

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Epidemiologi Penyakit Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah penyakit disfungsi endokrin yang paling sering ditemukan (Katzung, 1998). DM adalah sindroma penyakit gangguan metabolisme karbohidrat terjadi pada usia muda maupun tua serta terdapat diseluruh dunia pada segala macam kondisi sosial ekonomi manusia. Prevalensi diabetes mellitus sulit ditentukan karena adanya bermacam standar. The National Diabetes Data Group memperkirakan prevalensi diabetes sebesar 6,6 % dan 11,2 % populasi menderita gangguan toleransi glukosa (Timmreck, 2004). Pada tahun 1994 jumlah penderita DM di dunia sebesar 110,4 juta, tahun 1998 sebesar 150 juta, tahun 2000 sebesar 279,3 juta dan tahun 2020 diprediksi sebesar 300 juta penderita (Darmansjah, 2004).

Dari bulan Maret 1989 sampai 1990, kira-kira 21,9 juta orang berkunjung ke dokter, dengan diagnosis utama mereka adalah diabetes mellitus. Hanya 5% kunjungan dilakukan oleh pasien baru (National Ambulatory Care Survey). Lebih dari separo angka kunjungan (57,5) dilakukan oleh wanita, dengan 86,3 %-nya berusia 45 tahun keatas sementara 79,3%-nya adalah kulit putih (Timmreck, 2004).

Angka kunjungan ke dokter untuk memeriksa diabetes adalah 5,4 per 100 orang pertahun, dan angka kunjungan bertambah seiring bertambahnya usia seperti kenaikan yang signifikan yang terlihat pada kelompok usia 45-64 tahun (Timmreck, 2004). Dari semua kunjungan kedokter pada tahun 1989, diabetes mellitus merupakan diagnosis pokok ketujuh yang paling sering dilaporkan dan morbiditas keempat yang paling sering dilaporkan setelah hipertensi esensial, otitis media, dan infeksi saluran pernafasan akut atas (Timmreck, 2004).

Diabetes merupakan penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat, 75 % penderita diabetes akhirnya meninggal karena penyakit vascular ((Price dan Wilson, 2005).

DM terbagi menjadi dua yaitu: DM tipe-1 atau insuline dependent diabetes mellitus (IDDM) dengan jumlah penderita sekitar 5-10% dari seluruh penderita DM dan DM tipe-2 atau non-inulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) dengan jumlah penderita mencapai 90-95 % dari seluruh penderita DM (Anonim, 2006). Insiden DM tipe-1 sebanyak 3000 kasus baru dan DM tipe-2 sebesar 650.000 kasus (Price dan Wilson, 2005).

Di Indonesia kekerapan DM tipe-1 secara pasti belum diketahui, tetapi diakui memang sangat jarang. Hal tersebut mungkin disebabkan faktor lingkungan dan faktor genetiknya tidak meyokong peningkatan prevalensi DM tipe-1. Menurut penelitian epidemiologis yang sampai saat ini telah dilaksanakan di Indonesia, kekerapan DM tipe-2 berkisar antara 1,4-1,6 %, kecuali di dua tempat yaitu Pekanbaru dan di Manado yaitu sebesar 2,3 dan

6 % (Anonim, 2006). Berdasarkan atas kekerapan DM di Indonesia pada tahun 1994 sebesar 2,5 juta, tahun 1998 sebesar 3,5 juta, tahun 2000 sebesar 4 juta dan tahun 2020 diprediksi sebesar 6,5 juta (Darmanjah, 2004).

Diabetes Mellitus (DM) dan penyakit lain yang dikenal sebagai penyakit degeneratif mulai menonjol sebagai salah satu sebab morbiditas (angka kesakitan) dan mortalitas (angka kematian) di Indonesia. Dari penelitian epidemikologi di Indonesia didapatkan angka morbiditas 0,16-0,72% (rerata 0,30%) dan mortalitas 0,94-1,14% (rerata 1,05%) (Anonim, 2006).

Prevalensi diabetes melitus setiap tahun semakin meningkat. Meningkatnya prevalensi diabetes melitus di beberapa negara berkembang akibat peningkatan kemakmuran di negara yang bersangkutan dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain peningkatan pendapatan perkapita dan perubahan gaya hidup terutama di kota besar (Anonim, 2006). Dampak ekonomi pada diabetes jelas terlihat berakibat pada biaya pengobatan dan hilangnya pendapatan, selain konsekuensi finansial karena banyaknya komplikasi seperti kebutaan dan penyakit vaskular (Price dan Wilson, 2005).

2. Diabetes Mellitus

a. Definisi Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu sindrom kronik gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak akibat ketidak cukupan sekresi insulin atau resistensi insulin pada jaringan yang dituju (Dorlan,

2006).DM merupakan keadaan hiperglikemia kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal ,yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf, dan pembuluh darah, disertai lesi pada membran basalis dalam pemeriksaan dengan mikroskop elektron (Mansjoer, dkk., 2001).

b. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2002)

diabetes mellitus dibagi menjadi 4 macam yaitu:

- 1) Diabetes melitus tipe I
- 2) Diabetes melitus tipe II
- 3) Diabetes melitus tipe lain:
 - a) Defek genetik fungsi sel beta :
 - *Maturity onset diabetes of the young* (MODY) 1,2,3
 - *DNA* mitokondria
 - b) Defek genetik kerja insulin
 - c) Penyakit eksokrin pankreas
 - d) Endokrinopati :
 - Akromegali
 - Sindrom Cushing
 - Hipertiroidisme
 - e) Obat atau zat kimia
 - f) Infeksi
 - Citomegalovirus

- Rubela kongenital
- g) Immunologi : Antibodi anti insulin
- h) Sindrom genetik lainnya :
 - Sindrom Down
 - Sindrom Klinefelter
 - Sindrom Turner

4) Diabetes mellitus gestasional (GDM).

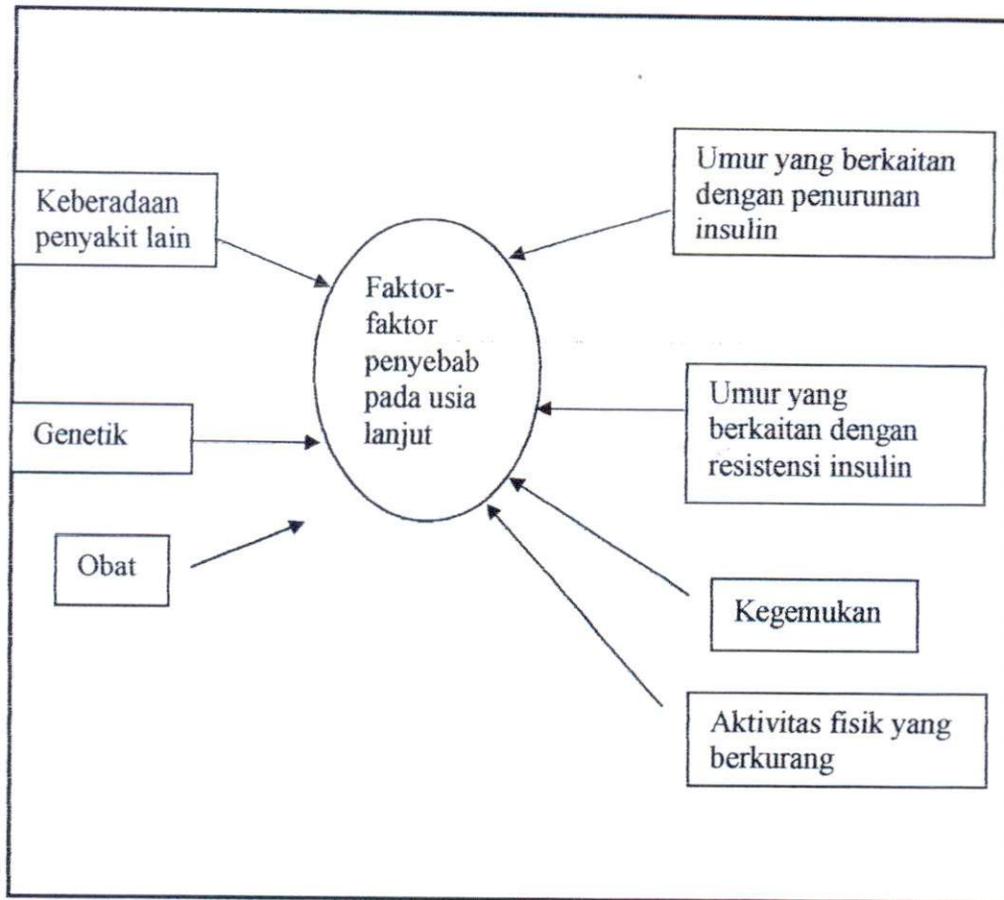
c. Etiologi dan Patogenesis Diabetes Mellitus.

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi diabetes mellitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik memegang peranan penting pada mayoritas penderita diabetes mellitus (Price dan Wilson, 2005). Genetika penyakit DM amat kompleks, namun perkembangan terakhir memberi petunjuk bahwa terdapat dua tipe utama, yaitu: IDDM dan NIDDM. Kedua tipe utama DM ini mempunyai pola pewarisan multifaktorial (Anonim, 2006).

Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) atau disebut juga DM tipe-1 disebabkan oleh destruksi sel B pulau langerhans akibat proses autoimun (Mansjoer, dkk., 2001). Diabetik mellitus tipe-1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap perusakan imunologi sel-sel yang memproduksi insulin (Price dan Wilson, 2005). Patogenesis DM tipe-1: predisposisi genetik – pengaruh lingkungan – insulinitis –

perubahan sel beta dari sel sendiri menjadi sel asing – aktivasi sistem imun – perusakan sel beta – diabetes mellitus (Bacher, dkk., 2000).

Non Insulin Dependen Diabetes Mellitus (NIDDM) atau disebut DM tipe-2 disebabkan oleh kegagalan relatif sel B dan resistensi insulin. (Mansjoer dkk., 2001). Patogenesis DM tipe-2 terbagi menjadi tiga : pertama, glukosa plasma tetap normal meskipun terlihat resistensi insulin karena kadar insulin meningkat. Kedua, resistensi insulin cenderung memburuk sehingga meskipun konsentrasi insulin meningkat, tampak intoleransi glukosa dalam bentuk hiperglikemia setelah makan. Ketiga, resistensi insulin tidak berubah, tetapi sekresi insulin menurun, menyebabkan hiperglikemia puasa dan diabetes yang nyata (Bacher, dkk., 2000). Obesitas umumnya menimbulkan gangguan kerja insulin, sehingga merupakan salah satu faktor risiko terdapatnya DM tipe-2. dan kebanyakan penderita DM tipe-2 gemuk



Gambar 1. Beberapa faktor penyebab diabetes melitus (Anonim, 2006)

Tabel 1. Karakteristik diabetes melitus tipe I dan tipe II

DM TIPE I	DM TIPE II
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mudah terjadi ketoasidosis ▪ Pengobatan harus dengan insulin ▪ Onset akut ▪ Biasanya kurus ▪ Biasanya terjadi pada umur yang masih muda ▪ Berhubungan dengan HLA-DR3 dan DR4 ▪ Didapatkan antibodi sel islet ▪ 10%nya ada riwayat diabetes pada keluarga ▪ 30-50 % kembar identik terkena 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sukar terjadi ketoasidosis ▪ Pengobatan tidak harus dengan insulin ▪ Onset lambat ▪ Gemuk atau tidak gemuk ▪ Biasanya terjadi pada umur > 45 tahun ▪ Tidak berhubungan dengan HLA ▪ Tidak ada antibodi sel islet ▪ 30%nya ada riwayat diabetes pada keluarga ▪ ± 100% kembar identik terkena

Sumber : PERKENI, *Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2*, 2002

d. Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus

Keluhan umum pada pasien DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia, lemas, dan berat badan turun (Mansjoer, dkk., 2001). Sebaliknya yang sering mengganggu pasien ialah keluhan akibat komplikasi degeneratif kronik pada pembuluh darah dan saraf seperti neuropati tanpa hiperglikemia bergejala (Bacher, dkk., 2000). Gejala lain yang mungkin dikeluhkan pasien adalah Gangguan penglihatan : katarak, Kelainan kulit : gatal dan bisul-bisul, Kesemutan, rasa gatal, Kelemahan tubuh, Luka atau bisul yang tidak sembuh-sembuh, Infeksi saluran kemih (Mansjoer, dkk., 2001).

e. Diagnostik Diabetes Mellitus

Kriteria diagnostik diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa menurut WHO 1985:

- 1) Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/ dl, atau
- 2) Kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl, atau
- 3) Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg / dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram pada TTGO (Anonim, 2006).

Diagnosis pasti DM pada lanjut usia ditegakkan kalau didapatkan kadar glukosa darah puasa lebih dari 140 mg/dl. Apabila kadar glukosa puasa kurang dari 140 mg/dl dan terdapat gejala atau keluhan diabetes seperti di atas perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) (Anonim, 2006). Apabila TTGO abnormal pada dua kali pemeriksaan dalam waktu berbeda diagnosis DM dapat ditegakkan (Anonim, 2006).

Tabel 2. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM

Kadar glukosa (mg/dl)		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Sewaktu	Plasma Vena	< 110	110 – 199	≥ 200
	Darah Kapiler	< 90	90 – 199	≥ 200
Puasa	Plasma Vena	< 110	110 – 125	≥ 126
	Darah Kapiler	< 90	90 – 109	≥ 110

Sumber : PERKENI. *Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2*. 2002

f. Komplikasi Diabetes Mellitus.

Komplikasi-komplikasi diabetes mellitus dapat dibagi menjadi dua kategori mayor:

1) Komplikasi metabolic akut terdiri dari:

- a) Koma hipoglikemia
- b) Ketoasidosis
- c) Koma hiperosmolar nonketotik (Mansjoer, dkk., 2001).

Komplikasi metabolik diabetes disebabkan oleh perubahan yang relatif akut dari konsentrasi glukosa plasma. Komplikasi metabolik yang paling serius ada DM tipe-1 adalah ketoasidosis diabetik (DKA). Apabila kadar insulin sangat menurun, pasien mengalami hiperglikemia dan glukosuria berat, penurunan lipogenesis dan peningkatan oksidasi asam lemak bebas disertai pembentukan benda keton (ketosis) dalam plasma. Peningkatan produksi keton meningkatkan beban ion hidrogen dan asidosis metabolik (Price dan Wilson, 2005).

Tabel 3. Penyebab Hipoglikemia pada Penderita Diabetes Melitus

Faktor Eksogen	Faktor Endogen
Insulin Obat Hipoglikemia Oral Alkohol Obat-obatan antara lain : - Salisilat - Hipoglisin - Pentamidin - Obat β reseptor-blocking	Hipoglikemia Organik Insulinoma Keganasan Ekstrapankreatik Gangguan Metabolisme Bawaan - Intoleransi fruktosa herediter - Defisiensi fruktosa-1,6-difosfatase - Galaktosemia - Defisiensi fosfoenolpiruvat karboksikinase

Sumber : SE Inzucchi : *The Diabetes Mellitus Manual*, 2005

2) Komplikasi kronik

Komplikasi kronik jangka panjang panjang dari diabetes melibatkan pembuluh-pembuluh kecil (mikroangiopati) dan pembuluh-pembuluh sedang dan besar (makroangiopati) (Price dan Wilson, 2005). Komplikasi kronik terdiri dari:

- a) Makroangiopati mengenai pembuluh darah besar, pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, pembuluh darah otak.
- b) Mikroangiopati, mengenai pembuluh darah kecil; retinopati diabetik, nefropati diabetik.
- c) Neuropati diabetik.
- d) Rentan infeksi, seperti tuberkulosis paru, gingivitis, dan infeksi saluran kemih.
- e) Kaki diabetik (Mansjoer, dkk., 2001)

g. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus.

Dalam jangka pendek penatalaksanaan DM bertujuan untuk menghilangkan keluhan atau gejala DM. Sedangkan tujuan jangka panjangnya adalah untuk mencegah komplikasi. Tujuan tersebut dilaksanakan dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, dan insulin (Mansjoer, dkk., 2001).

Kerangka utama penatalaksa DM yaitu terbagi menjadi dua: nonfarmakologi dan farmakologi. Nonfarmakologi terdiri dari: perencanaan makan (diet), latihan jasmani dan penyuluhan. Sedangkan

farmakologi terdiri dari obat atidiabetik orak (OAD) dan insulin (Price dan Wilson, 2005).

1) Perencanaan Makan (diet)

Rencana diet pada penderita DM dimaksudkan untuk mengatur jumlah kalori dan karbohidrat yang dikonsumsi setiap hari (Price dan Wilson, 2005). Pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) telah ditetapkan bahwa standar yang dianjurkan adalah santapan dengan komposisi seimbang berupa karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%) (Mansjoer, dkk., 2001).

Makanan dengan komposisi sampai 70 – 75 % masih memberikan hasil yang baik. Jumlah kandungan kolesterol disarankan < 300 mg/hari, diusahakan lemak berasal dari sumber asam lemak tidak jenuh MUFA (*Mono Unsaturated Fatty Acid*), dan membatasi PUFA (*Poli Unsaturated Fatty Acid*) dan asam lemak jenuh. Jumlah kandungan serat ± 25 g / hari, diutamakan serat larut. Pemanis buatan dapat dipakai secukupnya. Pemanis buatan yang aman dan dapat diterima untuk digunakan pasien diabetes termasuk yang sedang hamil adalah: sakarin, aspartame, acesulfame, potassium, dan sukralose. Jumlah kalori disesuaikan dengan status gizi, umur, ada tidaknya stress akut, kegiatan jasmani. Untuk penentuan status gizi dapat dipakai Indeks Massa

tubuh (IMT) dan rumus Broca. Indeks massa tubuh (IMT) dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{IMT} = \text{BB (Kg)} / \text{TB (M}^2 \text{) (Anonim, 2006)}$$

2) Latihan Jasmani

Dianjurkan latihan jasmani teratur, 3-4 kali tiap minggu kurang lebih selama 0,5 jam yang sifatnya sesuai CRIPE (Contonous, Rhytmical, Interval, Progressive, Edurance training) (Mansjoer, 2001) Prinsip latihan jasmani yang dilakukan :

a) *Continous* :

Latihan jasmani harus berkesinambungan dan dilakukan terus menerus tanpa berhenti. Contoh: Jogging 30 menit, maka pasien harus melakukannya selama 30° menit tanpa henti.

b) *Rhytmical* :

Latihan olah raga dipilih yang berirama yaitu otot-otot berkontraksi dan relaksasi secara teratur, contoh berlari, berenang, jalan kaki.

c) *Interval* :

Latihan dilakukan selang-seling antar gerak cepat dan lambat. Contoh: jalan cepat diselingi jalan lambat, jogging diselingi jalan.

d) *Progressive* :

Latihan dilakukan secara bertahap sesuai kemampuan, dari intensitas, ringan sampai sedang selama mencapai 30 – 60

menit. Sasaran HR = 75 – 85 % dari maksimal HR. Maksimal HR = 220 – (umur).

e) *Endurance* :

Latihan daya tahan untuk meningkatkan kemampuan kardiorespirasi, seperti jalan jogging dan sebagainya (Anonim, 2004). Sedapat mungkin dalam latihan jasmani mencapai zonz sasaran atau zona latihan, yaitu 75-85% denyut nadi maksimal. Denyut nadi maksimal (DNM) dapat dihitung dengan menggunakan formula berikut: DNM : 220 – umur (dalam tahun) (Mansjoer, 2001).

3) **Penyuluhan**

Diabetes tipe II umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan kokoh. Keberhasilan pengelolaan diabetes mandiri membutuhkan partisipasi aktif pasien, keluarga, dan masyarakat. Tim kesehatan harus mendampingi pasien dalam menuju perubahan perilaku. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif, pengembangan keterampilan dan motivasi (Olivarius, dkk., 2001). Edukasi tersebut meliputi pemahaman tentang:

- Penyakit DM
- Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM
- Penyulit DM
- Intervensi farmakologis dan non farmakologis

- Hipoglikemia
- Masalah khusus yang dihadapi
- Perawatan kaki pada diabetes
- Cara pengembangan sistem pendukung dan pengajaran keterampilan
- Cara mempergunakan fasilitas perawatan kesehatan

Edukasi secara individual atau pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah merupakan inti perubahan perilaku yang berhasil. Perubahan Perilaku hampir sama dengan proses edukasi yang memerlukan penilaian, perencanaan, implementasi, dokumentasi, dan evaluasi (Olivarius, dkk., 2001).

4) Insulin

Pasien DM tipe-1 adalah defisiensi insulin yang selalu membutuhkan terapi insulin (Price dan Wilson, 2005).

Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta pulau Langerhans kelenjar pankreas. Insulin menstimulasi pemasukan asam amino ke dalam sel dan kemudian meningkatkan sintesa protein. Insulin meningkatkan penyimpanan lemak dan mencegah penggunaan lemak sebagai bahan energi. Insulin menstimulasi pemasukan glukosa ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi dan membantu penyimpanan glikogen di dalam sel otot dan hati (Anonim, 2006).

Insulin endogen adalah insulin yang dihasilkan oleh pankreas, sedang insulin eksogen adalah insulin yang disuntikan dan merupakan suatu produk farmasi (Radde dan Mashcod, 2000)

a) Indikasi terapi dengan insulin:

- (1) Semua penyandang DM tipe I memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin oleh sel beta tidak ada atau hampir tidak ada.
- (2) Penyandang DM tipe II tertentu mungkin membutuhkan insulin bila terapi jenis lain tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
- (3) Keadaan stress berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke.
- (4) DM gestasional dan penyandang DM yang hamil membutuhkan insulin bila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
- (5) Ketoasidosis diabetik
- (6) Hiperglikemik hiperosmolar non ketotik
- (7) Penyandang DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori, untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap akan memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.

- (8) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.
- (9) Kontra indikasi atau alergi terhadap obat hipoglikemi oral
(Radde dan Machcod, 2000).

b). Berdasarkan lama kerjanya, insulin dibagi menjadi 4 macam, yaitu:

(1) Insulin kerja singkat :

Yang termasuk di sini adalah insulin regular (Crystal Zinc Insulin / CZI). Saat ini dikenal 2 macam insulin CZI, yaitu dalam bentuk asam dan netral. Preparat yang ada antara lain : Actrapid®, Velosulin ®, Semilente® Insulin jenis ini diberi 30 menit sebelum makan, mencapai puncak setelah 1– 3 macam dan efeknya dapat bertahan samapai 8 jam (Anonim, 2006).

(2) Insulin Kerja menengah :

Yang dipakai saat ini adalah Netral Protamine Hegedorn (NPH), Monotard®, Insulatard®. Jenis ini awal kerjanya adalah 1.5 – 2.5 jam. Puncaknya tercapai dalam 4 – 15 jam dan efeknya dapat bertahan sampai dengan 24 jam (Anonim, 2006).

(3) Insulin Kerja Panjang :

Merupakan campuran dari insulin dan protamine, diabsorpsi dengan lambat dari tempat penyuntikan

sehingga efek yang dirasakan cukup lam, yaitu sekitar 24 – 36 jam. Preparat: Protamine Zinc Insulin (PZI), Ultratard (Anonim, 2006).

(4) Insulin Infasik (campuran) :

Merupakan kombinasi insulin jenis singkat dan menengah. Preparatnya: Mixtard® 30 / 40. Pemberian insulin secara *sliding scale* dimaksudkan agar pemberiannya lebih efisien dan tepat karena didasarkan pada kadar gula darah pasien pada waktu itu. -Gula darah diperiksa setiap 6 jam sekali (Anonim, 2006).

Adapun cara dan dosis pemberiaannya sebagai berikut:

Gula darah	< 60	mg %	→	0	unit
	< 200	mg %	→	5 – 8	unit
	200 – 250	mg%	→	10 – 12	unit
	250 - 300	mg%	→	15 – 16	unit
	300 – 350	mg%	→	20	unit
	> 350	mg%	→	20 – 24	unit

c). **Efek Metabolik Terapi Insulin:**

- Menurunkan kadar ula darah puasa dan post puasa
- Supresi produksi glukosa oleh hati
- Stimulasi utilisasi glukosa perifer
- Oksidasi glukosa / penyimpanan di otot

- Perbaiki komposisi lipoprotein abnormal
- Mengurangi glucose *toxicity*
- Perbaiki kemampuan sekresi endogen
- Mengurangi Glicosilated *end product* (Anonim, 2006).

d). Cara pemberian insulin :

(1) Insulin kerja singkat :

- IV, IM, SC
- Infus (AA / Glukosa / elektrolit)
- Jangan bersama darah (mengandung enzim merusak insulin)

(2) Insulin kerja menengah / panjang :

- Jangan IV karena bahaya emboli

e). Efek samping penggunaan insulin :

(1) Hipoglikemia

(2) Lipoatrofi

(3) Lipohipertrofi

(4) Alergi sistemik atau lokal

(5) Resistensi insulin

(6) Edema insulin

(7) Sepsis. (Radde dan Machcod, 1998).

5) Obat Antidiabetik Oral

Pasien-pasien dengan gejala DM tipe-2 ini dapat mempertahankan kadar glukosa darah normal hanya dengan menjalankan rencana diet dan latihan fisika saja. Tetapi, sebagian penyakit yang progresif, obat antidiabetik oral juga dianjurkan (Price dan Wilson, 2005). Obat antidiabetik oral dibagi menjadi empat golongan (Mansjoer, dkk., 2001) yang terdiri dari :

a). Pemicu Sekresi Insulin

(1) Sulfonilurea :

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, dan merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya, namun masih boleh diberikan kepada pasien dengan berat badan lebih.. Absorpsi derivat sulfonilurea melalui usus baik (Mansjoer, dkk., 2001).

Obat golongan sulfonilurea bekerja dengan cara: (1) pelepasan insulin dari sel beta, (2) pengurangan kadar glukagon dalam serum, dan (3) efek ekstrapankreas untuk memperkuat kerja insulin pada jaringan targetnya (Katzung, 1998).

Farmakokinetik dan dosis derivat sulfonilurea :

(a) Tolbutamid

Tolbutamid diabsorpsi dengan cepat tapi diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dioksidasi di hati. Lama efeknya relatif pendek (6-10 jam), dan karena itu merupakan sulfonilurea yang paling aman digunakan pada penderita diabetes tua. Dalam darah tolbutamid terikat protein plasma. Didalam hati obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid dan diekresi melalui ginjal. Dosisnya 0,5-3 g dibagi dalam beberapa dosis. Isi tablet 0,5 g. Beberapa penderita membutuhkan hanya membutuhkan satu atau dua tablet per hari (Katzung, 1998).

(b) Asetoheksamid

Dalam tubuh cepat sekali mengalami biotransformasi, masa paruh plasma hanya 0,5-2 jam. Tetapi dalam tubuh obat ini diubah menjadi 1-hidroksiheksamid yang ternyata lebih kuat efek hipoglikemianya dari pada asetoheksamid itu sendiri. Selain itu 1-hidroksiheksamid juga memperlihatkan masa paruh lebih panjang, kira-kira 4-5 jam, sehingga efek asetoheksamid lebih lama daripada tolbutamid. Kira-kira 10% dari metabolit asetoheksamid diekresi melalui empedu dan dikeluarkan bersama tinja

Dosisnya 0,25-1,25 g, dosis tunggal atau dalam beberapa dosis. Isi tablet 250 mg, 500 mg. Masa kerja 12-24 jam (Anonim, 2006).

(c) Tolazamid

Tolazamid sebanding dengan klorpropamid dalam potensi, tetapi mempunyai masa kerja yang lebih singkat, serupa dengan asetoheksamid (Katzung, 1998). Diserap lebih lambat diusus daripada sediaan lainnya; efeknya terhadap kadar glukosa darah belum nyata untuk beberapa jam setelah obat diberikan. Masa paruh kira-kira 7 jam. Dalam tubuh tolazamid diubah menjadi p-karboksitolazamid, 4-hidroksimetiltolazamid dan senyawa-senyawa lain; beberapa diantaranya memiliki sifat hipoglikemik yang cukup kuat. Tolazamid memiliki sifat khusus yaitu menurunkan resistensi insulin di jaringan hati dan diluar hati serta pemberian jangka panjang dapat memperbaiki resistensi insulin. Dosisnya 100-250 mg, dosis tunggal atau dalam beberapa dosis. Jika dibutuhkan lebih dari 500 mg/hari, maka dosisnya harus dibagi dan diberikan dua kali sehari (Katzung, 1998) Isi tablet 100 mg, 250 mg masa kerja 10-14 jam (Anonim, 2006).

(d) Klorpropamid

Cepat diserap oleh usus, 70-80% dimetabolisme dalam hati dan metabolitnya cepat diekresi seluruhnya melalui ginjal. Selain itu klorpropamid juga memiliki sifat retensi natrium, karena itu hati-hati pada DM dengan hipertensi pada pemberian jangka panjang. Dalam darah obat ini terikat albumin; masa paruhnya kira-kira 36 jam sehingga efeknya masih terlihat beberapa hari setelah pengobatan dihentikan. Efek hipoglikemik maksimal dosis tunggal terjadi kira-kira 10 jam setelah obat itu diberikan. Efek maksimal pemberian berulang, baru tercapai setelah 1-2 minggu. Sedangkan ekskresinya baru lengkap setelah beberapa minggu. Dosisnya 100-500 mg, dosis tunggal. (Katzung, 1998) Isi tablet 5 mg. Masa kerja 15 jam. (Anonim, 2006).

(e) Sulfonilurea generasi kedua :

Dua senyawa sulfonilurea yang kuat, gliburid dan glipizid, dipertimbangkan sebagai "generasi kedua" obat hipoglikemik (Katzung, 1998). Sulfonilurea generasi kedua menyebabkan sedikit retensi air atau tidak ada sama sekali yang merupakan masalah potensi

dengan beberapa agen generasi pertama (Price dan Wilson, 2006). Sulfonilurea generasi kedua dibagi menjadi dua yaitu:

1)) Gliburid / Glibenklamid

Gliburid dimetabolisme di hati menjadi produk dengan aktivitas hipoglikemik yang sangat rendah. Walaupun analisis spesifik untuk senyawa yang tidak dimetabolisme menggambarkan waktu paruh plasma yang singkat, efek biologik gliburid jelas menetap 24 jam setelah dosis tunggal pagi hari pada penderita diabetes. Dosis awal yang biasa 2,5 mg/hari atau kurang, dan dosis pemeliharaan rata-rata 5-10 mg/hari diberikan dosis tunggal pagi hari; dosis pemeliharaan yang lebih tinggi dari 20 mg/hari tidak dianjurkan (Katzung, 1998). Cara kerjanya sama dengan derivat sulfonilurea lainnya. Pada pengobatan dapat terjadi kegagalan primer dan sekunder dengan seluruh kegagalan kira-kira 21% selama 1,5 tahun. Gliburid efektif dengan pemberian dosis tunggal. Bila pemberian dihentikan obat akan bersih dari serum sesudah 36 jam. Dosisnya 5-20 mg, 1-2 kali sehari (lebih dari 10

mg, dalam 2 dosis). Isi tablet 5 mg. Masa kerja 15 jam.(Anonim, 2006).

2)) Glipizid

Glipizid mempunyai waktu paruh yang paling pendek (2-4 jam) dari obat-obat yang lebih manjur. Untuk mendapatkan efek maksimum dalam mengurangi hiperglikemia sesudah makan, obat ini harus diberikan 30 menit sebelum makan pagi, karena absorpsi yang cepat akan diperlambat bila obat diberikan bersama makanan. Dosis awal yang dianjurkan adalah 5mg/hari, dengan kenaikan sampai 15 mg/hari yang diberikan sebagai dosis tunggal. Dosis maksimum yang dianjurkan adalah 30 mg/hari (Katzung, 1998).

3)) Glikasid

Mempunyai sifat khusus yaitu efek hipoglikemik sedang, sehingga jarang menimbulkan hipoglikemia. Mempunyai efek antiagresi trombosit yang poten, sehingga tepat bila digunakan pada DM type II yang sudah mempunyai penyulit angiopati diabetic. Dapat diberikan pada gangguan faal hati dan ginjal yang ringan. Dosisnya 80-240 mg. Isi

tablet 80 mg. Masa kerja 10-12 jam (Inzucchi, 2005).

(f) Glikuidon

Mempunyai sifat khusus yaitu efek hipoglikemik sedang, sehingga jarang menimbulkan hipoglikemia. Selain itu hampir seluruhnya diekresi melalui empedu dan usus, sehingga dapat diberikan pada pasien dengan kelainan faal hati dan atau ginjal yang lebih berat. Dosisnya 30-120 mg. Isi tablet 30 mg (Anonim, 2006).

(g) Glibornuride

Mempunyai sifat khusus yaitu menekan sekresi glukosa dari hati, sehingga lebih bermanfaat untuk menekan peningkatan gula darah puasa. Selain itu juga meningkatkan kerja insulin melalui tingkat reseptor dan postreseptor. Dosisnya 12,5-100 mg. Isi tabletnya 12,5 mg (Anonim, 2006)

(2) Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua macam obat yaitu :

(a) Repraglinid

Merupakan derivat asam benzoat. Mempunyai efek antihipoglikemik ringan sampai sedang. Diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Efek samping yang dapat terjadi pada obat ini adalah keluhan gastrointestinal (Anonim, 2006).

(b) Nateglinid

Cara kerja hampir sama dengan repaglinide, namun merupakan derivat dari fenilalanin. Diabsorpsi cepat setelah pemberian oral dan diekskresi secara terutama melalui urin. Efek samping yang dapat terjadi pada penggunaan obat ini adalah keluhan infeksi saluran pernapasan atas (Anonim, 2006)

b). Penambah Sensitivitas pada Insulin**(1) Biguanid**

Senyawa biguanid terbentuk dari dua molekul guanidine dengan kehilangan satu molekul amonia. Sediaan yang tersedia adalah metformin, buformin, dan metformin (Katzung, 1998).

Derivat biguanid mempunyai mekanisme kerja yang berlainan dengan derivat sulfonilurea, obat-obat tersebut kerjanya tidak melalui perangsangan sekresi insulin tetapi

langsung terhadap organ sasaran. Pemberian biguanid pada orang non diabetik tidak menurunkan kadar glukosa darah; tetapi sediaan biguanid ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin. Pemberian biguanid tidak menimbulkan perubahan ILA (Insulin Like Activity) di plasma, dan secara morfologis sel pulau langerhans juga tidak mengalami perubahan (Anonim, 2006).

Biguanid tidak merangsang ataupun menghambat perubahan glukosa menjadi lemak. Pada penderita diabetes yang gemuk, ternyata pemberian biguanid menurunkan berat badan dengan mekanisme yang belum jelas pula; pada orang non diabetik yang gemuk tidak timbul penurunan berat badan dan kadar glukosa darah. Penyerapan biguanid oleh usus baik sekali dan obat ini dapat digunakan bersamaan insulin atau sulfonilurea. Sebagian besar penderita diabetes yang gagal diobati dengan sulfonilurea dapat ditolong dengan biguanid (Anonim, 2006).

Mekanisme kerja biguanid meliputi : (1) stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer, dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah; (2) mengurangi glukoneogenesis hati; (3) memperlambat absorpsi glukosa dari saluran pencernaan; (4) pengurangan

kadar glukagon plasma; dan (5) meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin (Katzung, 1998).

Farmakokinetik dan Dosis Derivat Biguanid :

(a) Metformin

Metformin berfungsi untuk;

- (1) menurunkan glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa kedalam sel otot yang dirangsang oleh insulin,
- (2) menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis,
- (3) dapat menurunkan kadar trigliserida, LDL kolesterol, dan total kolesterol, dan juga dapat meningkatkan LDL kolesterol.

Metformin berbeda dengan golongan sulfonilurea karena tidak meningkatkan sekresi insulin, jadi tidak dapat menyebabkan hipoglikemia dan tidak menaikkan berat badan tetapi kadang-kadang dapat menurunkan berat badan. Metformin menurunkan kadar glukosa puasa sebanyak 60 mg/dl dan gliko Hb 1,8%. Jadi hampir sama efektif seperti sulfonilurea. Metformin juga meningkatkan jumlah reseptor insulin. Pada saat ini metformin masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia. karena frekuensi teriadinya

asidosis laktat jauh lebih sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada kegagalan ginjal dan penyakit hati. Metformin dapat memberikan efek samping mual. Untuk mengurangi keluhan tersebut dapat diberikan pada saat atau sesudah makan. Dosisnya 500-3000 mg, 2-3 kali sehari. Isi tablet 500 mg (Anonim, 2006).

(b) Fenformin

Dari berbagai derivat biguanid, data fenformin yang paling banyak terkumpul tetapi sediaan ini kini dilarang dipasarkan di Indonesia karena bahaya asidosis laktat yang mungkin ditimbulkannya. Di Eropa fenformin digantikan metformin yang kerjanya serupa fenformin tetapi diduga lebih sedikit menyebabkan asidosis laktat. Dosisnya 50-150 mg perhari isi tablet 25 mg (Katzung, 1998).

(2) Thiazolidion / Glizaton

Thiazolidion berikatan pada peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma suatu reseptor inti sel di sel otot dan sel lemak (Katzung, 1998).

Contoh obat golongan ini adalah :

(a) Pioglitazon

Mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah pentranspor glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Obat ini dimetabolisme di hepar. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema dan juga pada gangguan faal hati. Saat ini tidak digunakan sebagai obat tunggal (Anonim, 2006).

(b) Rosiglitazon

Cara kerja hampir sama dengan pioglitazon, diekskresi melalui urin dan feses. Mempunyai efek hipoglikemik yang cukup baik jika dikombinasikan dengan metformin. Pada saat ini belum beredar di Indonesia (Anonim, 2006)

c). Penghambat Alfa Glukosinase

Golongan Penghambat Alfa Glukosinase adalah Acarbose (Glucobay 50/ Glucobay 100®). Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase didalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak

menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin. Efek samping akibat maldigesti karbohidrat berupa gejala gastrointestinal seperti meteorismus, flatulence, dan diare. Flatulence merupakan efek yang terjadi pada 50% pengguna obat ini. Alfa glukosidase inhibitor dapat menghambat bioavailabilitas metformin jika diberikan secara bersamaan pada orang normal (Anonim, 2006).

3. Efek samping penggunaan obat antidiabetik oral

a. Efek Samping Penggunaan OAD Secara Umum

Penggunaan OAD biasanya mempunyai beberapa efek samping, beberapa efek samping itu misalnya: hipoglikemi, hipersensitifitas, gejala susunan saraf, gejala hematologi, gangguan pencernaan, gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal (Bacher dan Wold, 2000).

Hipoglikemi sering terjadi pada penggunaan OAD golongan sulfonilurea yaitu klorpropamid (Katzung, 1998). Pada klorpropamid reaksi hipoglikemi yang lama sering terjadi dari pada dengan tolbutamid, terutama pada penderita tua (Katzung, 1998). Begitu juga pada sulfonilurea generasi kedua yaitu gluburid dan glipizid terdapat resiko tinggi hipoglikemi (Katzung, 1998).

Gejala saluran cerna akibat efek samping penggunaan OAD antara lain berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung yang

kadang-kadang terasa seperti sakit substernal didaerah jantung (Anonim, 2006).

Efek toksisitas hematologi seperti leukopenia selintas dan trombositopenia terjadi dalam jumlah kurang dari 1% penderita pada penggunaan klorpropamid (Katzung, 1998). Gejala susunan saraf pusat berupa vertigo, bingung, ataksia, dan sebagainya juga terjadi akibat efek samping OAD. Selain itu telah diketahui juga bahwa obat-obat tersebut dapat menimbulkan ikterus obstruktif. Ikterus biasanya bersifat sementara dan lebih sering timbul pada pemakaian klopropamid (0,4%) (Anonim, 2006).

b. Efek samping penggunaan OAD khususnya pada fungsi ginjal

Ginjal, ureter, kandung kemih, uretra merupakan satu sistem yang berperan sebagai filtrasi dan pembuangan zat yang tidak bermanfaat dan merugikan keluar tubuh bersama urin. Dalam menjalankan fungsi tersebut ginjal melaksanakan tugas ultrafiltrasi pada glomerulus, sekresi pada tubulus dan reabsorpsi pada tubulus kontortus (Santoso, dkk, 1995). Organ yang paling penting untuk ekskresi obat adalah ginjal (Arief, 1990).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa 20-25% dari kasus gagal ginjal yang dirawat disebabkan oleh obat atau zat kimia. Penelitian lain mencatat dari tahun 1976-1980, sebanyak 28 penderita gagal ginjal yang dirawat, 4 penderita (14,3%) disebabkan karena nefrotoksin. Van Stone mengambil data dari Universitas Medical Center dari seluruh

pasien gagal ginjal akut yang tercatat antara tahun 1978-1981 yang disebabkan karena obat sebesar 7%, atau menempati urutan keenam (Santoso, 1995).

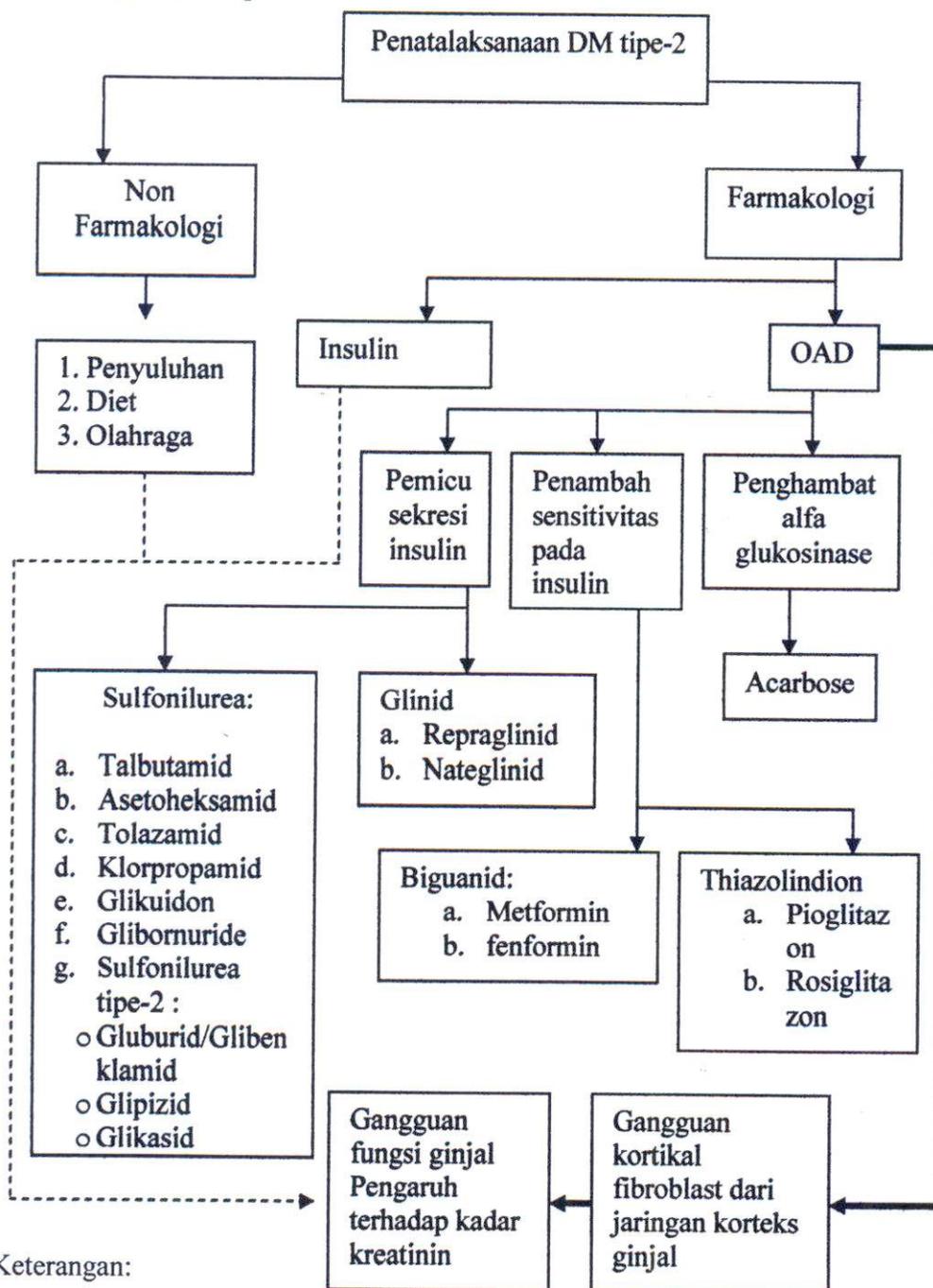
Efek samping pegguan OAD pada ginjal terlihat pada penggunaan klorpropamid dikarenakan klorpropamid mempunyai kemampuan mensintesis tubulus ginjal terhadap hormon diuretik. (Bacher dan Wald, 2000). klorpropamid juga menyebabkan retensi air pada penderita diabetes mellitus (Bacher dan Wald, 2000).

Menurut Zofirou, Stanners, dkk (2005) subyeknya adalah pasien penderita DM tanpa penyakit ginjal yang sedang menjalani rawat jalan. Rancangan penelitian melalui eksperimen dengan menggunakan tes laboratorium dengan kultur *cortical fibroblast* dari jaringan korteks ginjal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pioglitazone mempengaruhi fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan efek antiproliferative ($P < 0.0001$) dan hipertrofi ($P < 0.0001$); mengurangi sekresi kolagen tipe IV ($P < 0.01$), sekresi fibronectin ($P < 0.0001$), dan inkorporasi proline ($P < 0.0001$); mengurangi aktifitas MMP-9 ($P < 0.05$); dan mengurangi penghambat metalloproteinase-1 jaringan (TIMP-1) dan sekresi TIMP-2 ($P < 0.001$ dan $P < 0.0001$, secara respective).

Gambaran klinis gagal ginjal karena obat ditunjukkan dengan oliguria sampai anuria, selain itu pada pemeriksaan darah ditemukan kenaikan keseimbangan urea nitrogen (BUN) mencapai 100 mg/hari.

Pada pemeriksaan fungsi ginjal yang lain seperti kreatinin dan ureum pada kondisi gagal ginjal yang berat terjadi kenaikan kadar kreatinin dan ureum yang cukup tinggi sampai 3-4 kali harga normal, yang harga normalnya 0.7-1.5 mg/dl atau 62-132 $\mu\text{mol/l}$ (Murray dkk

B. Kerangka Konsep



Keterangan:

- - - - - = Berpengaruh terhadap kadar kreatinin tetapi tidak diteliti
- = Berpengaruh terhadap kadar kreatinin dan diteliti
- = Terbagi menjadi

C. Hipotesis

1. Diduga ada pengaruh yang positif dan signifikan obat antidiabetik oral terhadap kreatinin pada penderita DM tipe -2.
2. Diduga OAD Pioglitazon golongan Thiazolidion paling berpengaruh terhadap kadar kreatinin dibandingkan dengan OAD yang lain pada