

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) adalah jenis penyakit yang tidak menular yang diklasifikasikan sebagai golongan penyakit metabolik. Penyakit ini didefinisikan sebagai kadar gula darah yang terus-menerus tinggi akibat kurangnya sekresi, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes melitus tipe 1 (T1DM) dan diabetes melitus tipe 2 (T2DM) adalah dua kategori utama yang diklasifikasikan dalam penyakit ini. Diabetes melitus yang bergantung pada insulin, atau diabetes melitus tipe 1 (T1DM), dibedakan dari diabetes melitus tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis yang paling umum di masyarakat, yang mencakup sekitar 80% dari semua kasus penyakit ini. Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia, resistensi insulin, dan insufisiensi relatif. Meskipun jenis diabetes ini biasanya menyerang orang dewasa, dalam dua tahun terakhir dilaporkan juga menyerang anak muda, dengan usia rata-rata 12 hingga 16 tahun. Wanita lebih mungkin menderita diabetes tipe ini daripada pria.¹

Menurut perkiraan dari Federasi Diabetes Internasional (IDF), 483 juta orang dewasa berusia antara 20 hingga 79 tahun menderita diabetes melitus pada tahun 2019, yang merupakan 9,3% dari populasi global. Estimasi kejadian diabetes pada populasi meningkat seiring bertambahnya usia, dengan 111,2 juta orang, atau 19,9%, berada dalam rentang usia 65–79 tahun. Diperkirakan angka ini akan meningkat lebih banyak lagi, mencapai 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045 (IDF, 2019).² Dengan jumlah penderita 10,7 juta jiwa, Indonesia menduduki peringkat ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak. Mengingat Indonesia merupakan satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk dalam daftar tersebut, dapat dihitung bahwa Indonesia menempati peringkat ketiga di kawasan tersebut untuk prevalensi diabetes di Asia Tenggara, dengan prevalensi sebesar 11,3%. Studi Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018

mengumpulkan informasi mengenai penderita diabetes melitus yang berusia minimal 15 tahun. Berdasarkan hasil Riskesdas 2018, 2% penduduk Indonesia yang berusia 15 tahun ke atas memiliki diagnosis medis diabetes melitus. Angka ini merupakan peningkatan dari prevalensi diabetes melitus pada penduduk usia 15 tahun ke atas yang sebesar 1,5% sebagaimana dilaporkan dalam data Riskesdas 2013. Namun, hasil pemeriksaan gula darah menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Berdasarkan statistik ini, hanya sekitar 25% dari penderita diabetes yang menyadari bahwa dirinya mengidap penyakit tersebut.³ Diabetes tipe 2 (DMT2) merupakan bentuk penyakit yang paling banyak dijumpai di Indonesia (Dinkes DIY, 2018).

Resistensi insulin, atau ketidakmampuan sel target untuk bereaksi terhadap insulin, merupakan akar penyebab diabetes tipe 2. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh penuaan, obesitas, dan berkurangnya aktivitas fisik.⁴ Berbeda dengan DM tipe 1, DM tipe 2 tidak menyebabkan kerusakan autoimun pada sel β Langerhans; sebaliknya, hati dapat memproduksi terlalu banyak glukosa. Pada diabetes tipe 2, insufisiensi insulin bersifat relatif daripada absolut, yang menyebabkan peningkatan kerusakan pada sel pankreas dan resistensi insulin sebelum defisit insulin terwujud.⁵ Penderita diabetes tipe 2 sering kali mengalami gejala klasik, seperti poliuria (sering buang air kecil), polidipsia (sering haus), polifagia (sering makan), dan penurunan berat badan. Gejala lainnya meliputi kelemahan dan kelelahan, mata sayu atau kabur, penyembuhan luka yang tertunda, kesemutan di tangan dan kaki, serta rasa tidak nyaman.^{6,7,8,9}

Terdapat beberapa pemeriksaan darah di laboratorium untuk mendiagnosis Diabetes dan Prediabetes.^{10,11}

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

Seiring dengan mengatur pola makan dan olahraga maka di saat bersamaan terapi farmakologis juga dapat dilakukan. Terapi ini sendiri terdiri dari obat oral dan injeksi. Ada banyak Obat Anti-Diabetes (OAD) yang mekanisme kerjanya berbeda - beda. Obat Anti-Diabetes merupakan terapi yang membantu mengontrol kadar gula darah. Terdapat beberapa golongan obat Anti-Diabetik oral dan injeksi beserta contoh obatnya yaitu:¹²

1. Obat Antihiperglikemia Oral

Terdapat 5 golongan obat antihiperglikemi oral yang dibagi berdasarkan cara kerjanya :

1. Pemicu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

a) Sulfonilurea

Kelompok obat ini terutama menyebabkan peningkatan produksi insulin oleh sel-sel beta di pankreas. Dua efek samping utama dari penggunaan kelompok obat ini adalah penambahan berat badan dan hipoglikemia. Terhadap para pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (lansia, gangguan fungsi hati dan ginjal) perlu kiranya perhatian dalam memberikan sulfonilurea. Contoh obat golongan ini adalah glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliclazide dan gliquidone.

b) Glinid

Glinida berfungsi hampir serupa dengan sulfonilurea, meskipun menargetkan reseptor lain. Pada akhirnya, obat ini menghambat peningkatan sekresi insulin fase pertama. Glinida adalah golongan obat farmasi yang mencakup Repaglinida (turunan asam benzoat) dan Nateglinida (turunan fenilalanina). Setelah pemberian oral, obat

ini cepat diserap dan cepat dikeluarkan oleh hati. Glinid berfungsi menangani hiperglikemia *post prandial*. Hipoglikemia dapat mungkin terjadi sebagai efek samping dari pemberian obat ini, namun sekarang obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

2. Meningkatkan Sensivitas Insulin (*Insulin Sensitizers*)

a) Metformin

Metformin terutama menurunkan sintesis glukosa hati (glukoneogenesis) dan meningkatkan penyerapan glukosa jaringan perifer. Metformin merupakan pengobatan lini pertama untuk diabetes tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada individu dengan fungsi ginjal yang buruk (laju filtrasi glomerulus [GFR] 30–60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan kepada individu dengan penyakit hipoksemia (penyakit serebrovaskular, sepsis, penyakit paru obstruktif kronik, dan gagal jantung fungsional kelas III–IV) atau mereka yang memiliki kelainan hati yang parah. Masalah gastrointestinal lainnya seperti dispepsia dan diare merupakan efek samping metformin yang mungkin terjadi.

b) Tiazolidinedion (TZD)

Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma) adalah reseptor nuklir yang terdapat di sel hati, lemak, dan otak. TZD adalah agonis reseptor ini. Dengan meningkatkan kadar protein pengangkut glukosa dan meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer, kelompok obat ini mengurangi resistensi insulin.

Obat-obatan dalam golongan ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung fungsional kelas III–IV karena potensi TZD menyebabkan retensi cairan, yang akan memperburuk edema atau retensi cairan. Pemantauan berkala diperlukan karena obat-obatan dalam golongan ini berpotensi menyebabkan kerusakan hati. Pioglitazone adalah salah satu obat dalam golongan ini.

3. Menghambat Alfa Glukosidase

Obat ini mencegah enzim alfa glukosidase saluran pencernaan bereaksi, yang mencegah usus halus menyerap glukosa. Inhibitor alfa glukosidase tidak boleh digunakan pada pasien dengan sindrom iritasi usus besar (IBS), disfungsi hati yang signifikan, atau LFG ≤ 30 ml/menit/1,73 m². Kembung, atau penumpukan gas di usus, adalah salah satu efek samping potensial obat yang dapat menyebabkan flatus. Obat ini dapat diberikan dalam dosis kecil untuk meminimalkan efek negatif selama pemberian awal. Acarbose adalah salah satu obat yang termasuk dalam golongan ini.

4. Menghambat Enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

Tubuh mengandung sejumlah besar serin protease Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Ketika alanin atau prolin hadir di posisi kedua peptida N-terminal, enzim DPP-4 memecah peptida menjadi dua asam amino. DPP-4 tersedia dalam bentuk yang larut dalam plasma dan hadir di usus, membran batas sikat ginjal, hati, dan endotelium vaskular kapiler vili, di antara organ-organ lainnya. Dengan memblokir situs peningkatan DPP-4, inhibitor DPP-4 akan menghentikan inaktivasi peptida mirip glukagon (GLP)-1. Dengan mencegah GLP-1 dan polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa (GIP) menjadi tidak aktif dalam aliran darah, proses penghambatan ini akan meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan sekresi glukagon, dan memperbaiki toleransi glukosa. Obat oral yang dikenal sebagai penghambat DPP-4 meliputi vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin.

5. Menghambat Enzim Sodium Glucose co-Transporter 2

Obat ini bekerja untuk mencegah glukosa diserap kembali di tubulus proksimal ginjal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat ini menurunkan tekanan darah dan berat badan, yang merupakan manfaatnya. Infeksi saluran kemih dan vagina merupakan efek samping dari obat ini. Jika LFG pasien DM kurang dari 45 mililiter per menit, obat tidak dapat digunakan, dan dosisnya harus diubah. Karena obat ini

dapat menyebabkan ketoasidosis, sangat penting untuk memperhatikan cara pemberiannya.

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Melakukan penurunan terhadap produktivitas glukosa hati dan juga melakukan peningkatan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3 %
Thiazolidinedione	Mempertinggi sensitifitas pada insulin	Edema	0,5-1,4 %
Sulfonilurea	Menambah sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2 %
Glinid	Menambah sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0 %
Penghambat Alfa-Glukosidase	Memperlambat 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	Memperlambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9 %

2. Obat Antihiperglikemia Injeksi

Obat anti hiperglikemia injeksi memiliki beberapa golongan, diantaranya insulin, GLP-1 RA dan gabungan dari insulin dan GLP-1 RA.

1. Insulin

Insulin digunakan pada keadaan :

- Saat diperiksa kadar HbA1c $\geq 7,5\%$ dan sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetik.
- Saat diperiksa kadar HbA1c $> 9\%$.
- Berat badan menurun dengan cepat.
- Terjadi hiperglikemia berat dengan diiringi ketosis.
- Terjadi krisis hiperglikemia.

- Kegagalan terhadap kombinasi obat hipoglikemik oral (OHO) dosis maksimal.
- Stress berat (operasi besar, infeksi sistemik, infark miokard akut, stroke).
- Ibu hamil dengan diabetes melitus gestasional yang gagal dikendalikan dengan perencaan makan.
- Fungsi hati dan ginjal terganggu secara kronis.
- Alergi atau kontradiktif terhadap obat hipoglikemik oral (OHO).

Jenis dan Proses Kerja Insulin.

Ditinjau dari cara kerjanya, insulin digolongkan dalam 6 jenis :

- Insulin kerja cepat (*Rapid-acting* insulin).
- Insulin kerja pendek (*Short-acting* insulin).
- Insulin kerja menengah (*Intermediate-acting* insulin).
- Insulin kerja panjang (*Long-acting* insulin).
- Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long-acting* insulin).
- Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed* insulin).
- Insulin campuran tetap, kerja ultra panjang dengan kerja cepat.

Efek samping terapi insulin :

- Dampak negatif yang utama yaitu terjadinya hipoglikemi.
- Dampak negatif lainnya adalah timbulnya alergi terhadap insulin.

2. GLP-1 RA

GLP-1 RA adalah obat yang disuntikkan secara subkutan ke pasien diabetes dengan maksud agar kadar glukosa darah menurun yaitu dengan mempertinggi kadar GLP-1 dalam darah. Obat ini diklasifikasikan menjadi dua kelompok: kerja pendek dan kerja panjang, berdasarkan cara kerjanya.

RA GLP-1 kerja pendek, seperti exenatide, memiliki waktu paruh kurang dari dua puluh empat jam dan diberikan dua kali sehari. RA GLP-1 kerja panjang, seperti lixisenatide dan liraglutide, digunakan sekali sehari. Sediaan tertentu, seperti dulaglutide, exenatide, LAR, dan semaglutide, diberikan seminggu sekali. Kelas obat ini dapat dikonsumsi dengan insulin dan dengan semua bentuk obat antidiabetik oral lainnya, kecuali inhibitor DPP-4.

3. Kombinasi Insulin Basal dengan GLP-1 RA

Sementara GLP-1 RA sebagian besar menurunkan gula darah pasca makan dengan tujuan akhir menurunkan HbA1c, insulin basal terutama menurunkan gula darah puasa. Keuntungan tambahan dari insulin basal plus GLP-1 RA termasuk penurunan risiko hipoglikemia dan penurunan potensi kenaikan berat badan.¹²

Meningkat estimasi dan meningkatnya insiden diabetes tipe 2 di seluruh dunia, penelitian tentang gambaran efektivitas pengobatan antidiabetik pada penderita DM menjadi sangat penting. Dengan lokasi penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Tobelo, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui, pada akhirnya, efektivitas pengobatan antidiabetik dalam mengatur gula darah selama terapi Diabetes Melitus Tipe 2. Mengingat di Provinsi Maluku Utara prevalensi penderita diabetes sebesar 1%, sedangkan di Kabupaten Halmahera Utara sebesar 0,58% pada tahun 2023 (Riskesdas 2018).

1.2. Rumusan Masalah

Obat Antidiabetik tipe 2 manakah yang paling efektif terhadap para pasien DM tipe 2 yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tobelo tahun 2022 – 2023 agar kadar gula darahnya menurun.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menemukan Obat Antidiabetik tipe 2 yang paling efektif untuk diberikan kepada para pasien DM tipe 2 yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tobelo agar kadar gula darah mereka mengalami penurunan.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Memahami bagaimana karakter para pasien DM Tipe 2 (usia, jenis kelamin, diagnosis penyakit, data hasil pemeriksaan laboratorium kadar gula darah) yang melakukan rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tobelo.
2. Memahami tentang deskripsi pemanfaatan obat Antidiabetik yang paling sering dipergunakan oleh pasien DM Tipe 2 yang sedang melakukan rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tobelo tahun 2023.
3. Memahami tentang bagaimana mengendalikan gula darah secara efektif pada pasien DM Tipe 2 yang sedang melakukan rawat jalan di Rumah Sakit Umum Daerah Tobelo.

1.4. Manfaat Penelitian

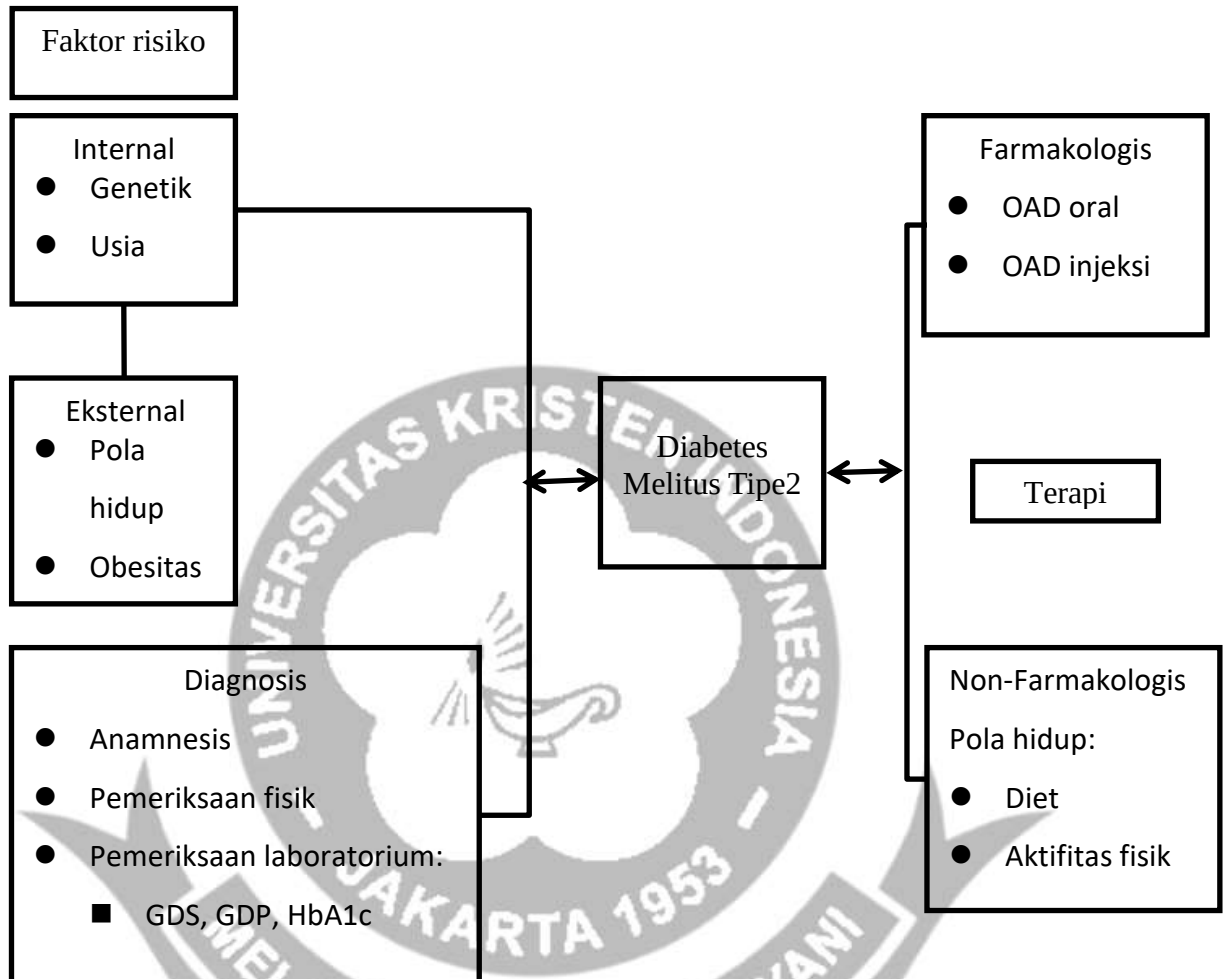
1.4.1 Manfaat Praktis atau Aplikatif

Riset ini berguna sebagai bahan literatif dalam menjalankan program kesehatan khususnya terhadap pemilihan obat-obatan pada pasien DM Tipe 2.

1.4.2 Manfaat Teoritis atau Akademis

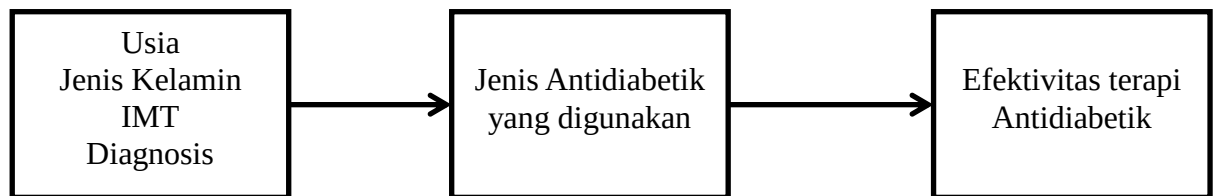
Riset ini diharapkan membantu meningkatkan pemahaman pembaca khususnya dalam masalah efektifitas pemberian obat antidiabetik.

1.5. Kerangka Teori



Bagan 1.1. Kerangka Teori

1.6. Kerangka Konsep



Bagan 1.2. Kerangka Konsep

