

Pharmacotherapy Of Diabetic Mellitus : A Review

Review : Farmakoterapi Diabetes Melitus

Shafira Aisyah Azizah¹, Irma Novrianti^{*1}

¹*Program Studi Ilmu Farmasi, Politeknik Kaltara, Kota Tarakan, Indonesia*

Email: irma88novrianti@gmail.com

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a non-communicable disease in which blood glucose levels in the body is high as a result of reduced production of insulin produced in the liver. The prevalence of DM continues to increase every year and if this disease is not treated, it can lead to further complications, such as diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy. This review article aims to provide a review of diabetes mellitus so that the early diagnosis of this disease can lead to reduction in the risk of complications. This article uses original articles such as Literature Review, and National and International Research Reports published from 2012 to 2022 which were obtained from Google search engine, Google Scholar, and Pubmed. DM is a disease caused because of the incapability of pancreatic beta cells to produce insulin hormones. Insulin is a hormone that has a function in facilitating cellular glucose uptake. DM is divided into type 1 DM and type 2 DM. Type 1 diabetes occurs due to destruction of pancreatic cells, and type 2 diabetes occurs due to resistance to insulin receptors. In addition to insulin, oral antidiabetics such as metformin are among the most commonly used therapies in patients with diabetes mellitus. The risk factors for DM are genetic, age, gender, lifestyle and obesity. DM therapy currently used, such as oral antidiabetic drugs, and insulin and also lifestyle changes which consist of increasing physical activity such as exercise.

Keywords: Diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetic drugs.

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang di mana kadar glukosa darah dalam tubuh tinggi akibat dari berkurangnya produksi insulin yang diproduksi di hati. Prevalensi Penyakit DM terus meningkat setiap tahunnya dan ketika tidak di terapi maka akan dapat menimbulkan komplikasi yang lebih lanjut, seperti diabetes neuropati, diabetes retinopati, dan diabetes nefropati. penulisan review artikel bertujuan untuk memberikan ulasan mengenai diabetes melitus sehingga diharapkan dapat mengurangi resiko terjadinya komplikasi. Artikel ini menggunakan original artikel seperti Literatur Review, dan Laporan Penelitian Nasional dan Internasional yang diterbitkan dari tahun 2012 hingga 2021 yang didapatkan dari Mesin pencarian Google, Google Scholar, dan Pubmed. DM disebabkan karena insulin tidak dapat dihasilkan secara maksimal oleh sel beta pankreas. Insulin berfungsi untuk memasukkan glukosa didalam sel. DM dibagi menjadi DM tipe 1 dan DM tipe 2. Selain insulin, antidiabetik oral seperti metformin termasuk terapi yang paling umum digunakan pada pasien diabetes melitus. Faktor resiko dari DM adalah genetik, usia, jenis kelamin, life style dan obesitas. Terapi DM yang digunakan pada saat ini seperti obat antidiabetik oral, maupun insulin selain itu juga dapat di terapkan perubahan life style dengan meningkatkan aktivitas fisik seperti berolah raga.

Kata kunci: Diabetes melitus, insulin, obat antidiabetik oral

PENDAHULUAN

Penyakit diabetes melitus biasanya disebut dengan *the silent killer* dikarenakan penyakit diabetes melitus ini berdampak pada semua organ tubuh dan dapat menimbulkan berbagai keluhan (Udayani and Meriyani, 2016). Pada penyakit diabetes ini sifatnya kronis dan jumlahnya akan terus meningkat diseluruh dunia diikuti dengan meningkatnya jumlah populasi, usia, prevalensi obesitas dan aktivitas fisik yang menurun. Oleh karena itu, jumlah penderita DM akan meningkat menjadi 2 kali lipat pada dekade selanjutnya yang akan menambah beban biaya pada pelayanan dalam bidang kesehatan terutama di negara berkembang (Artanti, Masdar and Rosdiana, 2015).

Diabetes Melitus hingga saat ini dianggap sebagai permasalahan global yang terus meningkat prevalensinya dari tahun ke tahun di Indonesia hingga di dunia. Menurut data IDF (*International Diabetes Federation*) prevalensi Diabetes Melitus secara global di tahun 2019 diperkirakan berkisar 9,3% atau sekitar 463 juta orang, dan dapat meningkat menjadi 10,2% atau sekitar 578 juta orang di tahun 2030 dan di tahun 2045 meningkat menjadi 10,9% atau sekitar 700 juta orang (IDF, 2019). Berdasarkan hasil laporan Risesdas pada tahun 2018, prevalensi pada penderita DM di tahun 2013 yaitu 2,0% dan meningkat menjadi 3,4% di tahun 2018 di Indonesia (Risesdas, 2018).

DM memiliki 2 tipe, yaitu DM tipe I dan DM tipe II. DM tipe 1 adalah DM yang dikarenakan hilangnya sel beta yang menghasilkan insulin sehingga rasio insulin berkurang dan hanya diobati dengan insulin. Sedangkan DM tipe 2 adalah DM yang dikarenakan tubuh tidak cukup menerima insulin dan akhirnya kadar gula dalam darah tinggi (Nugroho, Tarno and Prahutama, 2017). Seiring dengan meningkatnya DM tipe 2, biasanya diikuti dengan meningkatnya komplikasi DM. Komplikasi yang terjadi dapat berupa fisik, psikologi, sosial maupun ekonomi. Pada komplikasi fisik dapat mengalami kerusakan pada ginjal, mata, jantung, hipertensi, stroke hingga ganggren (Meidikayanti and Wahyuni, 2017).

Pada terapi diabetes melitus tipe 2 akan dilakukan pemeriksaan HbA1C. Jika pasien memiliki HbA1C $\geq 7,5\%$ dan telah terapi dengan metformin, Sulfonilurea/Glinid, Penghambat Glukosidase Alfa, Tiazolidinedion, Penghambat DPP-IV, Penghambat SGLT-2, dan Agonis GLP-1 maka dilakukan terapi lanjutan dengan terapi 2 kombinasi obat, dan jika pasien masih memiliki HbA1C $\geq 7,5\%$ maka dilakukan terapi 3 kombinasi obat. Ketika pasien memiliki HbA1C $> 9\%$, maka dilakukan terapi kombinasi 2 obat atau 3 obat, dan jika mengalami dekomensasi metabolik maka diberikan terapi insulin dengan obat hipoglikemik lainnya (Perkeni, 2021).

Prevalensi DM baik di dunia maupun di Indonesia semakin meningkat, dan dikhawatirkan jika dibiarkan terus-menerus akan menimbulkan komplikasi dan dapat berujung kematian. Oleh karena itu, tujuan dari penulisan review artikel ialah untuk memberikan ulasan mengenai penyakit diabetes melitus dan diharapkan dapat mengurangi risiko terjadinya diabetes melitus ataupun resiko komplikasinya.

METODE

Dalam penulisan literatur review menggunakan metode kajian pustaka dan literatur yang digunakan didapatkan secara online dari mesin pencarian Google, Google Scholar, dan Pubmed yang berkaitan dengan topik atau variabel penulisan. Jurnal yang digunakan sebagai literatur dalam penulisan review artikel merupakan jurnal publikasi 10 tahun terakhir (2012-2022). Artikel yang termasuk kriteria inklusi yaitu original artikel atau jurnal riset penelitian, jurnal mengenai diabetes melitus meliputi: definisi, patofisiologi, menegakkan diagnosa diabetes melitus serta terapi diabetes melitus. Untuk artikel yang termasuk kriteria eksklusi yaitu artikel yang tidak relevant dan memiliki informasi yang serupa di eksklusikan dalam penelitian ini. Setelah melakukan pencarian artikel dan menghapus artikel yang tidak relevan dan memiliki informasi serupa, 43 artikel yang digunakan dalam penyusunan literatur review ini.

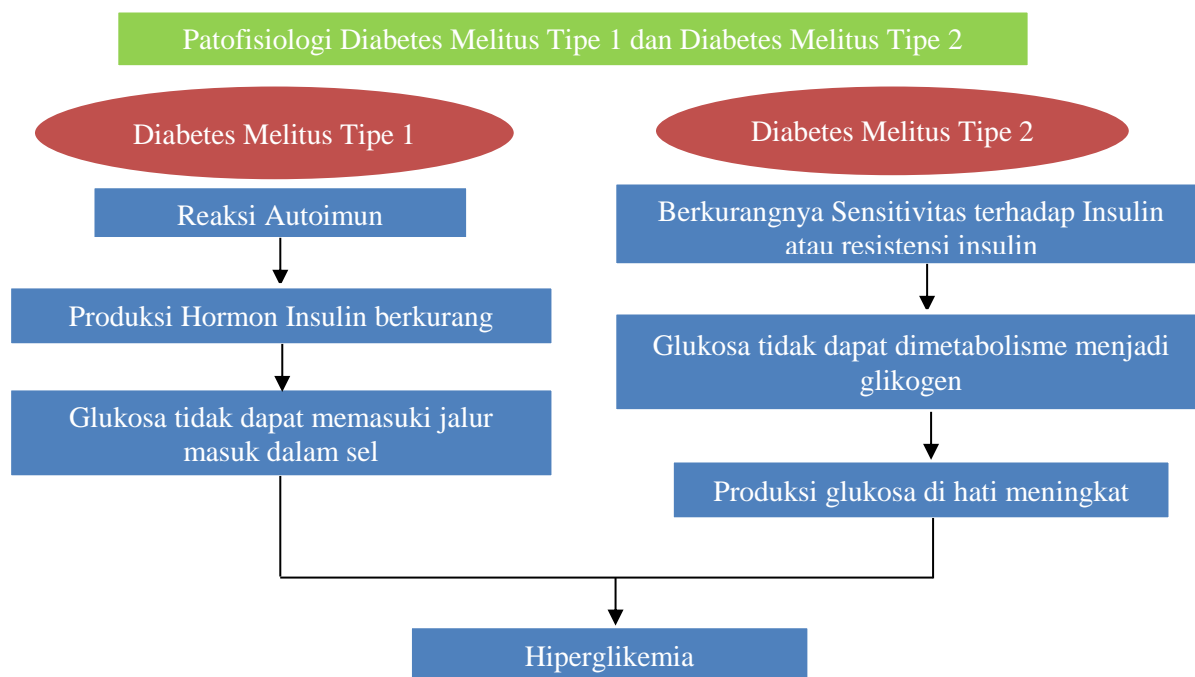
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Definisi Diabetes Melitus

Menurut Safitri & Nurhayati (2019), diabetes merupakan salah satu penyakit tidak menular yang cukup serius yang dikarenakan insulin tidak dapat dihasilkan secara maksimal oleh pankreas (Safitri and Nurhayati, 2018). Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel β pankreas agar kadar glukosa darah terkontrol melalui penggunaan dan penyimpanan glukosa (Gupta, Sharma and Sharma, 2015; Asmat, Abad and Ismail, 2016).

Berdasarkan klasifikasinya, DM dibagi menjadi 2 tipe, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. DM tipe 1 adalah diabetes yang ditandai dengan insulin yang berada dibawah garis normal. DM tipe 2 adalah diabetes yang dapat disebabkan akibat kegagalan tubuh yang memanfaatkan insulin, sehingga lebih kepada bertambahnya berat badan dan aktivitas fisik yang menurun, berbeda halnya dengan diabetes kehamilan yang ditemukan pertama kali selama masa kehamilan yang disebut dengan hiperglikemia (Salasa, Rahman and Andiani, 2019).

2. Patofisiologi dan Etiologi Diabetes Melitus



Gambar 1. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 1 dan Diabetes Melitus Tipe 2

Insulin pada keadaan normal berfungsi untuk memasukkan glukosa di dalam sel agar dapat menghasilkan energi (Tombokan *et al.*, 2020). Diabetes melitus tipe 1 terjadi dikarenakan rusaknya sel β pankreas dan hanya dapat diobati dengan terapi insulin sepanjang hidup, sedangkan pada diabetes melitus tipe 2 terjadi karena resistensi terhadap insulin atau dapat berkurangnya sensitivitas terhadap insulin (Sorli, 2014; Faida and Santik, 2018; Janež *et al.*, 2020).

Patofisiologi diabetes melitus tipe 1 yaitu karena proses autoimun yang menyerang sel β pankreas dan mengakibatkan berkurangnya jumlah produksi hormon insulin. Patofisiologi pada diabetes melitus tipe 2 yaitu adanya kegagalan sel β pankreas sehingga glukosa tidak dapat dimetabolisme dan mengakibatkan resistensi insulin yang mengakibatkan produksi glukosa didalam hati meningkat dalam keadaan basal (Cersosimo *et al.*, 2014; Agustira *et al.*, 2019).

Faktor yang menyebabkan DM tipe 1, yaitu faktor tetap seperti usia, jenis kelamin, genetik, penyakit autoimun. Selain dari faktor tetap, juga terdapat faktor perilaku seperti

kebiasaan mengonsumsi obat. Kemudian, terdapat faktor ekonomi, seperti status pekerjaan, dan status pendidikan. Selain itu, terdapat faktor intermediet terdiri dari IMT serta kondisi psikologis. Yang terakhir terdapat faktor lingkungan seperti virus dan cuaca dingin. Pada DM 2 dapat dipengaruhi oleh faktor yang tidak dapat diubah dan faktor yang dapat diubah. Faktor yang tidak dapat diubah yaitu umur, jenis kelamin, dan keturunan, sedangkan faktor yang dapat diubah, yaitu obesitas (Sri, 2015; Faida and Santik, 2018; Martina and Adisasmita, 2019). Umur sangat mempengaruhi penyakit DM. Seseorang yang mengalami proses penuaan, terjadi perubahan anatomi, fisiologi dan biokimia didalam tubuh, sehingga dapat terjadi gangguan sekresi pada hormon insulin dan mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat. Selain umur, jenis kelamin juga dapat mempengaruhi DM. Perempuan lebih beresiko terkena DM dikarenakan timbunan lemak yang lebih besar pada wanita dibandingkan pria. Selain itu, faktor genetik juga dapat terlibat didalam fungsi organ yang dimana resiko seseorang terkena diabetes melitus lebih tinggi ketika memiliki riwayat keluarga DM (Reutrakul *et al.*, 2014; Khoiroh and Audia, 2018; Istianah, Septiani and Dewi, 2020; Nasution, 2021; Nasution, Andilala and Siregar, 2021).

3. Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Gejala klinis pada penderita DM dan dapat berkembang menjadi penyakit kronis, dan memiliki kejadian yang berbeda pada komplikasinya (Octaviana Wulandari, 2013). Pada penderita DM tipe 2 tidak ada gejala yang dirasakan untuk pertama kalinya. Gejala yang umumnya terjadi seperti, rasa haus yang meningkat dikarenakan berkurangnya jumlah elektrolit didalam tubuh atau polidipsia, rasa lapar yang meningkat akibat kadar glukosa yang berkurang di dalam jaringan tubuh atau *polifagia*, urin yang mengandung glukosa jika kadar glukosa 180 mg/dl atau glikosuria, meningkatnya volume urin akibat meningkatnya osmolaritas filtrat di ginjal serta terhambatnya air pada proses reabsorpsi di tubulus ginjal atau poliuria, kadar glukosa yang tinggi dapat mengakibatkan dehidrasi dikarenakan keluarnya cairan ekstraseluler hipertonik serta air yang berada didalam sel, rasa lelah akibat terganggunya pemanfaatan CHO serta jaringan didalam tubuh menghilang meskipun jumlah makanan meningkat, berat badan yang menurun akibat dari hilangnya cairan dan jaringan otot maupun lemak diubah menjadi energi, dan gejala lainnya sepertinya berkurangnya penglihatan, rasa kram, sembelit, serta timbul penyakit infeksi candidiasis (Chaluvaraju *et al.*, 2012; Baynest, 2015; Kharroubi and Darwish, 2015).

4. Diagnosis Diabetes Melitus

Pradiabetes salah satu kondisi yang dimana berada diantara normal dan diabetes yang memiliki kadar glukosa puasa berkisar 6,1-6,9 mmol/L. Diagnosis klinis ini dapat dilihat dari gejala diabetes seperti rasa haus dan lapar yang meningkat, berat badan yang menurun serta gejala lainnya yang parah yang dapat mengakibatkan koma dan terdapat glikosuria. Untuk memperkuat diagnosa dapat dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah seperti glukosa plasma sewaktu, glukosa 2 jam posprandial, tes toleransi glukosa oral, dan Tes Insulin C Peptida. Dalam Tes C Insulin Peptida dinilai cukup efektif dalam mendeteksi dini kadar glukosa darah yang memiliki nilai normal berkisar 0,51 nanogram per mililiter atau berkisar 0,17-0,90 nanomoles per liter (nmol/L) (Punthakee, Goldenberg and Katz, 2018; Susilawati, Suryani and Fatmawati, 2019; Irwansyah and Kasim, 2020).

5. Terapi Diabetes Melitus

Pada kondisi hiperglikemia dapat dikontrol dengan terapi, baik terapi farmakologi maupun terapi non-farmakologi (Setiawan and Yanto, 2020).

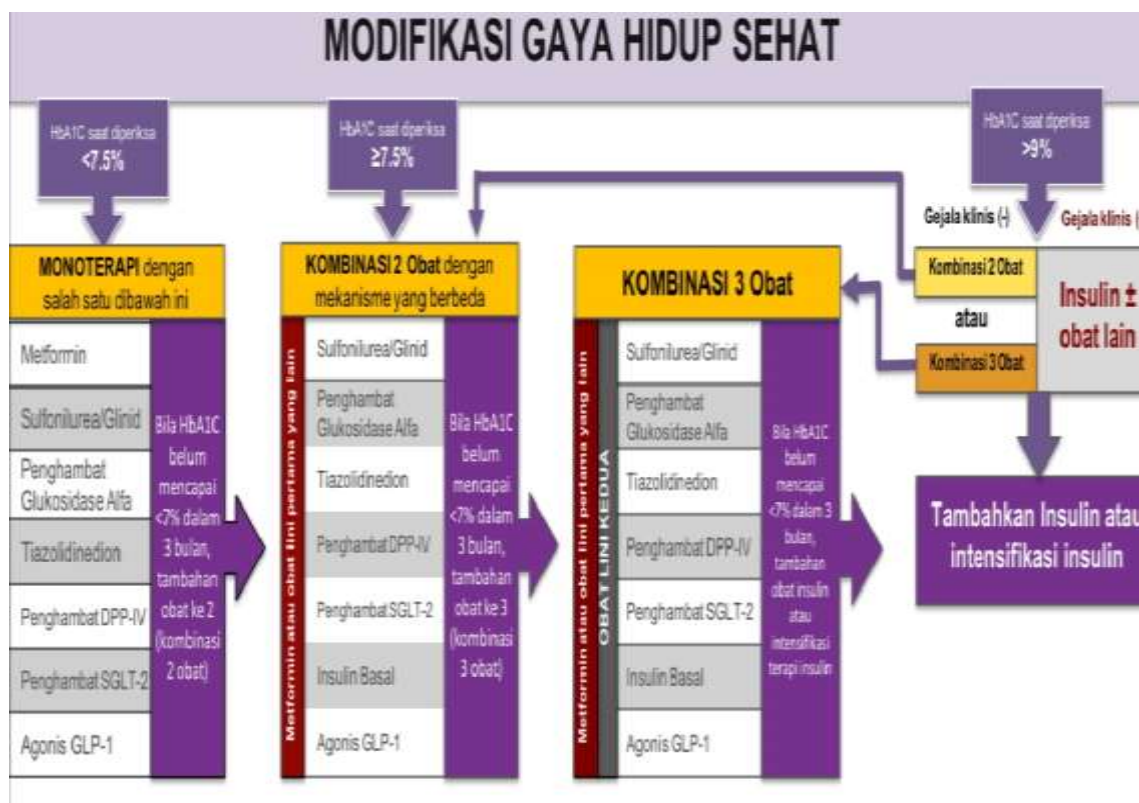
a. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada penderita DM memiliki peranan yang sangat penting dalam menjaga kadar gula darah agar tetap terkontrol selama pasien menjalani perawatan luka

sehingga tahapan maupun proses penyembuhan luka pada pasien DM bisa berjalan dengan optimal (Marselin, Hartanto and Utami, 2021).

i. Algoritma Terapi

Pada Pasien DM Tipe 2 saat dilakukan pemeriksaan memiliki HbA1c <7,5%, maka step pertama yang harus dilakukan yaitu modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral. Jika pasien DM tipe 2 dilakukan pemeriksaan dan memiliki HbA1c ≥7,5% atau pasien yang telah melakukan terapi step 1 dalam waktu 3 bulan tidak mencapai target, maka dilakukan terapi step 2 dengan kombinasi 2 obat yang terdiri dari metformin ditambah dengan obat lain yang memiliki mekanisme kerja berbeda. Kemudian, untuk step 3 diberikan jika step 1 dan 2 tidak mencapai target HbA1c <7% selama 3 bulan. Jika pasien memiliki HbA1c >9% saat dilakukan pemeriksaan tanpa disertai dengan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan, maka diberikan step 4 dengan terapi step 2 atau step 3, namun jika mengalami dekompensasi metabolik maka diberikan step 4 dengan pemberian insulin dan obat hipoglikemik lainnya. Jika pasien telah menjalankan terapi step 4 dengan atau tanpa insulin, namun tidak mencapai target HbA1c <7% selama 3 bulan, maka dilanjutkan dengan terapi step 5 dengan penambahan insulin (Perkeni, 2021).



Gambar 2. Algoritma Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 (Perkeni, 2021)

ii. Golongan Obat Antidiabetik Oral

Berdasarkan penelitian Jannah *et al* (2021), terapi farmakologis dengan pemakaian OAD (Antidiabetik Oral) tunggal yang memiliki presentase efektivitas paling tinggi, yaitu metformin (Jannah, Ismunandar and Maulana, 2021).

Obat antidiabetik yang bekerja saat terjadi kegagalan sel beta pankreas yaitu dengan Sulfonilurea, meglitinide, GLP-1 agonis, dan DPP inhibitor. Untuk obat

antidiabetik yang bekerja pada gangguan hati yaitu metformin yang dapat menekan glukoneogenesis (Cersosimo *et al.*, 2014).

a) Golongan Sulfonilurea

Secara klinik, efek dari sulfonilurea adalah untuk menginduksi pelepasan insulin bebas glukosa pada sel dengan cara menghambat fluks kalium dari kalium yang bergantung dengan saluran ATP (K_{ATP}). Obat yang termasuk golongan sulfonilurea dapat mengikat 1 atau 2 tempat pengikatan pada SUR1, mirip ATP, sehingga menutup saluran K_{ATP} dan dapat mendepolarisasi membran sel (Seino *et al.*, 2012). Efek samping yang sering terjadi pada golongan sulfonilurea adalah hipoglikemia, terutama pada glyburide atau glibenclamide dan generasi pertama. Obat-obatan tersebut harus dihindari pada pasien yang memiliki risiko tertinggi terkena hipoglikemia, seperti orang tua, penderita gizi buruk, penderita dengan riwayat penyakit ginjal, hati serta kardiovaskular secara bersamaan. Banyak penderita lansia serta penderita dengan riwayat penyakit ginjal sangat sensitif terhadap sulfonilurea, sehingga pada dosis rendah ataupun lebih tinggi dapat menyebabkan hipoglikemia. Terapi jangka panjang sulfonilurea harus dilanjutkan selama obat tetap mempertahankan kontrol glukosa tanpa terkena hipoglikemia (Thulé and Umpierrez, 2014).

b) Golongan Meglitinide

Pada penelitian Razzaghy-Azar *et al* (2021), pasien yang mendapat terapi golongan meglitinide seperti repaglinide sangat efektif dalam mempertahankan kadar glukosa darah tanpa terkena hipoglikemia serta tidak menunjukkan adanya efek samping selama 9 dan 10 rahun masa tindak lanjut. Selain itu, memiliki pertumbuhan dan perkembangan yang normal, kadar HbA1C normal, serta tidak memiliki komplikasi diabetes serta kerusakan neurologis selama masa tindak lanjut (Razzaghy-Azar *et al.*, 2021).

c) GLP-1 Agonis dan DPP Inhibitor

Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4) dan *Glukagon Like Peptide 1* (GLP-1) reseptor agonis merupakan terapi pilihan yang efektif dalam mengobati hiperglikemia yang diinduksi steroid, walaupun terdapat data terbatas mengenai keefektifan keduanya. Hormon inkretin, GLP-1 serta *Glukosa-dependen insulinotropik polipeptida* (GIP), dilepaskan oleh usus setelah makan dan dapat merangsang pankreas agar melepaskan insulin dari sel, dan GLP-1 dapat menghambat sekresi glukagon dari sel yang dapat mengakibatkan penurunan darah postprandial glukosa (Van Genugten *et al.*, 2014; Katsuyama *et al.*, 2015).

d) Metformin

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Joseph *et al* (2021), tidak terdapat laporan kasus hipoglikemia pada saat menggunakan terapi metformin. Risiko terjadinya hipoglikemia jarang terjadi, namun bukan berarti tidak terjadi, pasien tetap harus disarankan penggunaan metformin bersamaan dengan makanan, agar meminimalkan efek samping pada gastrointestinal serta meminimalkan risiko hipoglikemia (Joseph, 2021). Efek yang kuat dari metformin dalam penurunan glukosa adalah kompleks dan kemungkinan dicapai melalui pengobatan multi-faktor farmasi bersamaan dengan gaya hidup yang keduanya merupakan faktor penting dalam terapi diabetes tipe 2. Oleh karena itu, dari tahun ketahunnya, terapi metformin menjadi pengobatan lini pertama dalam terapi glikemik pada pasien diabetes tipe 2 (Hampp *et al.*, 2014).

e) SGLT-2 Inhibitor

Golongan obat penghambat SGLT-2 merupakan salah satu obat pilihan pada pasien dengan PKVAS (Penyakit Kardiovaskular Aterosklerotik) atau resiko tinggi terkena PKVAS, gagal jantung atau penyakit ginjal kronik (Perkeni, 2021).

f) Alfa Glukosidase Inhibitor

Enzim Alfa-Glukosidase merupakan salah satu enzim yang berperan penting dalam proses hidrolisis karbohidrat menjadi glukosa. Ketika enzim alfa-glukosidase dihambat, maka akan terjadi penundaan pada penyerapan glukosa. Obat yang termasuk dalam golongan alfa-glukosidase yaitu acarbose. Acarbose merupakan obat yang dapat menangani DM Tipe 2 dengan menghambat kerja enzim alfa-glukosidase (Khatri and Juvekar, 2014).

iii. Insulin

Berdasarkan penelitian Sugiarta & Darmita (2020), penderita DM tipe 2 yang disertai dengan komplikasi menggunakan terapi insulin sebagai terapi penderita DM tipe 2 yang dimana insulin sangat dianjurkan pada penderita DM tipe 2 dalam berbagai keadaan khusus termasuk hampir setiap kasus komplikasi yang dialami (Sugiarta and Darmita, 2020).

Pemberian insulin pada pasien DM tipe 2 dapat menimbulkan efek samping, seperti obesitas, hipoglikemi, lipodistrofi, osteoporosis serta reaksi alergi terhadap insulin, namun efek samping tersebut jarang dirasakan atau terjadi pada pasien DM tipe 2 (Handelsman *et al.*, 2015). Jika efek samping tersebut dirasakan pada pasien DM tipe 2, maka akan disarankan penyesuaian dosis basal pada pasien rawat jalan yang dapat dilakukan dengan menambahkan 2-4 unit setiap 3-4 hari jika sasaran belum tercapai. Jika sasaran pada glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan pada HbA1C masih belum tercapai target, maka akan dilakukan pengendalian glukosa darah prandial (*meal-related*). Basal insulin merupakan regimen yang sangat mudah untuk diberikan dengan insulin dimulai dari 10 unit per hari atau 0,1-0,2 units/kg/hari, tergantung dari tingkat hiperglikemia (Zaim, Purwastyastuti and Nafrialdi, 2021).

Penggunaan insulin biasanya dilakukan secara subkutuan (dibawah kulit) dengan suntikan ataupun pompa insulin. Insulin dapat juga dilakukan secara intravena. Untuk saat ini terdapat insulin manusia atau *Human Insulin* dan analog insulin (Janež *et al.*, 2020).

Menurut Perkeni (2019), terapi insulin basal dapat diawali dengan terapi Insulin manusia atau *Human Insulin*. Keduanya memiliki efektivitas yang sama dalam target pencapaian mengendalikan kadar glukosa darah, namun terapi insulin analog memiliki fleksibilitas yang lebih baik dibandingkan Insulin Manusia atau *Human Insulin* (Perkeni, 2019).

a) Analog Insulin

Pada analog insulin ada yang bekerja dengan cepat (4-20 menit maksimal 20-30 menit), jangka waktu pendek (mulai dari 30 menit maksimal 2-4 menit), jangka waktu menengah (4-6 jam maksimal 14-16 jam), jangka waktu panjang (24-36 jam), serta jangka waktu yang sangat panjang (mulai dari 30-90 menit hingga 42 jam) (Hardianto, 2020).

Analog insulin yang bekerja dengan cepat yaitu Aspart, Lispro, dan Glulisine. Analog insulin yang bekerja dengan jangka waktu pendek, yaitu Actrapid. Analog insulin yang bekerja dengan jangka waktu menengah, yaitu Isophane. Analog Insulin yang bekerja dengan jangka waktu panjang, yaitu Glargine, dan Detemir.

Analog insulin yang bekerja dengan waktu sangat panjang, yaitu Degludec (Hardianto, 2020).

b) Insulin Manusia atau *Human Insulin*

Insulin Manusia atau *Human Insulin* kerja cepat dan kerja menengah memiliki efektivitas yang sama dengan insulin analog dalam mengatasi komplikasi diabetes mikrovaskular, makrovaskular maupun penyebab kematian lainnya, tetapi rerata memiliki dampak hipoglikemia berat yang lebih sering (American, 2019).

b. Terapi Non-Farmakologi

Terapi non-farmakologis seperti olahraga atau aktivitas fisik dapat berguna sebagai pengendalian kadar gula darah serta penurunan berat badan pada penderita DM, salah satunya senam kaki diabetes yang membantu melancarkan peredaran darah pada bagian kaki (Flora and Purwanto, 2013; Rondonuwu, Bataha and Rompas, 2016).

KESIMPULAN

Diabetes melitus terjadi ketika insulin yang dihasilkan oleh pankreas di hati berkurang. Terapi farmakologi untuk penderita diabetes melitus yaitu Sulfonilurea, meglitinide, GLP-1 agonis, DPP inhibitor, metformin, SGLT-2 Inhibitor dan Alfa-Glukosidase Inhibitor serta penggunaan insulin. Untuk terapi non-farmakologi untuk penderita diabetes melitus yaitu olahraga atau aktivitas fisik serta senam kaki.

REFERENSI

- Agustira, A. *Et Al.* (2019) 'Tanaman Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens*) Sebagai Antihiperglikemi', *Medula*, 9(2), Pp. 240–244.
- American, D. A. (2019) '9. Pharmacologic Approaches To Glycemic Treatment: Standards Of Medical Care In Diabetesd2019', *Diabetes Care*, 42(Supp 1), Pp. S90–S102. Doi: 10.2337/Dc19-S009.
- Artanti, P., Masdar, H. And Rosdiana, D. (2015) 'Angka Kejadian Diabetes Melitus Tidak Terdiagnosis Pada Masyarakat Kota Pekanbaru', *Jom Fk*, 2(2), P. 1.
- Asmat, U., Abad, K. And Ismail, K. (2016) 'Diabetes Mellitus And Oxidative Stress—A Concise Review', *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), Pp. 547–553. Doi: 10.1016/J.Jsps.2015.03.013.
- Baynest, H. W. (2015) 'Classification, Pathophysiology, Diagnosis And Management Of Diabetes Mellitus', *Journal Of Diabetes & Metabolism*, 06(05), Pp. 1–9. Doi: 10.4172/2155-6156.1000541.
- Cersosimo, E. *Et Al.* (2014) 'Assessment Of Pancreatic-Cell Function: Review Of Methods And Clinical Applications', *Current Diabetes Reviews*, 10(1), Pp. 2–42.
- Chaluvaraju, K. *Et Al.* (2012) 'Review Of Insulin And Its Analogues In Diabetes Mellitus', *Journal Of Basic And Clinical Pharmacy*, 3(2), P. 283. Doi: 10.4103/0976-0105.103822.
- Faida, A. N. And Santik, Y. D. P. (2018) 'Kejadian Diabetes Melitus Tipe I Pada Usia 10-30 Tahun', *Higeia Journal Of Public Health Research And Development*, 4(1), Pp. 33–42.

- Flora, R. And Purwanto, S. (2013) 'Pelatihan Senam Kaki Pada Penderita Diabetes Komplikasi Diabetes Pada Kaki (Diabetes Foot)', *Unsri.Ac.Id*, 1(1), Pp. 7–15.
- Gupta, A., Sharma, M. And Sharma, J. (2015) 'A Role Of Insulin In Different Types Of Diabetes', *International Journal Current Microbiology And Applied Science*, 4(1), Pp. 58–77.
- Hampp, C. *Et Al.* (2014) 'Use Of Antidiabetic Drugs In The U.S., 2003-2012', *Diabetes Care*, 37(5), Pp. 1367–1374. Doi: 10.2337/Dc13-2289.
- Handelsman, Y. *Et Al.* (2015) 'American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines For Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015 — Executive Summary', *Endocrine Practice*, 21(4), Pp. 413–437.
- Hardianto, D. (2020) 'A Comprehensive Review Of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, And Treatment', *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, 7(2), Pp. 304–317. Available At: <Http://Ejurnal.Bppt.Go.Id/Index.Php/Jbbi>.
- Idf (2019) *Idf Diabetes Atlas 9th, In International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Ninth Edition.* Available At: Https://Diabetesatlas.Org/Idfawp/Resource-Files/2019/07/Idf_Diabetes_Atlas_Ninth_Edition_En.Pdf.
- Irwansyah, I. And Kasim, I. S. (2020) 'Early Detection Of Diabetes Mellitus Risk In Stikes Megarezky Makassar Teaching Staff', *Juni*, 9(1), Pp. 540–547. Doi: 10.35816/Jiskh.V10i2.343.
- Istianah, I., Septiani, S. And Dewi, G. K. (2020) 'Mengidentifikasi Faktor Gizi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Kota Depok Tahun 2019', *Jurnal Kesehatan Indonesia (The Indonesian Journal Of Health)*, X(2), Pp. 72–78.
- Janež, A. *Et Al.* (2020) 'Insulin Therapy In Adults With Type 1 Diabetes Mellitus: A Narrative Review', *Diabetes Therapy*, 11(2), Pp. 387–409. Doi: 10.1007/S13300-019-00743-7.
- Jannah, E. N., Ismunandar, A. And Maulana, L. H. (2021) 'Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan Peserta Bpjs Di Rsud Bumiayu 2020', *Pharmacy Peradaban Journal Juli 2021*, 1(2), Pp. 20–29.
- Joseph, C. M. C. (2021) 'Symptomatic Hypoglycemia During Treatment With A Therapeutic Dose Of Metformin', *American Journal Of Case Reports*, 22(1), Pp. 2–5. Doi: 10.12659/Ajcr.931311.
- Katsuyama, H. *Et Al.* (2015) 'Effects Of 6-Month Sitagliptin Treatment On Metabolic Parameters In Diabetic Patients Taking Oral Glucocorticoids: A Retrospective Cohort Study', *Journal Of Clinical Medicine Research*, 7(6), Pp. 479–484. Doi: 10.14740/Jocmr2153w.
- Kharroubi, A. T. And Darwish, H. M. (2015) 'Diabetes Mellitus: The Epidemic Of The Century', *World Journal Of Diabetes*, 6(6), P. 850. Doi: 10.4239/Wjd.V6.I6.850.
- Khatri, D. K. And Juvekar, A. R. (2014) 'A-Glucosidase And A-Amylase Inhibitory Activity Of Indigofera Cordifolia Seeds And Leaves Extract', *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 6(11), Pp. 152–155.

Khoiroh, S. M. And Audia, Y. (2018) 'Hubungan Kepatuhan Diet Dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus Tipe Ii Di Wilayah Kerja Puskesmas Juanda Samarinda', *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 6(1), Pp. 76–83.

Marselin, A., Hartanto, F. A. . And Utami, M. P. . (2021) 'Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Ulkus Diabetikum Di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta: Mix Method', *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), Pp. 51–58. Doi: 10.29313/Jiff.V4i2.7961.

Martina And Adisasmita, A. C. (2019) 'Association Between Physical Activity And Obesity With Diabetes Mellitus In Indonesia.', *International Journal Of Caring Sciences*, 12(3), Pp. 1703–1709. Available At: [Http://Search.Ebscohost.Com/Login.Asp?Direct=True&Db=Rzh&An=139544939&Site=Ehost-Live](http://Search.Ebscohost.Com/Login.Asp?Direct=True&Db=Rzh&An=139544939&Site=Ehost-Live).

Meidikayanti, W. And Wahyuni, C. U. (2017) 'Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kualitas Hidup Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Pademawu', *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), Pp. 240–252. Doi: 10.20473/Jbe.V5i2.2017.240-252.

Nasution, F., Andilala And Siregar, A. A. (2021) 'Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus', *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 9(2), Pp. 94–102.

Nasution, L. K. (2021) 'Pengaruh Riwayat Keluarga Dm Dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Subur Di Wilayah Kerja Puskesmas Pintu Padang Kabupaten Tapanuli Selatan', *Jurnal Kesehatan Ilmiah Indonesia*, 6(1), Pp. 88–93.

Nugroho, R. A., Tarno And Prahutama, A. (2017) 'Klasifikasi Pasien Diabetes Mellitus Menggunakan Metode Smooth Support Vector Machine (Ssvm)', *Jurnal Gaussian*, 6(3), Pp. 439–448. Available At: [Http://Ejournal-S1.Undip.Ac.Id/Index.Php/Gaussian](http://Ejournal-S1.Undip.Ac.Id/Index.Php/Gaussian).

Octaviana Wulandari, S. M. (2013) 'Perbedaan Kejadian Komplikasi Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Menurut Glukosa Darah Acak', *Jurna Baerkala Eoidemiologi*, 1(2), Pp. 182–191.

Perkeni (2019) *Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus 2019*.

Perkeni (2021) *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2021, Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*. Available At: [Www.Ginasthma.Org](http://www.ginasthma.org).

Punthakee, Z., Goldenberg, R. And Katz, P. (2018) 'Definition, Classification And Diagnosis Of Diabetes, Prediabetes And Metabolic Syndrome', *Canadian Journal Of Diabetes*, 42, Pp. S10–S15. Doi: 10.1016/J.Jcjd.2017.10.003.

Razzaghy-Azar, M. Et Al. (2021) 'Meglitinide (Repaglinide) Therapy In Permanent Neonatal Diabetes Mellitus: Two Case Reports', *Journal Of Medical Case Reports*, 15(1), Pp. 1–5. Doi: 10.1186/S13256-021-03052-5.

Reutrakul, S. Et Al. (2014) 'The Relationship Between Breakfast Skipping, Chronotype, And Glycemic Control In Type 2 Diabetes', *Chronobiology International*, 31(1), Pp. 64–71. Doi: 10.3109/07420528.2013.821614.

Riskesdas (2018) 'Hasil Utama Riskesdas 2018 Kesehatan [Main Result Of Basic Health Research]', *Kementerian Kesehatan Ri*. Available At:

[Http://Www.Depkes.Go.Id/Resources/Download/Info-Terkini/Materi_Rakorpop_2018/Hasil Riskesda 2018.Pdf.](http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/materi_rakorpop_2018/hasil_riskesda_2018.pdf)

- Rondonuwu, R. G., Bataha, Y. And Rompas, S. (2016) 'Hubungan Antara Perilaku Olahraga Dengan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Melitus Di Wilayah Kerja Puskesmas Wolang Kecamatan Langwan Timur', *Ejournal Keperawatan (E-Kp)*, 4(1), Pp. 1–7.
- Safitri, Y. And Nurhayati, I. (2018) 'Pengaruh Pemberian Sarri Pati Bengkuang (*Pachyrhizus Erosus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe Ii Usia 40-50 Tahun Di Kelurahan Bangkinang Wilayah Kerja Puskesmas Bangkinang Kota Tahun 2018', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2(2), Pp. 14–26. Available At: [Http://Ieeauthorcenter.Ieee.Org/Wp-Content/Uploads/Ieee-Reference-Guide.Pdf%0ahttp://Wwwlib.Murdoch.Edu.Au/Find/Citation/Ieee.Html%0ahttps://Doi.Org/10.1016/J.Cie.2019.07.022%0ahttps://Github.Com/Ethereum/Wiki/Wiki/White-Paper%0ahttps://Tore.Tuhh.De/Hand.](http://ieeauthorcenter.ieee.org/wp-content/uploads/ieee-reference-guide.pdf)
- Salasa, R. A., Rahman, H. And Andiani (2019) 'Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Populasi Asia: A Systematic Review', *Jurnal Biosainstek*, 1(01), Pp. 95–107. Doi: 10.52046/Biosainstek.V1i01.306.
- Seino, S. *Et Al.* (2012) 'Treating Diabetes Today: A Matter Of Selectivity Of Sulphonylureas', *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 14(1), Pp. 9–13. Doi: 10.1111/J.1463-1326.2011.01507.X.
- Setiawan, M. D. And Yanto, A. (2020) 'Penurunan Glukosa Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Kombinasi Terapi Relaksasi Napas Dalam Dan Murrotal', *Ners Muda*, 1(3), P. 184. Doi: 10.26714/Nm.V1i3.6205.
- Sorli, C. (2014) 'New Developments In Insulin Therapy For Type 2 Diabetes', *American Journal Of Medicine*, 127(10), Pp. S39–S48. Doi: 10.1016/J.Amjmed.2014.07.006.
- Sri, U. (2015) 'Hubungan Antara Usia Dan Jenis Kelamin Dengan Kadar Kolesterol Penderita Obesitas Rsud Abdul Moeloek Provinsi Lampung', *Jurnal Kesehatan*, 6(1), Pp. 43–48.
- Sugiarta, I. G. R. M. And Darmita, I. G. K. (2020) 'Profil Penderita Diabetes Mellitus Tipe-2 (Dm-2) Dengan Komplikasi Yang Menjalani Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Daerah (Rsud) Klungkung, Bali Tahun 2018', *Intisari Sains Medis*, 11(1), P. 7. Doi: 10.15562/ism.V11i1.515.
- Susilawati, Suryani, P. R. And Fatmawati (2019) 'Pendampingan Deteksi Mandiri Penyakit Diabetes Melitus Melalui Tracking Faktor Risiko Dan Pemeriksaan Kadar Gula Darah Sewaktu', *Jurnal Pengabdian Sriwijaya*, 7(2), Pp. 735–741. Doi: 10.37061/Jps.V7i2.9741.
- Thulé, P. M. And Umpierrez, G. (2014) 'Sulfonylureas: A New Look At Old Therapy Topical Collection On Pharmacologic Treatment Of Type 2 Diabetes', *Current Diabetes Reports*, 14(4), Pp. 1–8. Doi: 10.1007/S11892-014-0473-5.
- Tombokan, M. *Et Al.* (2020) 'Studi Literatur Pengaruh Slow Deep Breathing (Sdb) Terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2', *Media Keperawatan: Politeknik Kesehatan Makassar*, 11(2), P. 152. Doi: 10.32382/Jmk.V11i2.1941.

- Udayani, N. N. W. And Meriyani, H. (2016) 'Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien Dm Tipe 2 Di Upt. Puskesmas Dawan Ii Kabupaten Kii Ungkung Periode November 2015-Pebruari 2016', *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2), Pp. 47–52.
- Van Genugten, R. E. *Et Al.* (2014) 'Does Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition Prevent The Diabetogenic Effects Of Glucocorticoids In Men With The Metabolic Syndrome? A Randomized Controlled Trial', *European Journal Of Endocrinology*, 170(3), Pp. 429–439. Doi: 10.1530/Eje-13-0610.
- Zaim, M., Purwastyastuti, P. And Nafrialdi, N. (2021) 'Analisis Efektivitas Insulin Analog Dan Human Yang Digunakan Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 Dengan Biaya Bpjs Di Rs. Islam Sukapura 2018', *Muhammadiyah Journal Of Geriatric*, 2(1), P. 17. Doi: 10.24853/Mujg.2.1.17-26.