

LAPORAN KASUS BESAR

DIABETES MELITUS TIPE II



Oleh: dr. Desi Deviana Djokohartono

DPJP:
dr. Fina Hardina, SpPD

Pendamping Internsip:
dr. Tri Kristiyani

PROGRAM INTERNSIP DOKTER INDONESIA

RS BHAYANGKARA PROF. AWALOEDIN DJAMIN SEMARANG

4 AGUSTUS – 3 FEBRUARI 2022

LAPORAN KASUS

IDENTITAS PASIEN

- Nama : Ny. SNR
- Tempat/tanggal lahir : Semarang/16 Mei 1955
- Usia : 57 tahun
- Jenis kelamin : Perempuan
- Pekerjaan : Pedagang
- Agama : Islam
- Status pernikahan : Menikah
- No. Rekam medis : 18-09-165xxx

ANAMNESIS

A. Keluhan Utama

Lemas

B. Riwayat Penyakit Sekarang

Pasien datang dengan keluhan lemas sejak 2 hari smrs. Pasien juga mengeluh mual dan muntah sebanyak 2x. Keluhan lain terdapat nyeri kepala, seperti ditekan, berputar dan berdenyut disangkal. Keluhan demam, batuk, pilek, BAB cair disangkal, BAK dalam batas normal.

C. Riwayat Penyakit Dahulu

Pasien belum pernah merasakan keluhan seperti ini sebelumnya. Terdapat riwayat hipertensi tinggi dan diabetes melitus 1 tahun terakhir, tanpa pengobatan rutin. Riwayat kelainan jantung disangkal pasien.

D. Riwayat Penyakit Keluarga

Keluhan serupa pada anggota keluarga pasien disangkal. Riwayat hipertensi dan diabetes melitus pada anggota keluarga pasien juga disangkal. Riwayat penyakit gangguan pembekuan darah pada anggota keluarga disangkal.

PEMERIKSAAN FISIK

A. STATUS GENERALIS

- Keadaan Umum : tampak sakit sedang
- Kesadaran : GCS 15 (E4V5M6)
- Tanda Vital:
 - Tekanan Darah : 154/92 mmHg
 - Nadi : 95 x/menit
 - Suhu : 36,6°C
 - Pernapasan : 20 x/menit
 - Saturasi oksigen : 99% room air
- Kepala
Mesocephal, rambut berwarna hitam, tidak mudah dicabut, kulit kepala tidak ada kelainan.
- Mata
Bentuk simetris, pupil ODS bulat, isokor, reflex cahaya (+/+), konjungtiva anemis (-/-), sklera ikterik (-/-)
- Hidung
Bentuk normal, sekret (-/-), deviasi septum (-).
- Telinga
Normotia, discharge (-/-).
- Mulut
Lidah tidak ada kelainan, uvula di tengah, faring tidak hiperemis, tonsil T1/T1, mulut tidak tampak kering.
- Thorax
 - a. Paru
 - Inspeksi : bentuk normal, simetris saat statis dan dinamis
 - Palpasi : stem fremitus sama kuat

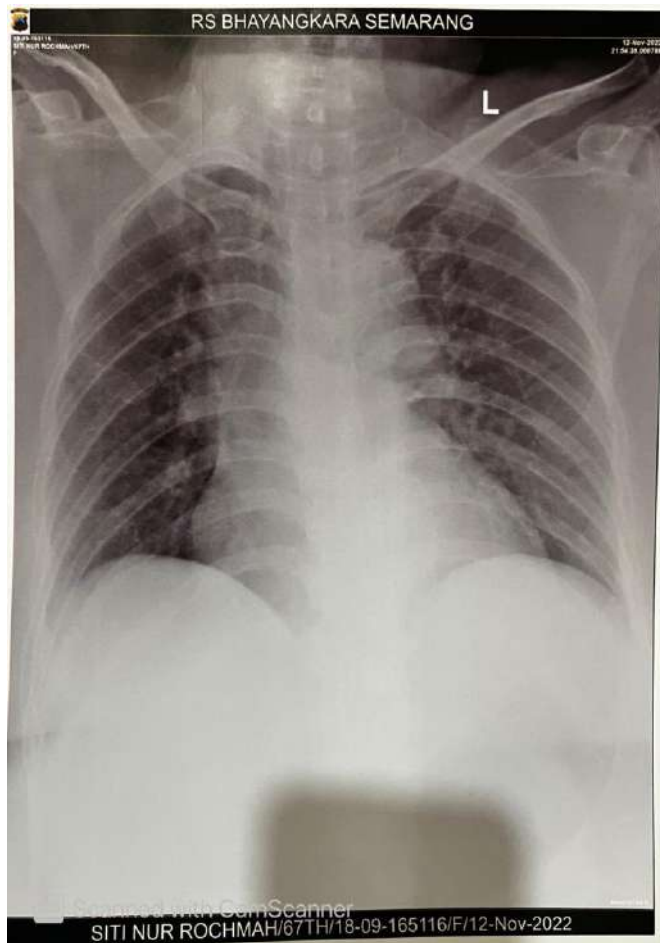
- Perkusi : sonor pada seluruh lapang paru
- Auskultasi : suara napas vesikuler (+/+), rhonki basah kasar (-/-), wheezing (-/-)
- b. Jantung
 - Inspeksi : pulsasi iktus kordis tidak tampak
 - Palpasi : iktus kordis tidak teraba
 - Perkusi:
 - Batas atas jantung di ICS II midclavícula line sinistra
 - Batas kanan jantung sejajar ICS IV parasternal line dextra
 - Batas kiri jantung di ICS V midclavícula line sinistra.
 - Auskultasi : bunyi jantung I/II regular, murmur (-), gallop (-)
- Abdomen
 - Inspeksi : datar
 - Auskultasi : bising usus (+), normal
 - Palpasi : supel, nyeri tekan (-), hepar dan lien tidak teraba
 - Perkusi : timpani di seluruh kuadran abdomen
- Ekstremitas : Akral hangat (+), CRT < 2 detik, edema (-), tidak terdapat luka terbuka, ulkus maupun eksim.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

A. Laboratorium

PEMERIKSAAN	HASIL	SATUAN	NILAI RUJUKAN
12 NOVEMBER 2022			
Hemoglobin	12.4	g/dL	12-16
Hematokrit	38.0	%	37-47
Eritrosit	4.54	$10^6/\text{mm}^3$	4.2-5.5
Leukosit	10.83	$10^3/\text{mm}^3$	4-11
Trombosit	272	$10^3/\text{mm}^3$	150-450
MCV	89.4	fL	80-100
MCH	27.3	pg	27-34
MCHC	34.4	g/dL	32-36
RDW	14.5	%	11.6-14.6
MPV	7.4	fL	7.2-11.1
PDW	14.9	dl	9.0-17.0
Glukosa (Strip)	294 (H)		70-150
Natrium	133 (L)	mmol/L	135-148
Kalium	3.7	mmol/L	3.7-5.3
Clorida	102	mmol/L	98-109
Kalsium	10.1	mg/dL	8.6-10.3
RAPID ANTIGEN COVID	NEGATIF		NEGATIF
13 NOVEMBER 2022			
Ureum	32	mg/dL	17-43
Creatinin	0.77	mg/dL	0.60-1.10
14 NOVEMBER 2022			
Glukosa (strip)	143		70-150
HBA1C	6.5	%	<6.5

B. X Foto Thorax AP



Cor: apeks melebar ke laterokaudal

Elongatio aorta

Pulmo : corakan vaskuler kasar

Tak tampak bercak pada kedua paru.

Diafragma dan kedua sinus costophrenicus normal.

Tulang dan soft tissue baik.

KESAN :

- Cardiomegaly
- Elongatio aorta
- Tak tampak infiltrat paru

RESUME

Pasien perempuan usia 57 tahun, dengan keluhan lemas sejak 2 hari smrs. Pasien juga mengeluh mual dan muntah sebanyak 2x. Keluhan lain terdapat nyeri kepala, seperti ditekan, berputar dan berdenyut disangkal. Keluhan demam, batuk, pilek, BAB cair disangkal, BAK dalam batas normal. Pasien memiliki riwayat penyakit kronis hipertensi dan diabetes melitus 1 tahun terakhir, tanpa pengobatan rutin. Pemeriksaan fisik didapatkan TD 154/92 mmHg. Pemeriksaan penunjang laboratorium didapatkan GDS 294, elektrolit Natrium 133 mmol/L, HBA1C 6.5%. Pemeriksaan penunjang radiologi rontgen Thorax didapatkan kesan Cardiomegaly, Elongatio aorta

DIAGNOSIS

- **Diagnosis kerja**
Hiperglikemia dd/ Diabetes Melitus tipe 2
- **Diagnosis tambahan**
Hipertensi
Vomitus

TATALAKSANA

Farmakologi

- Inf Nacl 0.9% loading 500 cc → lanjut 20 tpm
- Inj omeprazole 40 mg/12 jam
- Inj ondancetron 8 mg/12 jam
- Inj ketolorac 30 mg/12 jam
- Inj insulin Novorapid (sliding scale)/8 jam
- Glimepiride 2 mg 1x1 po
- Sulcrafat syrup 3xC1 po
- Paracetamol 500 mg 3x1 po

Obat pulang

- Glimepiride 2 mg 1x1 po
- Acarbose 100 mg 3x1 po
- Amlodipine 10 mg 1x1 po
- Ramipril 2,5 mg 2x1 po
- Omeprazole 20 mg 2x1 po ac
- Paracetamol 500 mg 3x1 po (k.p demam, nyeri)

Non farmakologi

- Rawat ruang biasa
- Diet lunak DM

EDUKASI

- Menjelaskan mengenai penyakit yang diderita pasien
- Menjelaskan pengobatan yang diberikan
- Menjelaskan komplikasi yang dapat timbul dari penyakit pasien
- Menjelaskan efek samping pengobatan diabetes melitus (waspada hipoglikemia)
- Memberikan saran untuk menjalani pola hidup sehat
- Menghimbau untuk kontrol rutin mengenai diabetes melitus, untuk evaluasi pola hidup sehat serta terapi yang diberikan

PROGNOSIS

- Ad vitam : Dubia ad Bonam
- Ad functionam : Dubia ad bonam
- Ad sanationam : Dubia ad malam

FOLLOW UP

1. Tanggal 13/11/2022

- S : lemas (+), mual (+), muntah (+) 1x, demam (-)
- O : KU sedang, CM
TD: 144/88 mmHg
HR: 78x/m
RR: 20x/m
S: 36.7°C
GDS: 309
- A : Hiperglikemia, Hipertensi, Vomitus
- P : Advice DPJP :
 - Inj insulin Novorapid sliding scale/8 jam
 - Glimepiride 2 mg 1x1 po → Stop
 - Terapi lain lanjut sesuai advice DPJP

2. Tanggal 14/11/2022

- S : lemas (+) berkurang, mual (+), muntah (-), demam (-), pusing (+)
- O : KU sedang, CM
TD: 138/82 mmHg
HR: 87x/m
RR: 20x/m
S: 36.5°C
GDS : 143
- A : DM tipe 2, Hipertensi, Vomitus
- P : Terapi lanjut.

3. Tanggal 15/11/2022

- S : lemas (-), mual (-), muntah (-), demam (-), nyeri kepala (+) berkurang
- O : KU sedang, CM
TD: 132/78 mmHg
HR: 93x/m
RR: 20x/m
S: 36.5°C
GDS 179
- A : DM tipe 2, Hipertensi
- P : Advice DPJP :
 - Pasien rawat jalan, obat pulang:
 - Glimepiride 2 mg 1x1 po
 - Acarbose 100 mg 3x1 po
 - Amlodipine 10 mg 1x1 po

- Ramipril 2,5 mg 2x1 po
- Omeprazole 20 mg 2x1 po ac
- Paracetamol 500 mg 3x1 po (k.p demam, nyeri)

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.

Epidemiologi

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus di samping berbagai kondisi lainnya. Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berdasarkan penyebabnya, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain. Pada pedoman ini, hiperglikemia yang dibahas adalah yang terkait dengan DM tipe 2. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Organisasi WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. Badan kesehatan dunia WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi International Diabetes Federation (IDF) juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 - 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030.

Patogenesis

Diabetes Melitus Tipe 2 Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (egregious eleven) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:

1. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja

2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.

3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa.

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai the egregious eleven

Kegagalan sel beta pankreas, pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis glukagon-like peptide (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

Disfungsi sel alfa pankreas, sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (hepatic glucose production) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA), penghambat DPP-4 dan amilin

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

Otot, pada pasien DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin dan tiazolidinedion.

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

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

Kolon/Mikrobiota, perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

Usus halus, glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide (GIP). Pada pasien DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah penghambat DPP-4. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa glukosidase adalah acarbose.

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim sodium glucose co-transporter -2 (SGLT-2) pada bagian convulated tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran sodium glucose co-transporter - 1 (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah penghambat SGLT2. Dapagliflozin, empagliflozin dan canagliflozin adalah contoh obatnya.

Lambung, penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan

lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

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

DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. Beberapa dekade terakhir, terbukti bahwa adanya hubungan antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis DM tipe 2, yang dianggap sebagai kelainan imun (immune disorder). Kelainan metabolik lain yang berkaitan dengan inflamasi juga banyak terjadi pada DM tipe 2.

Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

Tipe 1

- Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut - Autoimun - Idiopatik

Tipe 2

- Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

Diabetes melitus gestasional

- Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes

Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain

- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, maturity onset diabetes of the young [MODY])
- Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis)
- Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Diagnosis

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

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

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Kriteria Diagnosis

- Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT) .

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).

- Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dL.
- Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 - jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL.
- Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
- Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

Obat Antihiperglikemia Oral, berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 6 golongan:

1. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin Secretagogue)

- Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal). Contoh obat dalam golongan ini adalah glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide.

- Glinid

Merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

2. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin (Insulin Sensitizers)

- Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30 ' 60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG < 30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik), gagal jantung NYHA (New York Heart Association) fungsional kelas III-IV. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain.

- Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh

sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone.

3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan $LFG \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gangguan faal hati yang berat, irritable bowel syndrome (IBS). Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya dapat diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

4. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran brush border ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari glucagon-like peptide (GLP)-1. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

5. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan

menggunakan obat ini bila LFG kurang dari 45 ml/menit. Hati-hati karena obat ini juga dapat mencetuskan ketoasidosis

Obat Antihiperglikemia Suntik, termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, GLP-1 RA dan kombinasi insulin dan GLP-1 RA.

Insulin, digunakan pada keadaan :

- HbA1c saat diperiksa $\geq 7.5\%$ dan sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes
- HbA1c saat diperiksa $> 9\%$
- Penurunan berat badan yang cepat
- Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- Krisis hiperglikemia
- Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
- Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- Kehamilan dengan DM/diabetes melitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan
- Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
- Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Jenis dan Lama Kerja Insulin Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 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 :

- Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia
- Penatalaksanaan hipoglikemia dapat dilihat dalam bagian komplikasi akut DM.
- Efek samping yang lain berupa reaksi alergi terhadap insulin

Insulin diberikan dengan dasar bahwa sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi basal dan sekresi prandial. Terapi insulin diupayakan mampu menyerupai pola sekresi insulin yang fisiologis. Defisiensi insulin mungkin berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan. Terapi insulin untuk substitusi ditujukan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi. Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa/sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang, panjang atau ultrapanjang). Penyesuaian dosis insulin basal untuk pasien rawat jalan dapat dilakukan dengan menambah 2 - 4 unit setiap 3 - 4 hari bila sasaran terapi belum tercapai. Apabila sasaran glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan HbA1c belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial (meal-related). Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja cepat (rapid acting) yang disuntikan 5 - 10 menit sebelum makan atau insulin kerja pendek (short acting) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan. Insulin basal juga dapat dikombinasikan dengan obat antihiperglikemia oral untuk menurunkan glukosa darah prandial seperti golongan obat peningkat sekresi insulin kerja pendek (golongan glinid), atau penghambat penyerapan karbohidrat dari lumen usus (acarbose), atau metformin (golongan biguanid). Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian.

Agonis GLP-1 (GLP-1 RA) /Incretin Mimetic

Inkretin adalah hormon peptida yang disekresi gastrointestinal setelah makanan dicerna, yang mempunyai potensi untuk meningkatkan sekresi insulin melalui stimulasi glukosa. Dua macam inkretin yang dominan adalah glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) dan GLP-1. GLP-1 RA mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, menghambat nafsu makan, dan memperlambat pengosongan lambung sehingga menurunkan kadar glukosa darah postprandial. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah: Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, Lixisenatide dan Dulaglutide.

Pemberian Pengobatan DM tipe 2

- ✓ Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1c saat diperiksa $< 7,5\%$ maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral.
- ✓ Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$, atau pasien yang sudah mendapatkan monoterapi dalam waktu 3 bulan namun tidak bisa mencapai target HbA1c $< 7\%$, maka dimulai terapi kombinasi 2 macam obat yang terdiri dari metformin ditambah dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja berbeda. Bila terdapat intoleransi terhadap metformin, maka diberikan obat lain seperti tabel lini pertama dan ditambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda.
- ✓ Kombinasi 3 obat perlu diberikan bila sesudah terapi 2 macam obat selama 3 bulan tidak mencapai target HbA1c $< 7\%$
- ✓ Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa $> 9\%$ namun tanpa disertai dengan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan yang cepat, maka dapat diberikan terapi kombinasi 2 atau 3 obat, yang terdiri dari metformin (atau obat lain pada lini pertama bila ada intoleransi terhadap metformin) ditambah obat dari lini ke 2.
- ✓ Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa $> 9\%$ dengan disertai gejala dekompensasi metabolik maka diberikan terapi kombinasi insulin dan obat hipoglikemik lainnya.
- ✓ Pasien yang telah mendapat terapi kombinasi 3 obat dengan atau tanpa insulin, namun tidak mencapai target HbA1c $< 7\%$ selama minimal 3 bulan pengobatan, maka harus segera dilanjutkan dengan terapi intensifikasi insulin.
- ✓ Jika pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan, maka keputusan pemberian terapi dapat menggunakan pemeriksaan glukosa darah.

Pertimbangan Pemberian Monoterapi

Metformin dianjurkan sebagai obat pilihan pertama pada sebagian besar pasien DM tipe 2. Pemilihan ini dengan alasan atau pertimbangan sebagai berikut :

- Efektivitasnya relatif baik,
- Efek samping hipoglikemianya rendah,
- Netral terhadap peningkatan berat badan,
- Memperbaiki luaran kardiovaskular,
- Harganya murah

Jika karena sesuatu hal, metformin tidak bisa diberikan, misalnya karena alergi, atau efek samping gastrointestinal yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien, maka dipilih obat lainnya sesuai dengan keadaan pasien dan ketersediaan.

Sulfonilurea dapat dipilih sebagai obat pertama jika ada keterbatasan biaya, obat tersedia di fasilitas kesehatan dan pasien tidak rentan terhadap hipoglikemia.

Acarbose dapat digunakan sebagai alternatif untuk lini pertama jika terdapat peningkatan kadar glukosa prandial yang lebih tinggi dibandingkan kadar glukosa puasa. Hal ini biasanya terjadi pada pasien dengan asupan karbohidrat yang tinggi.

Thiazolidinedione dapat juga dipilih sebagai pilihan pertama, namun harus mempertimbangkan risiko peningkatan berat badan. Pemberian obat ini juga harus diperhatikan pada pasien gagal jantung karena dapat menyebabkan retensi cairan. Obat ini terbatas ketersediaannya, terutama di fasilitas kesehatan tingkat pertama.

Penghambat DPP-4 dapat digunakan sebagai obat pilihan pada lini pertama karena risiko hipoglikemianya yang rendah dan bersifat netral terhadap berat badan. Pemilihan obat ini tetap mempertimbangkan ketersediaan dan harga.

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan pilihan pada pasien dengan PKVAS (Penyakit Kardiovaskular Aterosklerotik) atau memiliki risiko tinggi untuk mengalami PKVAS, gagal jantung atau penyakit ginjal kronik. Pemilihan obat ini juga harus mempertimbangkan ketersediaan dan harga.

Obat golongan GLP-1 RA merupakan pilihan pada pasien dengan PKVAS atau memiliki risiko tinggi untuk mengalami PKVAS atau penyakit ginjal kronik. Pemilihan obat ini juga harus mempertimbangkan ketersediaan dan harga.

Pertimbangan Terapi Kombinasi

Permasalahan biaya bila harga obat atau pembiayaan menjadi pertimbangan utama, dan tidak terdapat komorbid penyakit kardiovaskular aterosklerotik (penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit arteri perifer), gagal jantung dan penyakit ginjal kronik, maka untuk kombinasi dengan metformin pertimbangkan SU generasi terbaru dengan risiko hipoglikemia yang rendah, atau TZD, atau acarbose. Bila pasien sudah mendapatkan kombinasi 3 obat antihiperglikemik oral namun tidak mencapai target HbA1c maka dimulai terapi kombinasi dengan insulin atau pertimbangkan kombinasi dengan penghambat DPP-4 atau penghambat SGLT-2.

Bila masalah peningkatan berat badan menjadi pertimbangan utama, maka selain pemberian terapi metformin dapat digunakan obat dengan risiko paling rendah terhadap

peningkatan berat badan (weight neutral) seperti penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2 dan GLP-1 RA.

Risiko hipoglikemia Pada pasien yang rentan terhadap risiko hipoglikemia maka untuk kombinasi dengan metformin pertimbangkan obat dengan risiko hipoglikemia rendah yaitu TZD, penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2, atau GLP-1 RA.

Pertimbangan Terapi pada DM tipe 2 dengan Komorbid

Pengelolaan DM Tipe dengan komorbid tertentu seperti penyakit kardiovaskular aterosklerotik (penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer), gagal jantung, penyakit ginjal kronis, dan risiko kardiovaskuler.

Pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis maupun yang telah mendapatkan obat antihiperglikemik lain dengan risiko sangat tinggi dan risiko tinggi maka pilihan obat yang dianjurkan adalah golongan GLP-1 RA atau penghambat SGLT-2 yang terbukti memberikan manfaat kardiovaskular.

Pada pasien DM tipe 2 dengan PKVAS dominan pilihan obat yang dianjurkan adalah GLP-1 RA atau penghambat SGLT-2 yang terbukti memberikan manfaat kardiovaskular.

Pada pasien DM tipe 2 dengan gagal jantung terutama HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction) dengan EF <45% maka pilihan obat yang dianjurkan adalah penghambat SGLT-2 yang terbukti memberikan manfaat untuk gagal jantung.

Pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik dan albuminuria : obat yang dianjurkan adalah penghambat SGLT-2 yang terbukti menurunkan progresifitas PGK, atau bila penghambat SGLT-2 tidak bisa ditoleransi atau merupakan kontraindikasi maka dianjurkan GLP-1 RA yang terbukti memberikan manfaat kardiovaskular. Pada PGK tanpa albuminuria merupakan keadaan dengan risiko kardiovaskuler yang meningkat maka obat yang dianjurkan GLP-1 RA atau penghambat SGLT-2 yang terbukti memberikan manfaat kardiovaskuler.

Komplikasi Diabetes Melitus

1. Makroangiopati

- Pembuluh darah otak : stroke iskemik atau stroke hemoragik
- Pembuluh darah jantung: penyakit jantung koroner
- Pembuluh darah tepi: penyakit arteri perifer yang sering terjadi pada pasien DM.

Gejala tipikal yang biasa muncul pertama kali adalah nyeri pada saat beraktivitas dan

berkurang saat istirahat (claudicatio intermittens), Namun sering juga tanpa disertai gejala.

- Ulkus iskemik pada kaki merupakan kelainan lain yang dapat ditemukan pada pasien DM.

2. Mikroangiopati

a. Retinopati Diabetik

Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresi retinopati. Terapi aspirin tidak mencegah timbulnya retinopati.

b. Nefropati Diabetik

- Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresifitas nefropati
- Untuk pasien penyakit ginjal diabetik, menurunkan asupan protein sampai di bawah 0.8 g/kgBB/hari tidak direkomendasikan karena tidak memperbaiki risiko kardiovaskular dan menurunkan LFG ginjal.

c. Neuropati

- Pada neuropati perifer, hilangnya sensasi distal merupakan faktor penting yang berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki yang meningkatkan risiko amputasi.
- Gejala yang sering dirasakan berupa kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan terasa lebih sakit di malam hari.
- Setelah diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, pada setiap pasien perlu dilakukan skrining untuk mendeteksi adanya polineuropati distal yang simetris dengan melakukan pemeriksaan neurologi sederhana (menggunakan monofilamen 10 gram). Pemeriksaan ini kemudian diulang paling sedikit setiap tahun.
- Pada keadaan polineuropati distal perlu dilakukan perawatan kaki yang memadai untuk menurunkan risiko terjadinya ulkus dan amputasi.
- Pemberian terapi antidepresan trisiklik, gabapentin atau pregabalin dapat mengurangi rasa sakit.
- Semua pasien DM yang disertai neuropati perifer harus diberikan edukasi perawatan kaki untuk mengurangi risiko ulkus kaki.
- Untuk pengelolaan penyulit ini seringkali diperlukan kerja sama dengan bidang/disiplin ilmu lain.

d. Kardiomiopati

- Pasien DM Tipe 2 memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi untuk terjadinya gagal jantung dibandingkan pada non-diabetes.
- Diagnosis kardiomiopati diabetik harus dipastikan terlebih dahulu bahwa etiologinya tidak ada berkaitan dengan adanya hipertensi, kelainan katup jantung, dan penyakit jantung koroner.
- Pada pasien diabetes disertai dengan gagal jantung, pilihan terapi yang disarankan adalah golongan penghambat SGLT-2 atau GLP-1 RA.

Edukasi dan Pencegahan

Materi edukasi pada tingkat awal dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Primer yang meliputi:

- Materi tentang perjalanan penyakit DM.
- Makna dan perlunya pengendalian dan pemantauan DM secara berkelanjutan.
- Penyulit DM dan risikonya.
- Intervensi non-farmakologi dan farmakologis serta target pengobatan.
- Interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisik, dan obat antihiperglikemia oral atau insulin serta obat-obatan lain.
- Cara pemantauan glukosa darah dan pemahaman hasil glukosa darah atau urin mandiri (hanya jika alat pemantauan glukosa darah mandiri tidak tersedia).
- Mengenal gejala dan penanganan awal hipoglikemia
- Pentingnya latihan jasmani yang teratur
- Pentingnya perawatan kaki.
- Cara menggunakan fasilitas perawatan kesehatan

Materi edukasi pada tingkat lanjut dilaksanakan di Pelayanan Kesehatan Sekunder dan/atau Tersier, yang meliputi:

- Mengenal dan mencegah penyulit akut DM.
- Pengetahuan mengenai penyulit menahun DM.
- Penatalaksanaan DM selama menderita penyakit lain.
- Rencana untuk kegiatan khusus (contoh : olahraga prestasi)
- Kondisi khusus yang dihadapi (contoh : hamil, puasa, kondisi rawat inap)
- Hasil penelitian dan pengetahuan masa kini dan teknologi mutakhir tentang DM.
- Pemerliiharaan/perawatan kaki.

Edukasi Perawatan Kaki

- Tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk di pasir dan air.
- Periksa kaki setiap hari dan dilaporkan pada dokter apabila kulit terkelupas, kemerahan, atau luka.
- Periksa alas kaki dari benda asing sebelum memakainya.
- Selalu menjaga kaki dalam keadaan bersih, tidak basah, dan mengoleskan krim pelembab pada kulit kaki yang kering.
- Potong kuku secara teratur.
- Keringkan kaki dan sela ' sela jari kaki secara teratur setelah dari kamar mandi.
- Gunakan kaos kaki dari bahan katun yang tidak menyebabkan lipatan pada ujung ' ujung jari kaki.
- Kalau ada kalus atau mata ikan, tipiskan secara teratur.
- Jika sudah ada kelainan bentuk kaki, gunakan alas kaki yang dibuat khusus.
- Sepatu tidak boleh terlalu sempit atau longgar, jangan gunakan hak tinggi.
- Hindari penggunaan bantal atau botol berisi air panas/batu untuk menghangatkan kaki.

Edukasi Perilaku Hidup Sehat Pasien DM

- Mengikuti pola makan sehat.
- Meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur
- Menggunakan obat DM dan obat lainya pada keadaan khusus secara aman dan teratur.
- Melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan hasil pemantauan untuk menilai keberhasilan pengobatan.
- Melakukan perawatan kaki secara berkala.
- Memiliki kemampuan untuk mengenal dan menghadapi keadaan sakit akut dengan tepat.
- Mempunyai keterampilan mengatasi masalah yang sederhana, dan mau bergabung dengan kelompok pasien diabetes serta mengajak keluarga untuk mengerti pengelolaan pasien DM.
- Mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada.

DAFTAR PUSTAKA

Schwartz SS, et al. The time is right for a new classification system for diabetes rationale and implications of the E-cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39: 179 – 86

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;38 (Suppl 1):S1-S87.

American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology ' Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan ' 2015. *Endocrine Practice*. 2015;21 (suppl1):1-87. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl.1): S1-S2.

American Diabetes Association. Classification and Diagnosis: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl.1): S13-28.

American Diabetes Association, Diabetes Care in Specific Settings, *Diabetes Care*. 2019; 35(suppl 1): S44.

American Diabetes Association, Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standard of medical care in diabetes-2020, *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1): S37 – S47

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2015. Jakarta: PB

PERKENI. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Petunjuk Praktis: Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus, PB. PERKENI. Jakarta. 2011. 82

Management of Diabetic Patients Treated with Glucocorticoids. In Partnership Diabetic Control in Indonesia (PDCI). 2013; 11: 18.

Moghissi E, Korytkowski M and DiNardo M. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1119 – 31.