFTAR PUSTAKA	25

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Skrining dan diagnosis Pada Diabetes Mellitus Gestasional Step 1	6
Tabel II.2 Skrining dan diagnosis Pada Diabetes Mellitus Gestasional Step 2	12
Tabel II.3 Penggolongan Insulin berdasarkan mula dan masa kerja	13
Tabel V.1 Hasil Penelusuran Review Artikel	20
Tabel V.2 Hasil Penelusuran Pemeriksaan Kadar Gula Darah Penggunaan Insulin dan Metformin	20
Tabel V.3 Hasil Penelusuran Outcome Maternal dan Neonatal Penggunaan Insulin dan Metformin	21

DAFTAR GAMBAR

Gambar II.1 Lokasi Penyuntikan Insulin	7
--	---

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	29
Lampiran 2 Surat Persetujuan Untuk Publikasi Online Bebas Plagiasi	30

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN

ADA
DM
DMG
FPG
GD2PP
GDP
HPL
IDDM
IDF
MNT
OHO
SMBG

MAKNA

American Diabetes Association
Diabetes Mellitus
Diabetes Mellitus Gestasional
Fasting Plasma Glucose
Gula Darah 2 Jam Post Prandial
Gula Darah Puasa
Human Placental Lactogen
Insulin Dependent Diabetes Mellitus
International Diabetes Federation
Medical Nutrition Therapy
Obat Hipoglikemik Oral
Self Monitoring of Blood Glucose

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) merupakan suatu gangguan intoleransi glukosa pada masa kehamilan. Keadaan ini biasanya terjadi saat usia kehamilan 24 – 28 minggu (DiPiro et al., 2020). Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) prevalensi DMG pada tahun 2000 terjadi sebesar 7%, sedangkan di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1.9-3.6% (Riskesdas, 2018).

Ibu hamil dengan hiperglikemia yang tidak terpantau dapat menyebabkan sejumlah komplikasi diantaranya mengakibatkan keguguran, preeklampsia, eklampsia, persalinan *caesar* dan dapat berlanjut menjadi DM tipe II. Bayi yang dilahirkan oleh ibu DMG memiliki risiko tinggi untuk terkena hipoglikemia, hipokalsemia, hiperbilirubin, distosia, bahu dan obesitas. Untuk menghindari terjadinya komplikasi tersebut maka pengobatan harus diperhatikan agar tidak memberikan dampak pada ibu serta janin (Cunningham *et al.*, 2010; DiPiro *et al.*, 2020).

Pengobatan DMG dapat dilakukan dengan terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non-farmakologi dilakukan dengan diet, aktivitas fisik dan kontrol glikemik, sedangkan terapi farmakologi dilakukan dengan pemberian insulin dan obat hipoglikemik oral (OHO) (Marie Chisholm-Burns *et al.*, 2019; DiPiro *et al.*, 2020). Obat hipoglikemik oral seperti metformin dan glibenclamide dapat diberikan sebagai alternatif terapi apabila insulin tidak tersedia di fasilitas kesehatan atau pasien memerlukan tambahan kombinasi obat (American Diabetes Association, 2020).

Insulin menjadi terapi utama dalam pengobatan DMG, tetapi dapat menimbulkan efek samping seperti kenaikan berat badan, hipoglikemi, ruam di tempat suntikan dan memerlukan biaya yang lebih tinggi. Sehingga penggunaan metformin lebih banyak digunakan untuk terapi DMG saat ini (Simmons, 2010). Metformin dapat melewati barrier plasenta. Namun belum ditemukan adanya bukti kecacatan pada janin atau terjadinya komplikasi pada bayi (Blumer *et al.*, 2013). Penggunaan metformin sebagai obat hipoglikemik oral pada ibu hamil menjadi kontradiksi dalam pengobatan DMG, sehingga banyak dilakukan penelitian tentang uji coba efektivitas dan keamanan penggunaannya. Tujuan dari review artikel ini untuk mengetahui dan mengulas beberapa literature terkait efektivitas dan efisiensi penggunaan metformin yang dibandingkan dengan insulin pada diabetes mellitus gestasional.

I.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu bagaimana gambaran efektivitas dan efisiensi penggunaan sediaan insulin serta penggunaan metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional ?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk memaparkan efektivitas dan efisiensi penggunaan sediaan insulin serta metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional.

I.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu:

1. Penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi ilmiah mengenai diabetes mellitus gestasional untuk penelitian selanjutnya
2. Memberikan informasi tentang faktor penyebab dan akibat dari DM yang terjadi saat hamil
3. Memberikan gambaran efektivitas dan efisien penggunaan insulin dan metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang diakibatkan karena pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif. Insulin merupakan suatu hormon yang berperan dalam mengatur keseimbangan kadar gula darah dalam tubuh. Hal ini mengakibatkan terjadi peningkatan kadar glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Pasien diabetes mellitus umumnya mengalami komplikasi kronik yang meliputi makrovaskuler, mikrovaskuler dan neuropati. Komplikasi mikrovaskuler yaitu retinopati dan nefropati, sedangkan komplikasi makrovaskuler yaitu penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit vascular peripheral (American Diabetes Associations, 2020; DiPiro *et al.*, 2020).

Diabetes mellitus ditandai dengan polifagia, polidipsia dan poliuria. Polifagia disebabkan perangsangan pusat nafsu makan yang terjadi di hipotalamus karena penggunaan glukosa yang berkurang di kelenjar tersebut. Polidipsia disebabkan terjadinya dehidrasi dan hilangnya elektrolit pada tubuh pasien diabetes mellitus yang tidak diobati sehingga tubuh merespon dengan banyak meminum air. Efek dari polidipsia menyebabkan pasien sering buang air kecil atau disebut poliuria (American Diabetes Association, 2013).

II.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

American Diabetes Association (ADA) mengklasifikasikan diabetes mellitus berdasarkan etiologi sebagai berikut (American Diabetes Associations, 2014).

- a) Diabetes Mellitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM).
Diabetes mellitus tipe 1 terjadi destruksi sel beta pankreas karena disebabkan oleh autoimun.
- b) Diabetes mellitus tipe 2 atau *Insulin Non-Dependent Diabetes Mellitus* (INDDM).
Diabetes mellitus tipe 2 terjadi karena tubuh tidak dapat memproduksi cukup insulin atau terganggunya kerja insulin.
- c) Diabetes mellitus tipe lain.
Diabetes mellitus tipe lain disebabkan karena kerusakan genetik kerja insulin, gangguan fungsi genetik sel beta, penyakit metabolik endokrin lain, infeksi virus, penyakit autoimun dan penyakit genetik lainnya.
- d) Diabetes mellitus Gestasional (DMG)
Diabetes mellitus gestasional adalah intoleransi glukosa yang sebelumnya belum pernah didiagnosis diabetes dan menunjukkan kadar glukosa tinggi selama kehamilan.

II.3 Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala yang umumnya ditimbulkan pada diabetes mellitus, yaitu (DiPiro *et al.*, 2020):

- a) Poliuria
- b) Polidipsia dan polifagia
- c) Pusing, mual dan muntah
- d) Obesitas
- e) Badan lemah, kesemutan, gatal, pandangan kabur
- f) Ketonemian (kadar keton berlebihan dalam darah)
- g) Glikosuria (ekskresi glukosa ke dalam urin)
- h) Gula darah 2 jam > 200 mg/dl
- i) Gula darah sewaktu > 200 mg/dl
- j) Gula darah puasa > 126 mg/dl

II.4 Komplikasi Diabetes Mellitus

Berikut komplikasi penyakit diabetes mellitus (American Diabetes Associations, 2020):

- a) Penyakit Kardiovaskular
- b) Ketoasidosis
- c) Neuropati Diabetik
- d) Masalah Kulit dan Kaki
- e) Gangguan Pada Mata (Retinopati Diabetik)
- f) Kerusakan Ginjal (Nefropati Diabetik)

II.5 Pengobatan Diabetes Mellitus

Pasien diabetes mellitus dapat dilakukan pengobatan secara non farmakologi dan farmakologi. Pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 umumnya diberikan obat hipoglikemik oral (OHO). Sedangkan pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 diberikan obat antidiabetes insulin yang diberikan secara injeksi. Pemberian injeksi insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 1 dilakukan karena pada pasien tersebut pankreas tidak dapat menyediakan insulin yang cukup atau sudah tidak dapat memproduksi insulin, sehingga pemberian insulin dari luar tubuh dilakukan agar dapat mengontrol kadar gula dalam darah (DiPiro *et al.*, 2020).

II.5.1 Terapi non farmakologi

Terapi non-farmakologi pada pasien diabetes mellitus dapat dilakukan dengan mengatur pola makan atau MNT (*medical nutrition therapy*) dan melakukan pemantauan kadar glukosa darah atau SMBG (*self monitoring of blood glucose*).

1. Diet atau *Medical Nutrition Therapy*

Medical Nutrition Therapy (MNT) atau diet dilakukan untuk mengatur pola makan pada pasien diabetes mellitus, dimana pasien mengkonsumsi makanan yang seimbang dengan menyesuaikan kebutuhan kalori juga zat gizi yang dibutuhkan untuk setiap individu. Waktu, jenis serta jumlah makanan merupakan hal yang perlu diperhatikan, terutama untuk pasien yang melakukan pengobatan dengan insulin (Marie Chisholm-Burns *et al.*, 2019). Pasien dengan kelebihan berat badan dianjurkan untuk penurunan berat dengan mengurangi jumlah konsumsi kalori. Untuk mengurangi kalori dapat dilakukan dengan mengurangi porsi dan frekuensi asupan makanan, dan meningkatkan nutrisi makanan (misalnya konsumsi buah dan sayuran yang tinggi serat atau menggunakan metode memasak rendah kalori) (DiPiro *et al.*, 2020).

2. Monitoring Kadar Glukosa Darah atau *Self Monitoring Of Blood Glucose*

Pasien yang didiagnosis diabetes dianjurkan untuk monitoring glukosa darah. Hal ini dilakukan agar kadar gula dalam darah dapat terpantau setiap waktu dan untuk mengetahui apabila timbul komplikasi hipoglikemik secara dini (American Diabetes Associations, 2012).

3. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik atau olahraga yang dapat dilakukan pada penderita diabetes mellitus yaitu berjalan cepat 150 menit per minggu, bersepeda santai, jogging, dan berenang (American Diabetes Association, 2013; PERKENI, 2019).

II.5.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi yang dapat dilakukan untuk pasien diabetes mellitus yaitu dengan menggunakan insulin dan/atau terapi menggunakan obat hipoglikemik oral:

1. Terapi Insulin

Pengobatan utama yang dapat diberikan pada pengobatan DM untuk menurunkan kadar glukosa darah yaitu terapi insulin (Marie Chisholm-Burns *et al.*, 2019). Insulin yang disekresikan oleh sel-sel β pankreas akan diinfusikan ke dalam hati melalui vena porta, selanjutnya melalui peredaran darah akan didistribusikan ke seluruh tubuh. Insulin memiliki efek kerja dalam membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin dapat menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel, sehingga glukosa darah akan meningkat serta sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi (DiPiro *et al.*, 2020).

a Indikasi Terapi Insulin

Terapi insulin diindikasikan dalam beberapa keadaan pada penderita DM yaitu sebagai berikut (PERKENI, 2019):

- HbA1C \geq 7.5% dan telah menggunakan obat antidiabetes
- Penurunan berat badan dalam waktu singkat
- Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- Gagal menurunkan kadar gula darah dengan menggunakan kombinasi OHO dosis optimal
- Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- Kehamilan dengan DM/DMG yang tidak terkontrol dengan pengaturan diet dan olahraga
- Gangguan fungsi ginjal atau kerusakan fungsi hati yang berat
- Terjadi kontraindikasi pada pasien atau alergi terhadap OHO

b Jenis-Jenis Sediaan Insulin

Jenis-jenis insulin yaitu basal dan bolus. Insulin basal berdasarkan durasi waktu kerjanya terdiri dari insulin *intermediate-acting* (kerja sedang) dan *insulin long-acting* (kerja panjang). Insulin bolus terdiri dari insulin *short-acting* (kerja singkat) dan *rapid-acting* (kerja cepat) yang digunakan dengan tujuan mencegah peningkatan kadar glukosa darah sesudah makan. Insulin basal umumnya digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah agar tetap terkontrol baik saat puasa ataupun tidur. Berikut jenis-jenis sediaan insulin dan waktu kerjanya ditunjukkan pada tabel II.1 (Afifah, 2016; DiPiro *et al.*, 2020):

Tabel II.1
Penggolongan Insulin berdasarkan mula dan masa kerja

Jenis sediaan Insulin	Mula kerja (Menit)	Puncak (Jam)	Masa kerja (Jam)	Contoh Insulin
<i>Rapid acting</i>	10-20	0,5-1,5	3-5	Insulin aspart (Novolog, Insulin lispro (Humalog))
Masa kerja Singkat (<i>Short acting</i>)	30-60	2-4	5-8	Humulin R, Novolin R
Masa kerja Sedang (<i>Intermediate acting</i>)	15	4-8	13-24	NPH, Humulin N dan Novolin N
Masa kerja panjang (<i>Long acting</i>)	60-240	6-14	16-42	Detemir (Levemir) glargine (Lantus) dandegludec (Tresiba)
Campuran	5-60		10-18	Humulin 70/30, Novolin 70/30, Novolog 70/30, Humulin 50/50, dan Humalog Mix 75/25

c Faktor Dalam Pemilihan Tipe Insulin

Faktor yang perlu di perhatikan dalam melakukan pemilihan insulin antara lain (Cerika, 2015):

- Respon tubuh terhadap insulin
- Jumlah suntikan yang akan diberikan perhari
- Frekuensi kontrol kadar glukosa darah
- Usia
- Target kontrol glukosa darah

d Cara Pemberian Insulin

Sediaan insulin umumnya tersedia dalam bentuk injeksi yang dikemas dalam bentuk vial. Kecuali dinyatakan lain, penyuntikan dilakukan secara subkutan (di bawah kulit). Cara pemberian insulin dapat menggunakan spuit, pen insulin (sekali pakai atau isi ulang), insulin hir-up, injektor tanpa jarum dengan menggunakan tekanan sangat tinggi untuk mendorong semprotan halus insulin melalui kulit (PERKENI, 2019).

Lokasi penyuntikan antara lain abdomen, lengan, paha bagian atas dan bokong. Penyerapan insulin cepat terjadi di daerah abdomen, Penyuntikan secara intramuskular mengalami penyerapan yang lebih cepat dan masa kerja menjadi lebih singkat (DiPiro *et al.*, 2020). Lokasi penyuntikan insulin ditunjukkan pada Gambar II.1.



Gambar II.1. Lokasi Penyuntikan Insulin (Lukito, 2020).

e Penyimpanan Insulin

Penyimpanan insulin dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut (Sidartawan Soegondo, 2015):

- Insulin dengan kemasan yang belum terbuka atau utuh dilakukan penyimpanan dalam lemari pendingin pada suhu 2-8°C
- Insulin tidak boleh disimpan di dalam lemari pembeku (freezer)
- Insulin tidak boleh terpapar panas atau sinar matahari langsung
- Insulin harus disimpan pada tempat yang terlindung dari panas atau paparan sinar matahari secara langsung
- Insulin harus disimpan sesuai dengan anjuran pabrik, insulin dapat disimpan pada suhu kamar dengan penyejuk 15-20° C bila seluruh isi vial akan digunakan dalam satu bulan. Pasien dianjurkan untuk memberi tanggal pada vial ketika pertama kali dipakai dan sesudah satu bulan bila masih tersisa sebaiknya tidak digunakan lagi
- Penfill regular dapat disimpan pada suhu kamar selama 30 hari setelah penggunaan pertama kali, sedangkan penfill 30/70 dan NPH dapat dilakukan penyimpanan pada suhu kamar selama tujuh hari setelah penggunaan pertama
- Untuk mencegah terjadinya iritasi local pada daerah penyuntikan jika digunakan insulin dalam keadaan dingin, maka pasien dianjurkan untuk mengguling-gulingkan alat suntik di antara telapak tangan atau menempatkan botol insulin pada suhu kamar.
- Expired date atau tanggal kadaluwarsa merupakan batas akhir dimana vial insulin yang belum terbuka dapat digunakan jika dilakukan penyimpanan sesuai dengan anjuran dari pabrik.
- Pemeriksaan dilakukan terlebih dahulu terhadap vial insulin sebelum digunakan dimana meliputi pemeriksaan apakah terdapat endapan atau perubahan fisik. Insulin yang terjadi perubahan baik warna, bentuk suspensi insulin yang menggumpal ataupun yang membeku tidak boleh digunakan.

2. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Obat anti-hiperglikemia oral secara umum berdasarkan mekanisme kerjanya dibagi menjadi enam golongan:

a Sulfonilurea

Obat golongan ini dapat meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Sulfonilurea terikat pada reseptor selektif sulfonilurea pada sel β pankreas. Ikatan tersebut menutup adenosine triphosphate-dependent potassium ion (K^+) channel, menyebabkan penurunan potassium efflux

sehingga terjadi depolarisasi membrane. Voltage-dependent calcium ion (Ca^{2+}) channels membuka sehingga Ca^{2+} masuk melalui membrane. Peningkatan Ca^{2+} intraselular menyebabkan translokasi granul yang mensekresi insulin ke permukaan sel dan terjadi eksositosis yang diakibatkan oleh granul insulin. Peningkatan sekresi insulin dari pankreas didistribusi melalui vena portal dan menekan produksi glukosa hepatic. Obat yang termasuk dalam golongan sulfonilurea diantaranya yaitu chlorpropamide, glimepiride, gliclazide, tolbutamide dan tolazamide (PERKENI, 2019; DiPiro *et al.*, 2020).

b Glinid

Obat antidiabetes golongan glinid memiliki mekanisme kerja seperti golongan sulfonilurea, bekerja dengan cara merangsang pancreas untuk memproduksi lebih banyak insulin, tetapi terdapat perbedaan lokasi reseptor dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Obat dengan golongan glinid diabsorpsi secara cepat setelah pemberian melalui oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Durasi efeknya pada tubuh lebih pendek dari pada obat golongan sulfonylurea. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia dan penambahan berat badan. Repaglinide (derivate asam benzoat) dan nateglinide (derivate fenilalanin) adalah contoh dari obat golongan glinid. Obat antidiabetes dengan golongan glinid saat ini sudah tidak tersedia di Indonesia (PERKENI, 2019).

c Biguanid

Metformin merupakan salah satu obat yang termasuk ke dalam golongan biguanid, dimana obat ini memiliki peran utama untuk mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki pengambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin menjadi pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30 – 60 ml/menit/1,73 m²) dimana dosis metformin harus diturunkan. Metformin tidak dapat diberikan pada beberapa keadaan diantaranya LFG < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (seperti penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan penurunan berat badan (PERKENI, 2019; DiPiro *et al.*, 2020).

d Tiazolidinedion (TZD)

Thiazolidinediones umumnya diberikan untuk mengontrol kadar glukosa darah pasien diabetes mellitus tipe II. Golongan tiazolidinedion adalah agonis dari *Peroxisome Proliferator*

Activated Receptor Gamma (PPAR γ), suatu reseptor inti yang terdapat di sel otot, lemak dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan mekanisme meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, menyebabkan meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion kontraindikasi pada pasien dengan gagal jantung karena dapat meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga memperberat edema/retensi cairan. Pioglitazone termasuk obat dalam golongan tiazolidinedion (DiPiro *et al.*, 2020).

e Penghambat Alfa Glukosidase

Antidiabetes golongan penghambat alfa glukosidase bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga dapat menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Obat golongan ini tidak dianjurkan untuk digunakan pasien yang memiliki gangguan faal hati berat dan *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatulensi. Dosis kecil diberikan pada awal terapi dengan tujuan untuk mengurangi efek samping. Salah satu obat golongan penghambat alfa glukosidase yang sering digunakan yaitu acarbose (PERKENI, 2019; DiPiro *et al.*, 2020).

f Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT-2 inhibitor)

Mekanisme kerja antidiabetes golongan SGLT-2 inhibitor yaitu dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat yang termasuk golongan ini memiliki manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Obat ini tidak dianjurkan diberikan pada penderita diabetes tipe 1 dan diabetes ketoasidosis. Termasuk dalam golongan obat ini adalah dapagliflozin, canagliflozin dan empagliflozin (PERKENI, 2019).

g Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) merupakan salah satu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim tersebut dapat memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptide N-terminal. DPP-4 inhibitor akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 oleh karena itu dapat mencegah inaktivasi dari glucagon-like peptide (GLP)-1. Proses inhibisi dapat mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin serta mengu-

rangi sekresi glukagon. DPP-4 inhibitor merupakan agen oral dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin (PERKENI, 2019; DiPiro *et al.*, 2020).

II.6 Diabetes Mellitus Gestasional

DM gestasional didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana kadar glukosa darah meningkat pada saat kehamilan, apabila DM didiagnosis sebelum kehamilan maka bukan termasuk DM gestasional, melainkan kehamilan dengan DM yang telah terjadi sebelumnya. Perubahan hormon selama kehamilan dapat meningkatkan resistensi insulin, sehingga DM gestasional dapat terjadi jika ibu tidak dapat mengontrol insulin untuk mempertahankan normoglikemia. Perempuan yang mengalami DM gestasional yang tidak terkontrol dapat beresiko berkembang menjadi DM tipe 2 setelah melahirkan (DiPiro *et al.*, 2020).

II.7 Patofisiologi Diabetes Mellitus Gestasional

Peningkatan hormon-hormon kehamilan seperti *human placental lactogen* (HPL), progesterone, kortisol dan prolaktin yang terjadi pada trimester ketiga kehamilan mengakibatkan terjadinya resistensi insulin pada kehamilan. Gangguan sekresi sel beta pancreas juga dapat terjadi karena diakibatkan beberapa hal diantaranya autoimun, kelainan genetic dan resistensi insulin kronik. Jumlah insulin yang menurun untuk membawa glukosa melewati membran sel menyebabkan terjadi hiperglikemia. Kadar glukosa darah yang meningkat pada ibu akan disalurkan ke janin melalui plasenta, sehingga menyebabkan janin meningkatkan produksi insulinnya untuk metabolisme glukosa. Tingginya kadar glukosa darah mengakibatkan ginjal harus mengsekresikannya melalui urine sehingga ginjal tidak dapat menanggulangnya disebabkan peningkatan laju filtrasi glomerulus dan terjadi penurunan kemampuan pada tubulus renalis proksimal/renalis untuk mereabsorpsi (Kurniawan, 2016; Plows *et al.*, 2018; Marie Chisholm-Burns *et al.*, 2019).

II.8 Faktor Resiko Diabetes Mellitus Gestasional

Berikut faktor resiko diabetes mellitus gestasional, yaitu (DiPiro *et al.*, 2020):

1. Usia ibu saat hamil \geq 45 tahun.
2. Riwayat keluarga DM tipe 2
3. Kelebihan berat badan atau obesitas (berat badan \geq 20% melebihi BB ideal atau indeks massa tubuh \geq 25 kg/ m²)
4. Gaya hidup (kurangnya aktivitas atau olahraga)
5. Ras atau etnis berisiko tinggi (misalnya orang Afrika Amerika, Hispanik/latino, Amerika asia, hawai atau penduduk pulau pasifik)
6. Riwayat intoleransi glukosa

7. Riwayat hipertensi ($\geq 140/90$ mm/Hg atau sedang menjalani terapi hipertensi)
8. Riwayat dislipidemia (HDL ≥ 35 mg/dL atau trigliserida ≥ 250 mg/dL)
9. Abortus berulang
10. Riwayat melahirkan bayi dengan berat > 4 kg

II.9 Skrining Diabetes Mellitus Gestasional

Skrining yang dilakukan untuk DM Gestasional harus ideal, mudah dan memiliki tingkat sensitifitas dan reproduktifitas yang tinggi. Skrining dapat dilakukan pada semua wanita hamil pada awal kehamilan dan selektif pada wanita hamil yang memiliki banyak fakto resiko diabetes. Skrining untuk mengetahui adanya DMG dapat dilakukan dengan dua cara yaitu (DiPiro *et al.*, 2020):

- a) Tes Toleransi Glukosa oral (TTGO) 75 gram glukosa. Dilakukan tes TTGO pada usia kehamilan 24-28 minggu untuk wanita hamil yang sebelumnya belum pernah terdiagnosis DM. Tes toleransi glukosa oral dilaksanakan pada pagi hari dengan puasa semalaman minimal selama 8 jam. Pengukuran glukosa plasma dilakukan saat pasien dalam keadaan puasa, 1 jam dan 2 jam setelah tes toleransi glukosa. Diagnosis DMG ditegakkan apabila hasil kadar glukosa plasma dengan nilai yang memenuhi salah satu kriteria pada Tabel II.2.

Tabel II.2

Skrining dan diagnosis pada diabetes mellitus gestasional step 1

Keterangan	Kadar Glukosa
Puasa	92 mg/dL (5,1 mmol/L)
1 jam	180 mg/dL (10 mmol/L)
2 jam	153 mg/dL (8,5 mmol/L)

- b) Tes glukosa 50 gram (tanpa puasa) pada wanita yang sebelumnya tidak memiliki riwayat DM yang dilakukan pada usia kehamilan 24-28 minggu. Kadar glukosa plasma diukur 1 jam setelah pemberian glukosa. Jika kadar glukosa plasma 1 jam setelah pemberian glukosa > 140 mg/dL (7,8 mmol/L), kemudian dilakukan tes toleransi glukosa oral dengan 100 gram glukosa. TTGO dengan 100 gram dilakukan dalam keadaan puasa. Diagnosis DMG ditegakkan jika pengukuran glukosa plasma terdapat dua dari empat hasil memenuhi kriteria pada Tabel II.3.

Tabel II.3
Skrining dan diagnosis pada diabetes mellitus gestasional step 2

Keterangan	Kadar Glukosa	National Diabetes Data Group (NDDG)
Puasa	95 mg/dL (5,3 mmol/L)	>105 mg/dL (5,8 mmol/L)
1 jam	180 mg/dL (10 mmol/L)	>190 mg/dL (10,6 mmol/L)
2 jam	155 mg/dL (8,6 mmol/L)	>165 mg/dL (9,2 mmol/L)
3 jam	140 mg/dL (7,8mmol/L)	>145 mg/dL (8 mmol/L)

II.10 Pencegahan Diabetes Mellitus Gestasional

Cara untuk melakukan pencegahan pada diabetes mellitus gestasional yaitu sebagai berikut (Kurniawan, 2016):

1. Menurunkan berat badan dengan pengaturan diet dan pola makan yang baik. Penurunan berat badan yang dianjurkan untuk kehamilan saat ini dengan kehamilan terdahulu sebesar 4,5 kg
2. Aktifitas fisik yang instens, moderat dan reguler. Olahraga yang dilakukan pada sebelum dan selama masa awal kehamilan dapat memperbaiki kontrol glikemik pada wanita dengan DMG dan dapat menurunkan risiko DMG.

II.11 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Gestasional

Penatalaksanaan diabetes mellitus gestasional dilakukan antara lain dengan terapi diet, kontrol glikemik, terapi insulin dan obat hipoglikemik oral. Tujuan penatalaksanaan diabetes gestasional yaitu untuk mempertahankan keadaan normoglikemi serta untuk menjag pertumbuhan dan perkembangan janin.

II.11.1 Terapi Diet

Terapi diet merupakan strategi utama untuk mencapai kontrol glikemik. Diet dapat membantu mencapai normoglikemia tanpa menyebabkan lipolisis (ketonuria). Latihan dan olahraga menjadi terapi tambahan untuk mencapai target kontrol glikemik. Aktivitas fisik yang dapat dilakukan untuk ibu hamil salah satunya yaitu senam ibu hamil. Senam hamil memiliki manfaat di antaranya untuk melatih otot-otot yang terkait pada proses persalinan untuk membantu menghadapi persalinan dan mencegah terjadinya obesitas (Marcherya & Prabowo, 2018; DiPiro *et al.*, 2020). Senam hamil juga bermanfaat untuk melatih cara pernafasan yang baik dan benar selama proses persalinan seperti waktu yang tepat untuk menarik nafas dan menghembuskan nafas. Peregangan atau pemanasan harus dilakukan sebelum berolahraga atau melakukan senam hamil. Senam hamil dilakukan pada tingkat yang ringan dan tidak membahayakan (Fathonah, 2016).

II.11.2 Kontrol Glikemik

Penatalaksanaan dilakukan dengan kontrol rutin gula darah, perubahan gaya hidup, dan terapi obat-obatan. Pemantauan glukosa darah dapat dilakukan minimal dua kali seminggu serta kadar Hb glikosila. Pemantauan glukosa dilakukan lebih sering saat mendekati persalinan. Target kontrol glikemik pada DMG yaitu dengan hasil kadar glukosa darah puasa ≤ 95 mg/dL dan kadar glukosa darah 2 jam post prandial ≤ 120 mg/dL (Cahyaningsih and Amal, 2019; PERKENI, 2019).

II.11.3 Terapi Insulin

Pengobatan DMG dapat dilakukan dengan pemberian insulin, pemberian dilakukan jika belum tercapai normoglikemia dengan pengaturan diet yang telah dijalankan. Terapi insulin dapat diberikan dengan pertimbangan jika target glukosa plasma tidak tercapai pada pemantauan glukosa darah selama 1-2 minggu dengan pengaturan pola makan dan olahraga yang dilakukan. Regimen terapi insulin yang diberikan berbeda pada setiap individu, tergantung pada kondisi dan kebutuhan pasien. Insulin mempunyai peran penting dalam proses metabolisme. Insulin harus digunakan saat kadar glukosa dalam darah meningkat. Insulin yang dapat diberikan adalah insulin yang aman dengan tingkat kategori B contohnya insulin kerja pendek (*short-acting*) seperti humulin R, insulin kerja sedang (*intermediate-acting*) seperti isophane atau insulin kerja cepat (*rapid-acting*) seperti aspart dan lispro. (Rubin, 2016; Marie Chisholm-Burns *et al.*, 2019).

II.11.4 Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) dapat diberikan sebagai alternatif terapi DMG apabila insulin tidak tersedia di fasilitas kesehatan. Keamanan suatu obat untuk ibu dan janin menjadi faktor utama. Obat hipoglikemik oral seperti glibenclamide dan metformin merupakan alternatif pengganti insulin pada pengobatan DMG (Anisya, Robiyanto & Nurmainah, 2019; DiPiro *et al.*, 2020). Metformin merupakan OHO golongan biguanid dan termasuk kategori B dengan mekanisme kerja menurunkan produksi glukosa di hati dan meningkatkan efektivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin. Glibenclamide termasuk golongan sulfonilurea dan merupakan kategori C dengan mekanisme merangsang sekresi insulin di sel β pancreas sehingga tubuh memproduksi lebih banyak insulin untuk dapat mengikat glukosa dalam aliran darah (American Diabetes Association, 2020; DiPiro *et al.*, 2020).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2020 – Juni 2021.

III.2 Subjek Pengumpulan Data

Penggunaan Insulin dan metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional.

III.3 Metode Pengumpulan Data

III.3.1 Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Review pada penelitian ini menggunakan pendekatan literatur review data sekunder yaitu data yang tidak diperoleh melalui observasi secara langsung. Literatur review berfokus pada evaluasi beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan gambaran penggunaan insulin dan metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional. Metode artikel ilmiah dilakukan melalui penelusuran menggunakan elektronik based dengan sumber yang terakreditasi/terindeks sinta, *Google Scholar*, *Elsevier*, atau *PubMed*.

III.3.2 Kriteria Literatur Review

Pemilihan literature jurnal berdasarkan dengan hasil yang dinilai untuk menjawab tujuan penelitian dengan menggunakan metode naratif. Kriteria jurnal dipilih berdasarkan rentang waktu publikasi 5 tahun terakhir, berbahasa Indonesia atau berbahasa inggris, judul artikel, abstrak dan kata kunci sesuai topik. Jurnal atau artikel kemudian akan disaring kembali dengan melihat hasil, metode dan keseluruhan teks. Jurnal yang sesuai akan dikumpulkan menjadi satu dan diringkas meliputi nama peneliti, tahun terbit, judul, metode dan hasil penelitian. Jumlah artikel yang didalam literature review yaitu 55 jurnal.