



PEDOMAN

PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INDONESIA 2021

COPYRIGHT © PERKUMPULAN ENDOKRINOLOGI INDONESIA 2021

PERKUMPULAN
ENDOKRINOLOGI
INDONESIA

PEDOMAN

PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA
DI INDONESIA

2021

TIM PENYUSUN REVISI

KETUA

Dr. dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD,K-EMD, FINASIM, FACP

ANGGOTA TIM

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD, FINASIM

Prof. Dr. dr. Dharma Lindarto, SpPD,K-EMD, FINASIM

Prof. Dr. dr.Eva Decroli, SpPD.K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Hikmat Permana, SpPD,K-EMD, FINASIM

dr. Krishna W Sucipto, SpPD,K-EMD, FINASIM

dr. Yulianto Kusnadi, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Budiman, SpPD-KEMD, FINASIM

dr. M. Robikhul Ikhsan, SpPD,K-EMD, M.Kes, FINASIM

dr. Laksmi Sasiarini, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Himawan Sanusi, SpPD,K-EMD, FINASIM

Dr. dr. K. Heri Nugroho HS, SpPD, K-EMD, FINASIM

dr. Hermawan Susanto, SpPD, K-EMD, FINASIM

Penerbit

PB. PERKENI

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021

Disusun oleh:

Tim Penyusun Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2
Dewasa di Indonesia 2021

Penerbit: PB PERKENI

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini
dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

© 2021 Program dilaksanakan tanpa ada '*conflict of interest*' dan intervensi dari pihak
manapun, baik terhadap materi ilmiah maupun aktivitasnya.

Cetak pertama: Juli 2021

ISBN: 978-602-53035-5-5



DAFTAR NAMA PENANDATANGAN REVISI PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS DEWASA TIPE 2 DI INDONESIA

Prof. Dr. dr. A.A.G Budhiarta, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. A.A Gede Budhitresna, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Achmad Rudijanto, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Agung Pranoto, SpPD, K-EMD, M.Kes, FINASIM
dr. Agus Parintik Sambo, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Ali Baswedan, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Alwi Shahab, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Andra Aswar, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Ari Sutjahjo, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Aris Wibudi, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Asdie H.A.H., SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Askandar Tjokoprawiro, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Augusta Y.L. Arifin, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Aywar Zamri, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Bastanta Tarigan, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Med. Benny Santosa, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Asman Boedisantoso Ranakusuma, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. R. Bowo Pramono, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Budiman, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Brahma Ihsan Sazli, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Cornelia Wahyu Danawati, SpPD, K-EMD, PhD, FINASIM
dr. Dante Saksono Harbuwono, SpPD, K-EMD, PhD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Darmono, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Deasy Ardiani, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Dewi Catur Wulandari, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Dharma Lindarto, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Dian Anindita Lubis, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Diana Novitasari, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Dicky L Tahapary, SpPD, K-EMD, PhD, FINASIM
dr. Dinda Aprilia, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. Djoko Wahono Soetmadji, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. R.R. Dyah Purnamasari, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Dwi Sutanegara, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Eva Decroli, SpPD, K-EMD, FINASIM

dr. FX Suharnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Gatut Semiardji, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Hari Hendarto, SpPD, K-EMD, PhD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Harsinen Sanusi, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Hemsi Sinorita, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Hendra Zufry, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Harli Amir Mahmudji, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Hermawan Susanto, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Hermina Novida, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Hikmat Permana, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Hirawan Sanusi, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Hoo Yumilia, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Ida Ayu Made Kshanti, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. IGN Adhiarta, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. I Made Pande Dwipayana, SpPD, K-EMD
Prof. Dr. dr. Imami Subekti, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Indra Wijaya, SpPD-KEMD, M. Kes, FINASIM
Dr. dr. Jazil Karimi, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Johan S. Masjhur, SpPD, K-EMD, SpKN, FINASIM
dr. Johannes Purwoto, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. John MF Adam, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Jongky Hendro Prayitno, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. K. Heri Nugroho H.S, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. K. Harry Nursetiyanto, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Karel Pandelaki, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Khomimah, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Krishna Wardhana Sucipto, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Laksmi Sasiarini, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Latif Choibar Caropeboka, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Leny Puspitasari, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Libriansyah, SpPD, K-EMD, M.M, FINASIM
dr. Lindawati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Lita Septina, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Mardi Santoso, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Mardianto, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Made Ratna Saraswati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Marina Epriliawati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Melati Silvanni, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. M. Ikhsan Mokoagow, SpPD, K-EMD, FINASIM

Dr. dr. Fabiola MS Adam, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Fatimah Eliana, SpPD, K-EMD, FINASIM

dr. Mohammad Robikhul Ikhsan, SpPD, K-EMD, M. Kes, FINASIM
dr. Munirulanan, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. M. Aron Pase, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Myrna Martinus, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Nanang Miftah Fajari, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Nanang Soebijanto, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Nanny Natalia M. Soetedjo, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Ndaru Murti Pangesti, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Nenfiati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Nur Anna Calimah Sa'diah, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Nurmilawati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Octo Indradjaja, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Olly Renaldi, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Olivia Cicilia Walewango, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Pandji Muljono, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Pradana Soewondo, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Putu Moda Arsana, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Ratna Maila Dewi Anggraini, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Rochsismandoko, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Pugud Samodro, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Roy Panusunan Sibarani, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Rulli Rosandi, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Santi Syafril, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Sarwono Waspadji, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Sebastianus Jobul, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. dr. Sidartawan Soegondo, SpPD, K-EMD, FINASIM
FACE

Prof. dr. Slamet Suyono, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP
dr. Soesilowati Soerachmad, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Sony Wibisono Mudjanarko, SpPD, K-EMD, FINASIM
Prof. dr. Syafril Syahbuddin, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Sri Murtiwi, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Suharko Soebardi, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Susie Setyowati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Tania Tedjo Minuljo, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Teddy Ervano, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Tony Suhartono, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Tri Juli Edi Tarigan, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Vina Yanti Susanti, SpPD, K-EMD, PhD, FINASIM
dr. Waluyo Dwi Cahyo, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Wardhana, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Wismandari, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Wira Gotera, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Yensuari, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Yosephine Yossy, SpPD, K-EMD, FINASIM
Dr. dr. Yuanita Asri Langi, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur dipanjangkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa dengan dapat diselesaikannya penyusunan buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 Dewasa ini. Saat ini prevalensi penyakit tidak menular yang didalamnya termasuk Diabetes Mellitus (DM) semakin meningkat di Indonesia.

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan, terjadi peningkatan prevalensi DM menjadi 10,9%. *International Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2019 menempatkan Indonesia sebagai negara peringkat ke 6 dalam jumlah penderita DM yang mencapai 10,3 juta. Prediksi dari IDF menyatakan akan terjadi peningkatan jumlah pasien DM dari 10,7 juta pada tahun 2019 menjadi 13,7 juta pada tahun 2030.

Perubahan gaya hidup dan urbanisasi nampaknya merupakan penyebab penting timbulnya masalah ini, dan akan terus meningkat pada tahun-tahun mendatang. Diperkirakan masih banyak (sekitar 50%) penyandang diabetes yang belum terdiagnosis di Indonesia. Selain itu hanya dua pertiga saja dari yang terdiagnosis yang menjalani pengobatan, baik non farmakologis maupun farmakologis. Dari yang menjalani pengobatan tersebut hanya sepertiganya saja yang terkendali dengan baik. Komplikasi dari DM terutama pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta pada sistem saraf atau neuropati akan menyebabkan morbiditas dan mortalitas meningkat dan membawa dampak pembiayaan terhadap DM menjadi tinggi dan produktivitas pasien DM menjadi menurun.

Bukti-bukti menunjukkan bahwa komplikasi diabetes dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal, namun demikian di Indonesia sendiri target pencapaian kontrol glikemik masih belum tercapai secara memuaskan, sebagian besar masih di atas target yang diinginkan sebesar 7%. Oleh karena itu, diperlukan suatu pedoman pengelolaan yang dapat menjadi acuan dalam penatalaksanaan diabetus melitus. Mengingat sebagian besar penyandang diabetes adalah kelompok DM tipe 2 dewasa, sehingga pedoman pengelolaan ini disusun untuk pasien DM tipe 2 dewasa, sedangkan pedoman untuk DM tipe 1 dan DM gestasional akan dibicarakan pada buku panduan tersendiri.

PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA di INDONESIA 2021 yang disiapkan dan diterbitkan oleh PERKENI ini diharapkan dapat memberikan informasi baru yang sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini dalam rangka pencapaian target kontrol glikemik yang optimal. Pedoman pengelolaan ini diharapkan memberikan jawaban terhadap permasalahan perkembangan penyakit DM yang berkaitan dengan beban pembiayaan, serta ditujukan untuk dokter di Indonesia.

Dalam 2 tahun terakhir setelah diterbitkannya Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia pada tahun 2019, banyak penelitian yang dilakukan terkait dengan usaha pencegahan dan pengelolaan, baik untuk diabetes maupun komplikasinya. Dengan diketemukannya obat-obat baru selama kurun waktu tersebut memberikan kemungkinan pengendalian glukosa darah yang lebih baik. Namun demikian, dalam melakukan pemilihan regimen terapi harus selalu memperhatikan faktor keamanan, efektifitas, ketersediaan obat, harga dan toleransi pasien DM.

Buku pedoman ini berisikan Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 yang merupakan revisi pedoman sebelumnya yang merupakan kesepakatan para pakar endokrinologi di Indonesia. Penyusunan buku panduan sudah mulai dirintis oleh PB Perkeni (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) sejak pertemuan tahun 1993 di Jakarta. Revisi buku Pedoman 2021 adalah revisi ke 7 kalinya setelah revisi terakhir tahun 2019.

Pedoman ini disusun secara spesifik sesuai kebutuhan kesehatan di bidang diabetes di Indonesia tanpa meninggalkan kaidah-kaidah *evidence-based*. Penyusunan buku Pedoman dilakukan semata hanya untuk kepentingan penatalaksanaan DM tipe 2 dewasa di Indonesia dan bebas dari kepentingan siapapun.

Terima kasih kepada Tim penyusun yang diketuai oleh Dr.dr. Soebagijo Adi Soelistijo, SpPD, K-EMD, FINASIM, FACP dan semua pihak yang telah terlibat dalam penyusunan buku Pedoman.

Semoga buku ini bisa menjadi acuan penatalaksanaan Diabetes Melitus tipe 2 oleh para profesional kesehatan di seluruh Indonesia dalam pengelolaan diabetes melitus secara menyeluruh

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD, K-EMD, FINASIM

Ketua PB PERKENI

KATA SAMBUTAN

KETUA UMUM PB PAPDI

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Prevalensi diabetes melitus (DM) secara global terus meningkat hingga menjadi 3 kali lipat pada tahun 2030. Peningkatan ini sebenarnya telah diprediksi oleh *World Health Organization* (WHO) bahwa pada tahun 2030 akan mencapai 21,3 juta dan dari *International Diabetes Federation* (IDF) di tahun 2045 akan mencapai 16,7 juta. Kondisi di Indonesia tidak jauh berbeda, volume kejadian yang tinggi tentu saja diikuti dengan beban biaya yang tinggi pula. Diagnosis dini dan tatalaksana komprehensif pada penderita DM dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas terhadap adanya penyakit komorbid ataupun komplikasinya. Namun, dalam upaya penatalaksanaan penderita DM masih terdapat kendala dari segi pasien, pelayanan ataupun pembiayaan kesehatan di Indonesia.

Dalam upaya menurunkan prevalensi DM yang semakin meningkat di masa depan, peran dari berbagai pihak terkait sangatlah diharapkan. Salah satu unsur yang memegang peranan penting adalah dokter dan tenaga kesehatan yang menangani kasus diabetes tersebut. Diabetes dengan segala keterkaitannya dengan penyakit lain akibat komplikasi akut dan kronik, membutuhkan penatalaksanaan yang komprehensif dan terintegrasi baik. Peran seorang dokter umum, dokter spesialis khususnya dokter spesialis penyakit dalam dan subspesialisasi endokrin, metabolismik dan diabetes beserta dokter subspesialisasi lain yang terkait memegang peranan penting. Salah satu upaya tatalaksana yang komprehensif tersebut adalah dengan menyusun **Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa tahun 2021** ini yang merupakan karya yang sangat berharga dan bermanfaat dari para Sejawat dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI).

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang tinggi kepada para kontributor buku pedoman ini dan kepada Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI) yang telah menyelesaikan edisi terbaru dari Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes

Melitus Tipe 2 di Indonesia. Semoga pedoman ini dapat bermanfaat dan menjadi panduan bagi para dokter di Indonesia dalam penanganan diabetes melitus secara komprehensif.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP

Ketua Umum PB PAPDI

DAFTAR

SINGKATAN

AIC	Hemoglobin-glikosilat/HbA1c	GST	<i>Gastro Intestinal Stromal Tumor</i>
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>	GLP-1 RA	<i>Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist</i>
ABI	<i>Ankle Brachial Index</i>	HCT	<i>Hydrochlorothiazide</i>
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>	HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>	HFrEF	<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>
ADI	<i>Accepted Daily Intake</i>	HV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>	IBS	<i>Irritable Bowel Syndrome</i>
APS	<i>Angina Pektori Stabil</i>	IDAI	<i>Ikatan Dokter Anak Indonesia</i>
ARB	<i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>	IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
ARV	<i>Antiretroviral</i>	IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
BB	Berat Badan	INH	Isoniazid
BBI	Beran Badan Ideal	IIEF	<i>International Index of Erectile Function</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	IMA	<i>Infark Mokard Akut</i>
CLI	<i>Critical Limb Ischemia</i>	IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
DE	<i>Difungsi Ereksi</i>	ISK	<i>Infeksi Saluran Kerenih</i>
DT	<i>Dosis Insulin Total</i>	KAD	<i>Keto Asidosis Diabetik</i>
DHS	<i>Department of Health and Human Services</i>	LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>	LFG	<i>Laju Filtrasi Gomerulus</i>
DMG	<i>Diabetes Melitus Gestasional</i>	LED	<i>Laju Endap Darah</i>
DPP4-i	<i>Dipeptidyl Peptidase Minhibitor</i>	MUFA	<i>Mono Unsaturated Fatty Acid</i>
EKG	<i>Elektrokardiogram</i>	NCE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellent</i>
EF	<i>Ejection Fraction</i>	NCTH	<i>N-n-Islet Cell Tumor Hypoglycemia</i>
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>	NRTI	<i>Nukleosida Reverse Transcriptase Inhibitor</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>	NSTEMI	<i>N-n-ST segment Elevation Myocardial Infarction</i>
GDP	<i>Glukosa Darah Puasa</i>	GIST	<i>Gastro Intestinal Stromal Tumor</i>
GDPP	<i>Glukosa Darah 2 Jam Post Prandial</i>	GLP-1 RA	<i>Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist</i>
GDPT	<i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
GDS	<i>Glukosa Darah Sewaktu</i>	OAH	<i>Obat Antihipertensi</i>
GIP	<i>Glucose-Dependent Insulindotropic Polypeptide</i>	OHD	<i>Obat Hpglikemik Oral</i>

PAD	<i>Peripheral Arterial Disease</i>	SAFA	<i>Saturated Fatty Acid</i>
PCOS	<i>Polyzystic Ovary Syndrome</i>	SH	<i>Status Hiperglikemia Hiperosmolar</i>
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia	SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
PERSAIDA	Persatuan Diabetes Indonesia	STEMI	<i>ST-elevation Myocardial Infarction</i>
PGDM	Pemantauan Glukosa Darah Mandiri	SU	<i>Sulfonilurea</i>
PGD	Penyakit Ginjal Gabeetik	TBC	<i>Tuberkulosis</i>
PGK	Penyakit Ginjal Kronik	TG	<i>Trigliserida</i>
PI	<i>Protease Inhibitor</i>	TGT	<i>Toleransi Glukosa Terganggu</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner	TIA	<i>Transient Ischemic Attack</i>
PKVAS	Penyakit Kardiovaskular Aterosklerotik	TTGO	<i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor</i>	TZD	<i>Thiazolidinedion</i>
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronik	UACR	<i>Urinary Albumin to Creatinin Ratio</i>
PUFA	<i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>	WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN

I.1	Latar Belakang	1
I.2	Permasalahan	3
I.3	Tujuan	3
	Tujuan Umum	3
	Tujuan Khusus	3
I.4	Sasaran	4
I.5	Metodologi	4
	Penelusuran Kepustakaan	4
	Penilaian – Telaah Kritis	4
	Peringkat Bukti Rekomendasi Praktik Klinis	4

DEFINISI, PATOGENESIS, KLASIFIKASI

II.1	Definisi Diabetes Melitus Tipe 2	6
II.2	Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2	6
II.3	Klasifikasi diabetes	10

PENGELOLAAN DIABETES MELITUS TIPE 2

III.1	Diagnosis	11
III.2	Penatalaksanaan Diabetes Melitus	13
III.2.1	Langkah Penatalaksanaan Umum	14
III.2.2	Langkah Penatalaksanaan Khusus	15
	Edukasi	15
	Terapi nutrisi medis	17
	Latihan fisik	22
	Terapi farmakologis	23
	Prinsip penatalaksanaan	31
	Kriteria pengendalian	45

III.3	Pengelolaan Terintegrasi Risiko Kardiovaskular pada Diabetes Melitus	47
	Dislipidemia	47
	Hipertensi	48
	Obesitas	50
	Gangguan koagulasi	51
III.4	Penyulit Diabetes Melitus	52
	Penyulit akut	52
	Penyulit menahun	56
III.5	Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2	57
	Pencegahan primer	57
	Pencegahan sekunder	60
	Pencegahan tersier	61

MASALAH – MASALAH KHUSUS

IV.1	Diabetes dengan INFEKSI	62
IV.2	Diabetes dengan KAKI DIABETES	65
IV.3	Diabetes dengan OSTEOMIELITIS	69
IV.4	Diabetes dengan PENYAKIT PEMBULUH DARAH PERIFER	70
IV.5	Diabetes dengan SELULITIS dan FASITIS NEKROTIKAN	72
IV.6	Diabetes dengan NEFROPATI DIABETIK	73
IV.7	Diabetes dengan DISFUNGSI EREKSI	74
IV.8	Diabetes dengan KEHAMILAN	76
IV.9	Diabetes dengan IBADAH PUASA	78
IV.10	Diabetes dengan PENGELOLAAN PERIOPERATIF	83
IV.11	Diabetes dengan PENGGUNAAN STEROID	83
IV.12	Diabetes dengan RETINOPATI DIABETIK	84
IV.13	Diabetes dengan PENYAKIT KRITIS	85

SISTEM RUJUKAN

PENUTUP

DAFTAR TABEL

1.	Peringkat Bukti Eekomendasi Praktis Klinis	4
2.	Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus	10
3.	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	11
4.	Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes	12
5.	Komponen Evaluasi Komprehensif Pasien Diabetes	14
6.	Elemen Edukasi Perawatan Kaki	16
7.	Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia	26
8.	Klasifikasi Kategori Risiko Kardiovaskular pada Pasien Diabetes	35
9.	Keuntungan, Kerugian dan Biaya Obat Anti Hiperglikemik	37
10.	Prosedur Pemantauan Glukosa Darah	45
11.	Sasaran Pengendalian Diabetes Melitus	45
12.	Konversi Glukosa Darah Rerata ke Perkiraan HbA1c	46
13.	Rekomendasi Pemberian Statin pada Pasien Diabetes	48
14.	Tanda dan Gejala Hipoglikemia pada Orang Dewasa	53
15.	Klasifikasi Hipoglikemia menurut ADA 2020	53
16.	Klasifikasi Kaki Diabetes dengan Ulkus (Wagner)	67
17.	Klasifikasi PEDIS pada Ulkus Diabetik	67
18.	Derajat Infeksi pada Kaki Diabetes	68
19.	Penilaian Hasil Pemeriksaan <i>Ankle Brachial Index</i>	71
20.	Kuesioner <i>Intenational Index of Erectile Function 5</i>	75
21.	Kategori Risiko terkait Puasa Ramadhan pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2	79

DAFTAR GAMBAR

1. The Egregious Eleven	7
2. Cara Pelaksanaan TTGO	12
3. Algoritma Pengobatan DM Tipe 2	32
4. Algoritma Inisiasi dan Intensifikasi Pengobatan Injeksi	40
5. Tata Kelola Diabetes Melitus di PPK I atau Dokter Umum	91

LAMPIRAN

1. Daftar Obat Antihiperglikemik Oral
2. Berbagai Jenis Sediaan Insulin Eksogen
3. Jenis Obat GLP-1 RA
4. Jenis Obat Kombinasi Insulin dengan GLP-1 RA

BAB I - PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

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.

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa, dengan prevalensi DM sebesar 14,7% pada daerah urban dan 7,2% pada daerah rural, sehingga diperkirakan pada tahun 2003 didapatkan 8,2 juta pasien DM di daerah rural. Berdasarkan pola pertambahan penduduk, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), maka diperkirakan terdapat 28 juta pasien diabetes di daerah urban dan 13,9 juta di daerah rural. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi DM menjadi 8,5%.

Peningkatan tersebut seiring dengan meningkatnya obesitas yang merupakan salah satu faktor risiko diabetes, yaitu 14,8 % pada data RISKESDAS tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018. Hal ini seiring pula dengan peningkatan prevalensi berat badan lebih dari 11,5% menjadi 13,6%, dan untuk obesitas sentral (lingkar pinggang $\geq 90\text{cm}$ pada laki-laki dan $\geq 80\text{cm}$ pada perempuan) meningkat dari 26,6% menjadi 31%. Data-data di atas menunjukkan bahwa jumlah pasien DM di Indonesia

sangat besar dan merupakan beban yang berat untuk dapat ditangani sendiri oleh dokter spesialis/subspesialis atau bahkan oleh semua tenaga kesehatan.

Komplikasi yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Gangguan ini dapat terjadi pada pasien DM tipe 2 yang sudah lama menderita penyakit atau DM tipe 2 yang baru terdiagnosis. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal. Keluhan neuropati juga umum dialami oleh pasien DM, baik neuropati motorik, sensorik ataupun neuropati otonom.

Penyakit DM akan memberikan dampak terhadap kualitas sumber daya manusia dan meningkatnya biaya kesehatan yang cukup besar, oleh karena itu semua pihak baik masyarakat maupun pemerintah, sudah seharusnya ikut serta dalam usaha penanggulangan DM, khususnya dalam upaya pencegahan. Pengelolaan penyakit ini memerlukan peran serta dokter, perawat, ahli gizi, dan tenaga kesehatan lain. Pada strategi pelayanan kesehatan bagi pasien DM, peran dokter umum menjadi sangat penting sebagai ujung tombak di pelayanan kesehatan primer. Kasus DM sederhana tanpa penyulit dapat dikelola dengan tuntas oleh dokter umum di pelayanan kesehatan primer. Pasien DM dengan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol perlu tatalaksana secara komprehensif sebagai upaya pencegahan komplikasi. Tatalaksana tersebut dapat dilaksanakan di setiap fasilitas layanan kesehatan dengan masyarakat.

Peran pasien dan keluarga pada pengelolaan penyakit DM juga sangat penting, karena DM merupakan penyakit menahun yang akan diderita seumur hidup. Oleh karena itu diperlukan edukasi kepada pasien dan keluarganya untuk memberikan pemahaman mengenai perjalanan penyakit, pencegahan, penyulit, dan penatalaksanaan DM. Hal ini akan sangat membantu meningkatkan keikutsertaan keluarga dalam usaha memperbaiki hasil pengelolaan. Keberadaan organisasi profesi seperti PERKENI dan IDAI, serta perkumpulan pemerhati DM seperti PERSADIA, PEDDI, dan yang lain menjadi sangat dibutuhkan. Organisasi profesi dapat meningkatkan kemampuan tenaga profesi kesehatan dalam penatalaksanaan DM dan perkumpulan yang lain dapat membantu meningkatkan pengetahuan pasien DM tentang penyakitnya dan meningkatkan peran aktif mereka untuk ikut serta dalam pengelolaan dan pengendalian DM, sehingga dapat menekan angka kejadian

penyulit DM. Penyempurnaan dan revisi standar pelayanan harus selalu dilakukan secara berkala dan disesuaikan dengan kemajuan ilmu pengetahuan yang berbasis bukti, sehingga dapat diperoleh manfaat yang sebesar-besarnya bagi pasien DM.

I.2 Permasalahan

Data RISKESDAS 2018 menjelaskan prevalensi DM nasional adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM. Pasien DM juga sering mengalami komplikasi akut dan kronik yang serius, dan dapat menyebabkan kematian. Masalah lain terkait penanganan DM adalah permasalahan geografis, budaya, dan sosial yang beragam.

Hal – hal tersebut menjadi dasar bahwa penanganan diabetes memerlukan panduan nasional pelayanan kedokteran yang bertujuan memberikan layanan pada pasien atau masyarakat sesuai kebutuhan medis berdasarkan nilai ilmiah serta mempertahankan mutu pelayanan kedokteran di Indonesia. Organisasi IDF memperkirakan akan terjadi peningkatan pasien DM yang cepat di Indonesia. Hal ini harus ditanggapi dengan upaya pencegahan yang terstruktur dan terprogram secara nasional. Upaya kuratif dan preventif ini melibatkan berbagai disiplin ilmu sesuai dengan kompetensi dan penugasan klinis yang berlaku di Indonesia. Metoda penanganan dan pencegahan DM tipe 2 harus seragam dalam upaya meningkatkan keselamatan dan kualitas hidupnya. Keadaan inilah yang mendukung perlunya disusun Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 Dewasa.

I.3 Tujuan

I.3.1 Tujuan Umum

Pedoman ini dibuat dengan tujuan untuk:

1. Memberikan rekomendasi yang berbasis bukti tentang pengelolaan DM tipe 2.
2. Pedoman untuk pengembangan sistem pelayanan kesehatan DM tipe 2 di tingkat layanan primer dan rujukan yang komprehensif dan terintegrasi di setiap fasilitas.

I.3.2 Tujuan Khusus

Menyajikan sumber-sumber dari kepustakaan dan data dari dalam dan luar negeri dalam upaya mewujudkan hal-hal sebagai berikut:

1. Sebagai standar penapisan, pemeriksaan dan pengelolaan DM Tipe 2 pada fasilitas pelayanan kesehatan primer dan rujukan.

2. Meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan bagi pasien DM tipe 2.
3. Standar acuan meningkatkan peran serta organisasi profesi.

I.4 Sasaran

Dokter yang memiliki kewenangan klinis sesuai dengan tingkat kompetensinya.

I.5 Metodologi

I.5.1 Penelusuran Kepustakaan

Pedoman ini menggunakan sumber pustaka dari berbagai jurnal, termasuk jurnal elektronik seperti MedScape, PubMed, dengan menggunakan kata kunci penelusuran: *Diabetes Care, Treatment of Diabetes*. Penyusunan buku pedoman juga menggunakan konsensus dari American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF), American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) dan National Institute for Health and Clinical Excellent (NICE) sebagai rujukan.

I.5.2 Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis. Pada kasus tertentu melibatkan berbagai disiplin ilmu yang terkait, di antaranya spesialis anak, bedah vaskular, kedokteran fisik dan rehabilitasi, mata, urologi, kardiologi, ginjal, farmasi, patologi klinik, radiologi, dan lain-lain sehingga dapat dilakukan pendekatan yang multidisiplin.

I.5.3 Peringkat Bukti untuk Rekomendasi Praktik Klinis

Tabel 1. Peringkat Bukti untuk Rekomendasi Praktik Klinis

Peringkat Bukti	Penjelasan
	Bukti jelas yang didapatkan dari generalisasi percobaan klinis terandomisasi yang cukup mendukung dan dilakukan dengan baik, antara lain: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bukti yang didapatkan dari percobaan multisenter yang dilakukan dengan baik. 2. Bukti yang didapatkan dari meta-analisis yang menggabungkan peringkat kualitas pada analisis.
A	Penarikan bukti noneksperimental, yaitu "All or None" dengan aturan yang dikembangkan oleh pusat Evidence-Based Medicine di Universitas Oxford. Bukti pendukung yang didapatkan dari percobaan terandomisasi yang cukup mendukung dan dilakukan dengan baik, antara lain: <ol style="list-style-type: none"> 1. Bukti yang didapatkan dari percobaan yang dilakukan dengan baik pada satu atau lebih institusi. 2. Bukti yang didapatkan dari meta-analisis yang menggabungkan peringkat kualitas pada analisis.
B	Bukti pendukung yang didapatkan dari studi cohorte yang dilakukan dengan baik. <ol style="list-style-type: none"> 1. Bukti yang didapatkan dari studi cohorte prospektif yang dilakukan dengan baik atau registri.

- 2. Bukti yang didapatkan dari meta-analisis yang dilakukan dengan baik pada studi kohort. Bukti pendukung yang didapatkan dari kontrol yang buruk atau studi yang tidak terkontrol.
- 1. Bukti yang didapatkan dari percobaan klinis terandomisasi dengan satu atau lebih kesalahan major atau tiga atau lebih kesalahan minor pada metodologi yang dapat membuat hasil tidak berlaku.
- C 2. Bukti yang didapatkan dari studi observasional dengan potensial bias yang tinggi (seperti case series dengan perbandingan historical controls).
- 3. Bukti yang didapatkan dari case series atau case reports. Bukti yang bertentangan dengan berat bukti yang mendukung rekomendasi.

E Konsensus ahli atau pengalaman klinis

Indonesia sampai saat ini belum menetapkan derajat rekomendasi berdasarkan bukti penelitian sendiri, sehingga derajat rekomendasi yang akan digunakan ini mengacu dari ADA 2019 dan 2020.

BAB. II DEFINISI, PATOGENESIS, KLASIFIKASI

II.1 Definisi

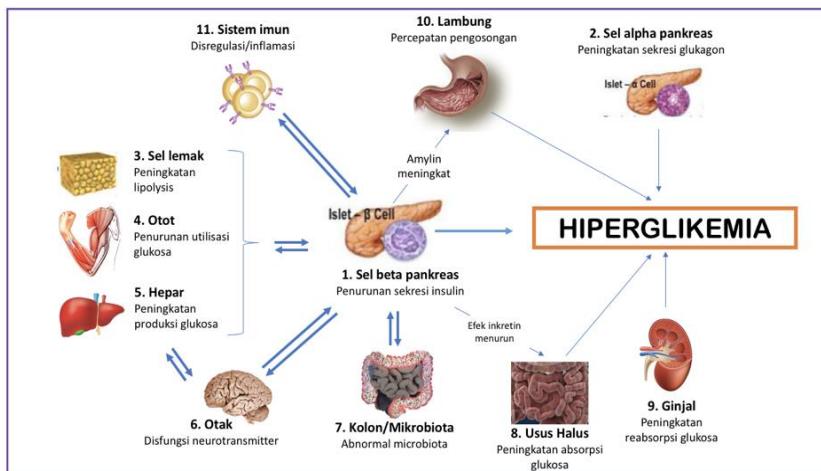
Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolismik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.

II.2 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 memperantara 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* (Gambar 1).



Gambar 1. The Egregious Eleven

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

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu:

1. 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 sulfonylurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

2. 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.

3. Sel lemak

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.

4. 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.

5. 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.

6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes 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.

7. 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.

8. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding biliar 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 acarbosa.

9. Ginjal

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 diabsorbsi 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 reabsorbsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorbsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah penghambar SGLT-2. Dapagliflozin, empagliflozin dan canagliflozin adalah contoh obatnya.

10. 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*.

11. 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.

II.3 Klasifikasi

Klasifikasi DM dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

BAB III. PENGELOLAAN DIABETES MELITUS TIPE 2

III.1 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.

Tabel 3. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

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

Catatan: Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standard NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2 - 3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang memengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi.

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 $< 140 \text{ mg/dL}$;

- 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%.

Tabel 4. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes.

	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

Gambar 2. Cara Pelaksanaan TTGO (WHO, 1994)

1. • Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan (dengan karbohidrat yang cukup) dan melakukan kegiatan jasmani seperti kebiasaan sehari - hari
2. • Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa glukosa tetap diperbolehkan
3. • Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
4. • Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 g/kgBB (anak - anak), dilarutkan dalam air 250 ml dan diminum dalam waktu 5 menit
5. • Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai
6. • Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa
7. • Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok

Pemeriksaan penyaring dilakukan untuk menegakkan diagnosis DM tipe 2 dan prediabetes pada kelompok risiko tinggi yang tidak menunjukkan gejala klasik DM (B) yaitu:

1. Kelompok dengan berat badan lebih (Indeks Massa Tubuh [IMT] $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) yang disertai dengan satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut :

- a. Aktivitas fisik yang kurang.
 - b. *First-degree relative* DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga).
 - c. Kelompok ras/etnis tertentu.
 - d. Perempuan yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan BBL > 4 kg atau mempunyai riwayat diabetes melitus gestasional (DMG).
 - e. Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg) atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi).
 - f. HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL.
 - g. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium.
 - h. Riwayat prediabetes.
 - i. Obesitas berat, akantosis nigrikans.
 - j. Riwayat penyakit kardiovaskular.
2. Usia > 45 tahun tanpa faktor risiko di atas.

Catatan:

Kelompok risiko tinggi dengan hasil pemeriksaan glukosa plasma normal sebaiknya diulang setiap 3 tahun (E), kecuali pada kelompok prediabetes pemeriksaan diulang tiap 1 tahun (E).

Pada keadaan yang tidak memungkinkan dan tidak tersedia fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan penyaring dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler diperbolehkan untuk patokan diagnosis DM.

III.2 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi :

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

III.2.1 Langkah-langkah Penatalaksanaan Umum

Evaluasi pemeriksaan fisik dan komplikasi dilakukan di Pelayanan Kesehatan Primer. Jika fasilitas belum tersedia maka pasien dapat dirujuk ke Pelayanan Kesehatan Sekunder dan/atau Tersier.

Tabel 5. Komponen Evaluasi Komprehensif Pasien Diabetes

		KUNJUNGAN PERTAMA	KUNJUNGAN BERIKUTNYA (Kontrol Bulanan)	KONTROL TAHUNAN
	Riwayat Penyakit dan Riwayat Keluarga			
	Riwayat Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> o Karakteristik saat onset diabetes (usia dan gejala) o Riwayat pengobatan sebelumnya yang pernah diperoleh, termasuk terapi gizi medis dan penyulaman o Pengobatan lain yang berpengaruh terhadap glukosa darah 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 	
	Riwayat Keluarga	<ul style="list-style-type: none"> o Riwayat diabetes dan penyakit endokrin lain dalam keluarga 	✓	
	Riwayat Komplikasi dan Penyakit Komorbid Pasien	<ul style="list-style-type: none"> o Riwayat komplikasi akut (KAD, SHH, atau hipoglikemia) o Komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular o Riwayat infeksi sebelumnya (infeksi kulit, gigi dan traktus urogenital) o Kormobiditas (hipertensi, obesitas, penyakit jantung koroner atau abnormalitas kadar lemak darah) o Kunjungan ke spesialis 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
	Riwayat Interval	<ul style="list-style-type: none"> o Perubahan riwayat pengobatan/riwayat keluarga sejak kunjungan terakhir 	✓	✓
	Faktor Gaya Hidup	<ul style="list-style-type: none"> o Pola makan, status nutrisi, riwayat perubahan berat badan o Status aktifitas fisik dan pola tidur o Merokok, dan penggunaan alcohol o Pengobatan yang sedang dijalani yaitu jenis obat, perencanaan makan dan program latihan jasmani o Pola pengobatan yang sedang dijalani o Intoleransi dan efek samping terhadap pengobatan o Riwayat Vaksinasi o Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan dan status ekonomi 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
	Riwayat Pengobalan dan Vaksinasi			
	Kondisi Psikososial			
	Pemeriksaan Fisik	<ul style="list-style-type: none"> o Pengukuran tinggi dan berat badan o Pengukuran tekanan darah o Penilaian terhadap hipotensi ortostatik (pengukuran TD dalam posisi berdiri dan duduk) o Pemeriksaan jantung o Pemeriksaan funduskopi (rujuk ke spesialis mata) o Pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid o Evaluasi nadi baik secara palpasi maupun dengan stetoskop. o Pemeriksaan kaki komprehensif o Evaluasi integritas kulit, pembentukan kalus, deformitas atau ulkus o Evaluasi neuropati (dengan monofilament 10 gram) o Skrining PAD (pulsasi pedis – pemeriksaan ABI) o Pemeriksaan kulit (akantosis nigrikans, bekas luka, hiperpigmentasi, <i>necrobiosis diabetorum</i>, kulit kering, dan bekas lokasi penyuntikan insulin). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓
	Pemeriksaan Laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> o Pemeriksaan kadar HbA1c o Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah TTGO 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓
	Penapisan Komplikasi			

**dan
Penunjang**

○ Profil lipid pada keadaan puasa: kolesterol total, <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), dan trigliserida.	√	√
○ Tes fungsi hati	√	√
○ Tes fungsi ginjal: Kreatinin serum dan estimasi LFG (Laju Filtrasi Glomerulus)	√	√
○ Tes urin rutin	√	√
○ Albumin urin kuantitatif	√	√
○ Rasio albumin-kreatinin sewaktu.	√	√
○ Elektrokardiogram	√	√
○ Foto Rontgen dada (bila ada indikasi: TBC, penyakit jantung kongestif).	√	√

III.2.2 Langkah-langkah Penatalaksanaan Khusus

Penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat anti hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan. Obat anti hiperglikemia oral dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Pada keadaan emergensi dengan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, atau adanya ketonuria, harus segera dirujuk ke pelayanan kesehatan sekunder atau tersier.

Pengetahuan tentang pemantauan mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pengetahuan tentang pemantauan mandiri tersebut dapat dilakukan setelah mendapat pelatihan khusus.

III.2.2.1 Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik (B). Materi edukasi terdiri dari materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjutan.

- 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 (B)
- b. 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.
 - Pemerliharaan/perawatan kaki. (elemen perawatan kaki dapat dilihat pada Tabel 5)

Tabel 6. Elemen Edukasi Perawatan Kaki

Edukasi perawatan kaki diberikan secara rinci pada semua orang dengan ulkus maupun neuropati perifer dan *peripheral arterial disease* (PAD)

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

Perilaku hidup sehat bagi pasien DM adalah memenuhi anjuran :

- Mengikuti pola makan sehat.
- Meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur
- Menggunakan obat DM dan obat lainnya 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.

Prinsip yang perlu diperhatikan pada proses edukasi DM adalah:

- Memberikan dukungan dan nasehat yang positif serta hindari terjadinya kecemasan.
- Memberikan informasi secara bertahap, dimulai dengan hal-hal yang sederhana dan dengan cara yang mudah dimengerti.
- Melakukan pendekatan untuk mengatasi masalah dengan melakukan simulasi.
- Mendiskusikan program pengobatan secara terbuka, perhatikan keinginan pasien. Berikan penjelasan secara sederhana dan lengkap tentang program pengobatan yang diperlukan oleh pasien dan diskusikan hasil pemeriksaan laboratorium.
- Melakukan kompromi dan negosiasi agar tujuan pengobatan dapat diterima.
- Memberikan motivasi dengan memberikan penghargaan.
- Melibatkan keluarga/pendamping dalam proses edukasi.
- Perhatikan kondisi jasmani dan psikologis serta tingkat pendidikan pasien dan keluarganya.
- Gunakan alat bantu audio visual.

III.2.2.2 Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Terapi nutrisi medis merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM secara komprehensif. (A) Kunci keberhasilannya adalah keterlibatan secara menyeluruh

dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya). TNM sebaiknya diberikan sesuai dengan kebutuhan setiap pasien DM agar mencapai sasaran. (A)

Prinsip pengaturan makan pada pasien DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Pasien DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri.

A. Komposisi Makanan yang Dianjurkan terdiri dari:

- Karbohidrat
 - Karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45 – 65% total asupan energi. Terutama karbohidrat yang berserat tinggi.
 - Pembatasan karbohidrat total < 130 g/hari tidak dianjurkan.
 - Glukosa dalam bumbu diperbolehkan sehingga pasien diabetes dapat makan sama dengan makanan keluarga yang lain.
 - Sukrosa tidak boleh lebih dari 5% total asupan energi.
 - Dianjurkan makan tiga kali sehari dan bila perlu dapat diberikan makanan selingan seperti buah atau makanan lain sebagai bagian dari kebutuhan kalori sehari.
- Lemak
 - Asupan lemak dianjurkan sekitar 20 – 25% kebutuhan kalori, dan tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi.
 - Komposisi yang dianjurkan:
 - ◊ lemak jenuh (SAFA) < 7 % kebutuhan kalori.
 - ◊ lemak tidak jenuh ganda (PUFA) < 10 %.
 - ◊ seimbihnya dari lemak tidak jenuh tunggal (MUFA) sebanyak 12-15%
 - ◊ Rekomendasi perbandingan lemak jenuh: lemak tak jenuh tunggal: lemak tak jenuh ganda = 0.8 : 1.2: 1.
 - Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain:
 - ◊ daging berlemak dan susu fullcream.
 - Konsumsi kolesterol yang dianjurkan adalah < 200 mg/hari.

- Protein
 - Pada pasien dengan nefropati diabetik perlu penurunan asupan protein menjadi 0,8 g/kg BB perhari atau 10% dari kebutuhan energi, dengan 65% diantaranya bernilai biologik tinggi.
 - Pasien DM yang sudah menjalani hemodialisis asupan protein menjadi 1 – 1,2 g/kg BB perhari.
 - Sumber protein yang baik adalah ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe. Sumber bahan makanan protein dengan kandungan *saturated fatty acid* (SAFA) yang tinggi seperti daging sapi, daging babi, daging kambing dan produk hewani olahan sebaiknya dikurangi untuk dikonsumsi.
- Natrium
 - Anjuran asupan natrium untuk pasien DM sama dengan orang sehat yaitu < 1500 mg per hari. (B).
 - Pasien DM yang juga menderita hipertensi perlu dilakukan pengurangan natrium secara individual (B).
 - Pada upaya pembatasan asupan natrium ini, perlu juga memperhatikan bahan makanan yang mengandung tinggi natrium antara lain adalah garam dapur, monosodium glutamat, soda, dan bahan pengawet seperti natrium benzoat dan natrium nitrit.
- Serat
 - Pasien DM dianjurkan mengonsumsi serat dari kacang-kacangan, buah dan sayuran serta sumber karbohidrat yang tinggi serat.
 - Jumlah konsumsi serat yang disarankan adalah 20 – 35 gram per hari.
- Pemanis Alternatif
 - Pemanis alternatif aman digunakan sepanjang tidak melebihi batas aman (*Accepted Daily Intake/ADI*). Pemanis alternatif dikelompokkan menjadi pemanis berkalori dan pemanis tak berkalori.
 - Pemanis berkalori perlu diperhitungkan kandungan kalorinya sebagai bagian dari kebutuhan kalori, seperti glukosa alkohol dan fruktosa.
 - Glukosa alkohol antara lain isomalt, lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol dan xylitol.

- Fruktosa tidak dianjurkan digunakan pada pasien DM karena dapat meningkatkan kadar LDL, namun tidak ada alasan menghindari makanan seperti buah dan sayuran yang mengandung fruktosa alami.
- Pemanis tak berkalori termasuk aspartam, sakarin, acesulfame potassium, sukrose, neotame.

B. Kebutuhan Kalori

Ada beberapa cara untuk menentukan jumlah kalori yang dibutuhkan pasien DM, antara lain dengan memperhitungkan kebutuhan kalori basal yang besarnya 25 – 30 kal/kgBB ideal. Jumlah kebutuhan tersebut ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor yaitu: jenis kelamin, umur, aktivitas, berat badan, dan lain-lain. Beberapa cara perhitungan berat badan ideal adalah sebagai berikut:

- Perhitungan berat badan ideal (BBI) menggunakan rumus Broca yang dimodifikasi:

- Berat badan ideal =

$$90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

- Bagi pria dengan tinggi badan di bawah 160 cm dan wanita di bawah 150 cm, rumus dimodifikasi menjadi:

$$\text{Berat badan ideal (BBI)} =$$

$$(\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

- BB normal : BB ideal \pm 10 %
- Kurus : kurang dari BB ideal – 10%
- Gemuk : lebih dari BB ideal + 10%

Perhitungan berat badan ideal menurut Indeks Massa Tubuh (IMT).

Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan rumus :

$$\text{IMT} = \text{BB (kg)} / \text{TB (m}^2\text{)}$$

Klasifikasi IMT :

- BB kurang $< 18,5$
- BB normal $18,5 – 22,9$
- BB lebih $\geq 23,0$
 - Dengan risiko $23,0 – 24,9$
 - Obese I $25,0 – 29,9$
 - Obese II ≥ 30

*) WHO WPR/IASO/IOTF dalam The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment.

Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan kalori antara lain :

▪ Jenis Kelamin

Kebutuhan kalori basal perhari untuk perempuan sebesar 25 kal/kgBB sedangkan untuk pria sebesar 30 kal/kgBB.

▪ Umur

- Pasien usia di atas 40 tahun, kebutuhan kalori dikurangi 5% untuk setiap dekade antara 40 dan 59 tahun.
- Pasien usia di antara 60 dan 69 tahun, dikurangi 10%.
- Pasien usia di atas usia 70 tahun, dikurangi 20%.

▪ Aktivitas Fisik atau Pekerjaan

- Kebutuhan kalori dapat ditambah sesuai dengan intensitas aktivitas fisik.
- Penambahan sejumlah 10% dari kebutuhan basal diberikan pada keadaan istirahat.
- Penambahan sejumlah 20% pada pasein dengan aktivitas ringan : pegawai kantor, guru, ibu rumah tangga
- Penambahan sejumlah 30% pada aktivitas sedang : pegawai industri ringan, mahasiswa, militer yang sedang tidak perang
- Penambahan sejumlah 40% pada aktivitas berat: petani, buruh, atlet, militer dalam keadaan latihan
- Penambahan sejumlah 50% pada aktivitas sangat berat : tukang becak, tukang gali.

▪ Stres Metabolik

- Penambahan 10 – 30% tergantung dari beratnya stress metabolik (sepsis, operasi, trauma).

▪ Berat Badan

- Pasien DM yang gemuk, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20 – 30% tergantung kepada tingkat kegemukan.

- Pasien DM kurus, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20 – 30% sesuai dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB.
- Jumlah kalori yang diberikan paling sedikit 1000 – 1200 kal perhari untuk wanita dan 1200 – 1600 kal perhari untuk pria.

Secara umum, makanan siap saji dengan jumlah kalori yang terhitung dan komposisi tersebut di atas, dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi makanan ringan (10 - 15%) di antaranya. Tetapi pada kelompok tertentu perubahan jadwal, jumlah dan jenis makanan dilakukan sesuai dengan kebiasaan. Untuk pasien DM yang mengidap penyakit lain, pola pengaturan makan disesuaikan dengan penyakit penyerta.

III.2.2.3 Latihan Fisik

Latihan fisik merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Program latihan fisik secara teratur dilakukan 3 – 5 hari seminggu selama sekitar 30 – 45 menit, dengan total 150 menit per minggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. (A). Kegiatan sehari-hari atau aktivitas sehari-hari bukan termasuk dalam latihan fisik. Latihan fisik selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan fisik yang dianjurkan berupa latihan fisik yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50 – 70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. (A) Denyut jantung maksimal dihitung dengan cara mengurangi 220 dengan usia pasien.

Pasien diabetes dengan usia muda dan bugar dapat melakukan 90 menit/minggu dengan latihan aerobik berat, mencapai > 70% denyut jantung maksimal. Pemeriksaan glukosa darah dianjurkan sebelum latihan fisik. Pasien dengan kadar glukosa darah < 100 mg/dL harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila > 250 mg/dL dianjurkan untuk menunda latihan fisik. Pasien diabetes asimptomatis tidak diperlukan pemeriksaan medis khusus sebelum memulai aktivitas fisik intensitas ringan-sedang, seperti berjalan cepat. Subjek yang akan melakukan latihan intensitas tinggi atau memiliki kriteria risiko tinggi harus dilakukan pemeriksaan medis dan uji latih sebelum latihan fisik

Pada pasien DM tanpa kontraindikasi (contoh: osteoarthritis, hipertensi yang tidak terkontrol, retinopati, nefropati) dianjurkan juga melakukan resistance training (latihan beban) 2 – 3 kali/perminggu (A) sesuai dengan petunjuk dokter. Latihan fisik sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran fisik. Intensitas latihan fisik pada pasien DM yang relatif sehat bisa ditingkatkan, sedangkan pada pasien DM yang disertai komplikasi intesitas latihan perlu dikurangi dan disesuaikan dengan masing-masing individu.

III.2.2.4 Terapi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral (lampiran 1) dan bentuk suntikan.

1. Obat Antihiperglykemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 6 golongan:

a. 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

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 diabsorbsi 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.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin (*Insulin Sensitzers*)

▪ 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/ $1,73\text{ m}^2$). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG < 30 mL/menit/ $1,73\text{ m}^2$, 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 dispesiasi, 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.

c. 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 ≤ 30 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$, 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.

d. 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, endoteliun 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.

e. 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/minit. Hati-hati karena obat ini juga dapat mencetuskan ketoasidosis.

Tabel 7. Profil Obat Antihiperglikemia Oral yang Tersedia di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat 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	Menghambat reabsorbsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

2. Obat Antihiperglikemia Suntik

Termasuk anti hiperglikemia suntik, yaitu insulin, GLP-1 RA dan kombinasi insulin dan GLP-1 RA.

a. Insulin

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 Jenis dan lama kerja masing-masing insulin dapat dilihat pada Lampiran-2.

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

Dasar pemikiran terapi insulin:

- 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.

Cara penyuntikan insulin :

- Insulin umumnya diberikan dengan suntikan di bawah kulit (subkutan), dengan arah alat suntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit.
 - Pada keadaan khusus diberikan intramuskular atau drip.
 - Insulin campuran (*mixed insulin*) merupakan kombinasi antara insulin kerja pendek dan insulin kerja menengah, dengan perbandingan dosis yang tertentu, namun bila tidak terdapat sediaan insulin campuran tersebut atau diperlukan perbandingan dosis yang lain, dapat dilakukan pencampuran sendiri antara kedua jenis insulin tersebut.
 - Lokasi penyuntikan, cara penyuntikan maupun cara insulin harus dilakukan dengan benar, demikian pula mengenai rotasi tempat penyuntikkan.
-
- Penyuntikan insulin dengan menggunakan semprit insulin dan jarumnya sebaiknya hanya dipergunakan sekali, meskipun dapat dipakai 2 - 3 kali oleh pasien diabetes yang sama, sejauh sterilitas penyimpanan terjamin. Penyuntikan insulin dengan menggunakan pen, perlu penggantian jarum suntik setiap kali dipakai, meskipun dapat dipakai 2 - 3 kali oleh pasien diabetes yang sama asal sterilitas dapat dijaga.
 - Kesesuaian konsentrasi insulin dalam kemasan (jumlah unit/mL) dengan semprit yang dipakai (jumlah unit/mL dari semprit) harus diperhatikan, dan dianjurkan memakai konsentrasi yang tetap. Saat ini yang tersedia hanya U100 (artinya 100 unit/mL).
 - Penyuntikan dilakukan pada daerah: perut sekitar pusat sampai ke samping, kedua lengan atas bagian luar (bukan daerah deltoid), kedua paha bagian samping luar.

↳. Agonis GLP-1 /*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 insulinotropic 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.

Penggunaan GLP-1 RA pada Diabetes

GLP-1 RA adalah obat yang disuntikkan secara subkutan untuk menurunkan kadar glukosa darah, dengan cara meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah. Berdasarkan cara kerjanya golongan obat ini dibagi menjadi 2 yakni kerja pendek dan kerja panjang. GLP-1 RA kerja pendek memiliki waktu paruh kurang dari 24 jam yang diberikan sebanyak 2 kali dalam sehari, contohnya adalah exenatide, sedangkan GLP-1 RA kerja panjang diberikan 1 kali dalam sehari, contohnya adalah liraglutide dan lixisenatide, serta ada sediaan yang diberikan 1 kali dalam seminggu yaitu exenatide LAR, dulaglutide dan semaglutide.

Dosis berbeda untuk masing-masing terapi, dengan dosis minimal, dosis tengah, dan dosis maksimal. Penggunaan golongan obat ini dititrasi perminggu hingga mencapai dosis optimal tanpa efek samping dan dipertahankan.

Golongan obat ini dapat dikombinasikan dengan semua jenis oral anti diabetik kecuali penghambat DPP-4, dan dapat dikombinasikan dengan insulin. Pemakaian GLP-1 RA dibatasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang berat, yaitu LFG kurang dari 30 mL per menit per $1,73\text{ m}^2$.

3. Terapi Kombinasi

Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak

dini. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respon kadar glukosa darah. Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dan insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, maka dapat diberikan kombinasi tiga obat oral. terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat antihiperglikemia oral. (Gambar 3 tentang algoritma pengelolaan DM tipe 2)

Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur, atau diberikan pada pagi hari sesuai dengan kenyamanan pasien. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 0,1 – 0,2 unit/kgbb. kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya.

Dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaan kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah diberikan insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, pemberian obat antihiperglikemia oral terutama golongan Sulfonilurea sebaiknya dihentikan dengan hati-hati.

4. Kombinasi Insulin Basal dengan GLP-1 RA

Manfaat insulin basal terutama adalah menurunkan glukosa darah puasa, sedangkan GLP-1 RA akan menurunkan glukosa darah setelah makan, dengan target akhir adalah penurunan HbA1c.

Manfaat lain dari kombinasi insulin basal dengan GLP-1 RA adalah rendahnya risiko hipoglikemia dan mengurangi potensi peningkatan berat badan. Keuntungan pemberian secara terpisah adalah pengaturan dosis yang fleksibel dan terhindar dari kemungkinan interaksi obat, namun pasien

kurang nyaman karena harus menyuntikkan 2 obat sehingga dapat menurunkan tingkat kepatuhan pasien. Ko-formulasi rasio tetap insulin dan GLP-1 RA yang tersedia saat ini adalah IdegLira, ko-formulasi antara insulin degludeg dengan liraglutide dan IGlarLixi, ko-formulasi antara insulin glargine dan lixisenitide.

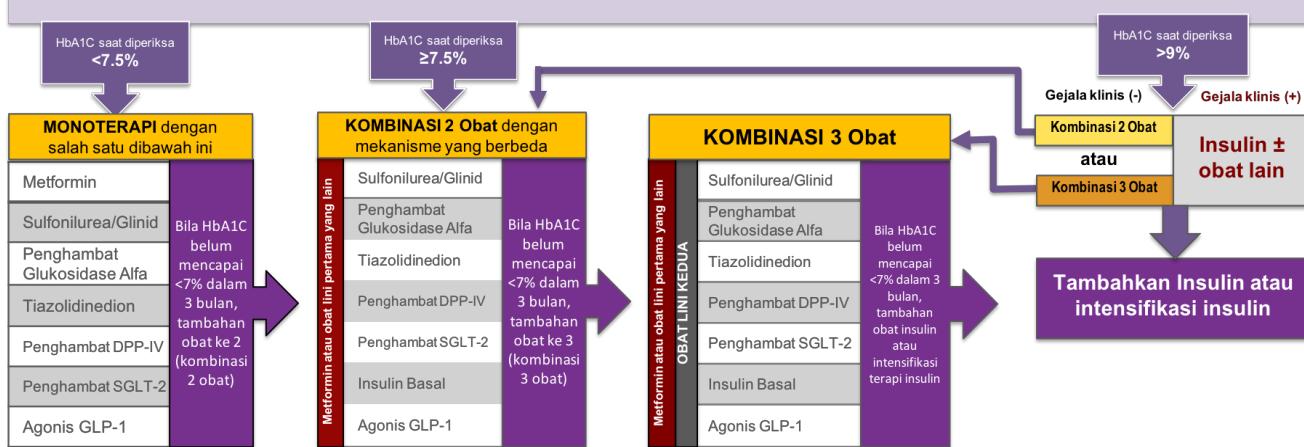
III.2.2.5 Prinsip Penatalaksanaan DM tipe 2

A. Algoritma Pengelolaan DM Tipe 2 Tanpa Dekompensasi Metabolik

Daftar obat dalam algoritme bukan menunjukkan urutan pilihan. Dalam pemilihan obat maupun menentukan target pengobatan selalu mempertimbangkan individualisasi dan pendekatan yang berpusat pada pasien (*patient centered approach*). Pertimbangan itu meliputi efek obat terhadap komorbiditas kardiovaskular dan renal, efektivitas penurunan glukosa darah, risiko hipoglikemia, efek terhadap peningkatan berat badan, biaya, risiko efek samping, ketersediaan, dan pilihan pasien. Dengan demikian, pemilihan harus didasarkan pada kebutuhan/kepentingan pasien DM secara perorangan (individualisasi). (ADA 2021)

Sasaran Kendali Glukosa Darah : HbA1C < 7 % (individualisasi)

MODIFIKASI GAYA HIDUP SEHAT



Gambar 3. Algoritma Pengobatan DM Tipe 2

1. Pemilihan dan penggunaan obat mempertimbangkan faktor pembiayaan, ketersediaan obat, efektifitas, manfaat kardiovaskuler, efek samping, efek terhadap berat badan, serta pilihan pasien
2. Pengelolaan bukan hanya meliputi gula darah, tetapi juga penanganan faktor-faktor risiko kardiovaskuler yang lain secara terintegrasi
3. Obat Agonis GLP-1 dan penghambat SGLT-2 tertentu menunjukkan manfaat untuk pasien dengan komorbid penyakit kardiovaskuler aterosklerotik, gagal jantung dan gagal ginjal. Kedua golongan obat ini disarankan menjadi pilihan untuk pasien dengan komorbid/komplikasi penyakit tersebut.
4. Bila HbA1C tidak bisa diperiksa maka sebagai pedoman dipakai glukosa darah rerata yang dikonversikan ke HbA1C (poin 7 penjelasan algoritma)

Penjelasan untuk algoritma pengobatan DM tipe 2 (Gambar 3)

1. Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1c saat diperiksa < 7,5% maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral.
 2. 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.
 3. Kombinasi 3 obat perlu diberikan bila sesudah terapi 2 macam obat selama 3 bulan tidak mencapai target HbA1c < 7%
 4. 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.
 5. Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa > 9% dengan disertai gejala dekompensasi metabolik maka diberikan terapi kombinasi insulin dan obat hipoglikemik lainnya.
 6. 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.
 7. Jika pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan, maka keputusan pemberian terapi dapat menggunakan pemeriksaan glukosa darah.
- B. Pertimbangan Pemilihan Obat 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.

C. Pertimbangan Terapi Kombinasi Obat Hipoglikemia Oral

- Permasalahan biaya

Bila harga obat atau pembiayaan menjadi pertimbangan utama, dan tidak terdapat komorbid penyakit kardiovaskular atherosklerotik (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 <7% maka dimulai terapi kombinasi dengan insulin atau pertimbangkan kombinasi dengan penghambat DPP-4 atau penghambat SGLT-2.

- Permasalahan berat badan

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.

D. Pengelolaan 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.

Risiko kardiovaskular Pasien DM Tipe 2 di klasifikasikan sebagai berikut:

Tabel 8. Klasifikasi Kategori Risiko Kardiovaskular pada Pasien DM.

Kategori risiko	Risiko kematian kardiovaskular dalam 10 tahun terakhir	Indikator risiko
Risiko sangat tinggi	>10%	Pasien dengan DM dan terbukti memiliki penyakit kardiovaskular atau kerusakan organ target* atau minimal memiliki 3 faktor risiko mayor** Menderita DM selama >20 tahun

Risiko tinggi	5 – 10%	Pasien dengan durasi DM ≥ 10 tahun tanpa kerusakan target organ* dan disertai 1 faktor risiko mayor lain**
Risiko sedang	<5%	Pasien usia muda (DM tipe 1 <35 tahun; DM tipe 2 <50 tahun) dengan durasi DM <10 tahun, tanpa faktor risiko lain.

* Proteinuria, gagal ginjal dengan LFG ≥ 30 mL/menit/ $1.73m^2$, hipertrofi ventrikel kiri, retinopati

** Faktor risiko mayor: usia, hipertensi, dislipidemia, merokok dan obesitas

Sumber : European Heart Journal (2020) 41, 255-323

- 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 (PGK) :
 - Penyakit ginjal diabetik (PGD) 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.
 - PGK (LFG <60 mL/min/ $1.73m^2$) **tanpa** albuminuria merupakan keadaan dengan risiko kardiovaskuler yang meningkat maka obat yang dianjurkan adalah GLP-1 RA yang terbukti memberikan manfaat kardiovaskular atau penghambat SGLT-2 yang terbukti memberikan manfaat kardiovaskular.

Dalam hal penggunaan penghambat SGLT-2 perlu diperhatikan *labelling* dan aturan berkaitan dengan batasan LFG untuk inisiasi terapi tidak sama untuk masing – masing obat, juga berbeda antar negara. Pada keadaan dimana GLP-1 RA atau penghambat

SGLT-2 tidak dapat diberikan atau tidak tersedia, maka dianjurkan pilihan kombinasi dengan obat lain yang telah menunjukkan keamanan terhadap kardiovaskular antara lain insulin.

Selanjutnya bila diperlukan intensifikasi terapi karena belum mencapai target HbA1c < 7%, maka untuk penambahan obat berikutnya:

- Pertimbangkan menambah obat kelas lain yang terbukti mempunyai manfaat kardiovaskular
- Sulfonilurea generasi terbaru dengan risiko hipoglikemia rendah
- Insulin
- Penghambat DPP-4, namun pada pasien dengan gagal jantung hindari pemberian saxagliptin.
- Hindari TZD bila ada gagal jantung

Keterangan mengenai obat :

1. Bromokriptin QR umumnya digunakan pada terapi tumor hipofisis. Data di Indonesia masih sangat terbatas terkait penggunaan bromokriptin sebagai obat anti diabetes
2. Pilihan obat tetap harus memperhatikan individualisasi serta efektivitas obat, manfaat dan keamanan kardiovaskular, risiko hipoglikemia, efek peningkatan berat badan, efek samping obat, harga dan ketersediaan obat sesuai dengan kebijakan dan kearifan lokal.

Tabel 9. Keuntungan, Kerugian dan Biaya Obat Anti Hiperglikemik

Sumber : Standard of medical care in diabetes – ADA 2019

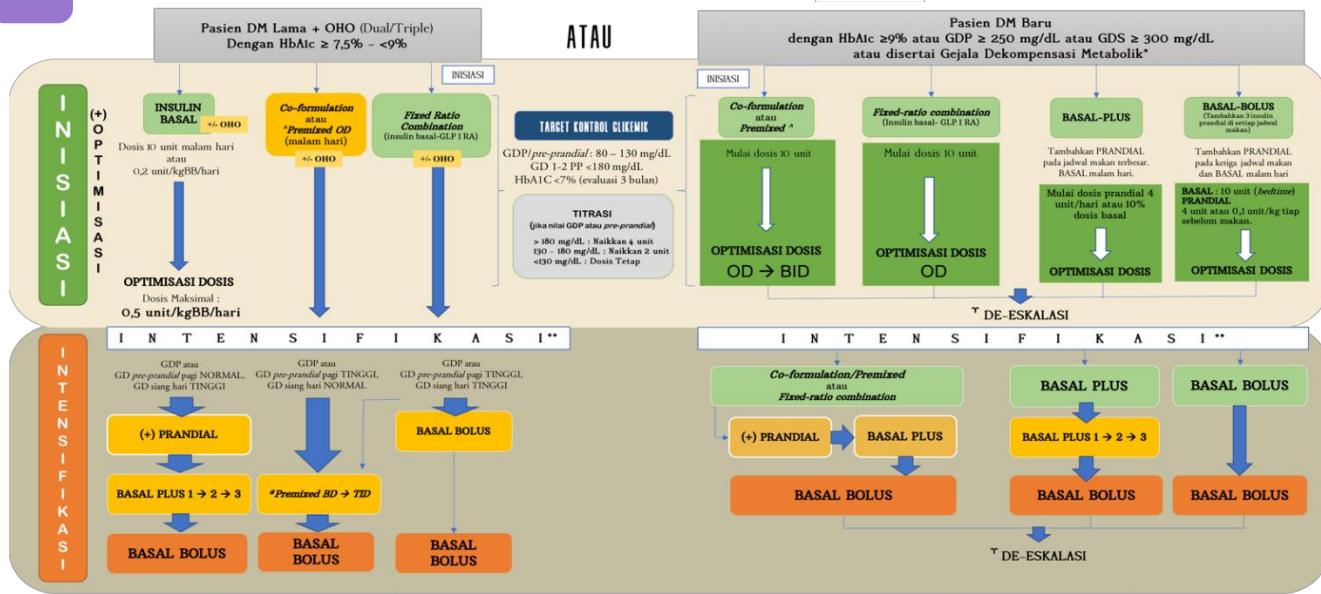
Kelas	Obat	Keuntungan	Kerugian	Biaya
Biguanide	Metformin	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak menyebabkan hipoglikemia - Menurunkan kejadian CVD 	<ul style="list-style-type: none"> - Efek samping gastrointestinal - Risiko asidosis laktat - Defisiensi vitamin B12 - Kontraindikasi pada GGK, asidosis, hipoksia, dehidrasi 	Rendah
Sulfonilurea	<ul style="list-style-type: none"> - Glibenclamide - Glipizide - Gliclazide - Glimepiride 	<ul style="list-style-type: none"> - Efek hipoglikemik kuat - Menurunkan komplikasi mikrovaskuler 	<ul style="list-style-type: none"> - Risiko hipoglikemia - Berat badan meningkat 	

Glinid	Repaglinide	Menurunkan glukosa postprandial	
TZD	Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↑ HDL - ↓ TG - ↓ CVD event 	<ul style="list-style-type: none"> - Berat badan meningkat - Edema, gagal jantung - Risiko fraktur meningkat pada wanita menopause
Penghambat Alfa-glucosidase	Acarbose	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↓ Glukosa darah postprandial - ↓ kejadian CVD 	<ul style="list-style-type: none"> - Efektivitas penurunan A1c sedang - Efek samping GI - Penyesuaian dosis harus sering dilakukan
Penghambat DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin - Vildagliptin - Saxagliptin - Linagliptin 	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak menyebabkan hipoglikemia - Ditoleransi dengan baik 	<ul style="list-style-type: none"> - Angioedema, urtikaria, atau efek dermatologis lain yang dimediasi respon imun - Pankreatitis akut - Hospitalisasi akibat gagal jantung
Penghambat SGLT 2	<ul style="list-style-type: none"> - Dapagliflozin - Canagliflozin - Empagliflozin 	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↓ berat badan - ↓ tekanan darah - Efektif untuk semua fase DM 	<ul style="list-style-type: none"> - Infeksi urogenital - Poliuria - Hipovolemia/ Hipotensi/ pusing - ↑ LDL - ↑ kreatinin (transient)
Agonis reseptor GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> - Liraglutide - Semaglutide - Lixisenatide* - Albiglutide* - Exenatide* - Dulaglutide* 	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak menyebabkan hipoglikemia - ↓ glukosa darah postprandial - ↓ beberapa risiko kardiovaskular 	<ul style="list-style-type: none"> - Efek samping GI (mual, muntah, diare) - ↑ denyut jantung - Hiperplasia C-cell atau tumor medulla tiroid (pada hewan coba) - Pankreatitis akut - Bentuknya injeksi - Butuh latihan khusus - Hipoglikemia - Berat badan naik - Efek mitogenik - Dalam sediaan injeksi - Tidak nyaman - Perlu pelatihan pasien
Insulin	Lihat Lampiran-2	<ul style="list-style-type: none"> - Responsnya universal - Efektif menurunkan glukosa darah 	Bervariasi

- ↓ komplikasi mikrovaskuler (UKPDS)

D. Prinsip Terapi Inisiasi, Optimisasi dan Intensifikasi Insulin

Terapi inisiasi insulin dapat diberikan pada pasien DM baru dengan ciri gejala atau tanda dekompensasi metabolik atau pasien DM lama dengan kombinasi OHO namun tidak terkontrol. Algoritma terapi inisiasi, optimisasi dan intensifikasi insulin dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar (4A) Algoritma Inisiasi dan Intensifikasi Pengobatan Injeksi pada Pasien DM Rawat Jalan yang Tidak Tekontrol dengan Kombinasi OHO, dan (4B) Pasien DM Baru Rawat Jalan dengan Dekompensasi Metabolik

Keterangan Bagan :

OHO : obat hipoglikemik oral; GLP-1 RA (*Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist*); GD: glukosa darah; GDP : glukosa darah puasa; GD 1-2 PP: glukosa darah 1-2 jam *post-prandial*; OD : 1 kali sehari; BD: 2 kali sehari; TID : 3 kali sehari

*Gejala dekompensasi metabolik seperti bukti katabolisme (penurunan berat badan yang signifikan tanpa terprogram, ketosis, hipertrigliserida) atau gejala hiperglikemia berat (poliuria atau polipdipsia memberat).

**Intensifikasi sesuai dengan indikasi

†DE-ESCALASI dilakukan jika dekompensasi metabolik atau glukotoksitas telah teratasi

^Premixed dengan regimen kombinasi insulin 30/70 atau 25/75

#Intensifikasi regimen *premixed* BD menjadi TID, dengan syarat fungsi ginjal baik

Gambar 4A – Terapi Inisiasi dan Intensifikasi Pengobatan Injeksi pada Pasien DM Lama yang Tidak Terkontrol dengan Kombinasi OHO

Terapi inisiasi insulin pada pasien DM lama dengan terapi kombinasi 2 atau 3 OHO dengan HbA1C $\geq 7,5\% - <9\%$, dapat dilakukan dengan beberapa regimen berikut :

1. Insulin basal dengan 10 unit/hari atau 0,2 unit per kgBB/hari (dapat disertai atau tidak dengan pemberian OHO)
2. *Co-formulation* (IDegAsp) atau *Premixed* (30/70 atau 25/75) 1 kali sehari dengan dosis 10 unit pada malam hari (dapat disertai atau tidak dengan pemberian OHO)
3. *Fixed ratio combination* (kombinasi insulin basal dan GLP-1 RA) seperti IdegLira atau IglarLixi dengan dosis 10 unit/hari, dapat disertai atau tidak dengan pemberian OHO.

Terapi Intensifikasi

- Pada kelompok dengan regimen inisiasi basal ± OHO : jika HbA1c belum mencapai target ($>7\%$) dengan dosis insulin basal telah mencapai $>0,5$ unit/kgBB/hari, maka perlu dilakukan intensifikasi dengan insulin prandial 1 kali dosis \rightarrow 2 kali dosis \rightarrow 3 kali dosis (penambahan prandial menyesuaikan nilai GD *pre-prandial* tertinggi dalam satu hari)
- Pada kelompok dengan regimen *co-formulation* : jika setelah di titrasi ke dosis optimal namun kontrol glikemik belum mencapai target, maka intensifikasi dosis 2 kali sehari pagi dan sore

- Pada kelompok dengan regimen *premixed* OD ± OHO : jika GDP atau GD *pre-prandial* pagi tinggi sedangkan GD siang hari normal, perlu dilakukan intensifikasi dengan peningkatan pemberian regimen *premixed* dari 1 kali sehari menjadi 2 kali sehari, dengan syarat fungsi ginjal baik. Jika belum mencapai target kontrol glikemik yang diinginkan maka dapat ditingkatkan menjadi 3 kali dosis pemberian insulin *premixed*. Jika pada evaluasi berikutnya target belum tercapai, maka *premixed* diganti dengan basal bolus.
- Pada kelompok dengan regimen *fixed ratio combination* : regimen FRC hanya diperbolehkan optimisasi 1 kali dosis/hari. Jika pada evaluasi bulan berikutnya, target kontrol glikemik belum tercapai dengan didapatkan GDP atau GD *pre-prandial* pagi tinggi maka dilakukan intensifikasi 1 kali FRC + Prandial 1 kali lanjut 2 kali/hari. Jika intensifikasi belum berhasil maka FRC dihentikan dan diganti dengan regimen basal bolus.

Gambar 4B– Terapi Inisiasi dan Intensifikasi Pengobatan Injeksi pada Pasien DM Baru dengan $\text{HbA1c} > 9\%$ atau $\text{GDP} \geq 250 \text{ mg/dL}$ atau $\text{GDS} \geq 300 \text{ mg/dL}$ atau Gejala Dekompensasi Metabolik

Terapi Inisiasi dapat dilakukan dengan beberapa regimen berikut :

1. *Co-formulation* (iDegAsp) atau *premixed* 30/70 atau 25/75
2. *Fixed ratio combination* seperti IdegLira atau IglarLixi dengan pemberian 1 kali suntikan/hari dosis 10 unit
2. Basal plus dengan optimisasi dosis hingga 0,5 unit/kgbb/hari
3. Basal bolus dengan optimisasi dosis hingga mencapai target.

Terapi Intensifikasi

Pada kelompok *Co-formulation* atau FRC : penyesuaian terapi intensifikasi sesuai dengan penjelasan pada gambar 3A

- Pada kelompok basal plus : jika target kontrol glikemik belum tercapai maka dapat ditingkatkan menjadi basal plus 1 → plus 2 → plus 3 (atau basal bolus)

Pada pasien baru yang mengalami dekompensasi metabolismik pada fase inisiasi dan/atau intensifikasi dapat dilakukan de-eskalasi sesuai kondisi pasien, terutama jika kondisi dekompensasi metabolismik telah teratasi.

E. Pemantauan

Pada praktik sehari-hari, hasil pengobatan DM tipe 2 harus dipantau secara terencana dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan jasmani, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah :

a. Pemeriksaan penunjang Kadar Glukosa Darah

Tujuan pemeriksaan glukosa darah :

- Mengetahui apakah sasaran terapi telah tercapai
- Melakukan penyesuaian dosis obat, bila belum tercapai sasaran terapi.

Waktu pelaksanaan glukosa darah pada saat puasa, 1 atau 2 jam setelah makan, atau secara acak berkala sesuai dengan kebutuhan. Frekuensi pemeriksaan dilakukan setidaknya satu bulan sekali.

b. Pemeriksaan HbA1c

Tes hemoglobin terglikosilasi, yang disebut juga sebagai glikohemoglobin, atau hemoglobin glikosilasi (disingkat sebagai HbA1c), merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8 – 12 minggu sebelumnya. Untuk melihat hasil terapi dan rencana perubahan terapi, HbA1c diperiksa setiap 3 bulan (E). Pada pasien yang telah mencapai sasaran terapi disertai kendali glikemik yang stabil HbA1c diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun (E). HbA1c tidak dapat dipergunakan sebagai alat untuk evaluasi pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2 – 3 bulan terakhir, keadaan lain yang memengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal. Karena keterbatasan pemeriksaan HbA1c akibat faktor – faktor di atas, maka terdapat cara lain seperti pemeriksaan *glycated albumin* (GA) yang dapat dipergunakan dalam pemantauan.

Pemeriksaan GA dapat digunakan untuk menilai indeks kontrol glikemik yang tidak dipengaruhi oleh gangguan metabolisme hemoglobin dan masa hidup eritrosit seperti HbA1c. Pemeriksaan HbA1c merupakan indeks kontrol glikemik jangka panjang (2 – 3 bulan). Sedangkan proses metabolismik albumin terjadi lebih cepat daripada hemoglobin dengan perkiraan 15 – 20 hari sehingga GA merupakan indeks kontrol glikemik jangka menengah. Beberapa gangguan seperti sindroma nefrotik, pengobatan steroid, obesitas berat dan gangguan fungsi tiroid dapat memengaruhi kadar albumin yang berpotensi memengaruhi nilai pengukuran GA.

c. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan menggunakan darah kapiler. Saat ini banyak didapatkan alat pengukur kadar glukosa darah dengan menggunakan reagen kering yang sederhana dan mudah dipakai. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah memakai alat-alat tersebut dapat dipercaya sejauh kalibrasi dilakukan dengan baik dan cara pemeriksaan dilakukan sesuai dengan cara standar yang dianjurkan. Hasil pemantauan dengan cara reagen kering perlu dibandingkan dengan cara konvensional secara berkala. PGDM dianjurkan bagi pasien dengan pengobatan suntik insulin beberapa kali perhari (B) atau pada pengguna obat pemacu sekresi insulin. Waktu pemeriksaan PGDM bervariasi, tergantung pada tujuan pemeriksaan yang pada umumnya terkait dengan terapi yang diberikan. Waktu yang dianjurkan adalah pada saat sebelum makan, 2 jam setelah makan (untuk menilai ekskursi glukosa), menjelang waktu tidur (untuk menilai risiko hipoglikemia), dan di antara siklus tidur (untuk menilai adanya hipoglikemia nokturnal yang kadang tanpa gejala), atau ketika mengalami gejala seperti hypoglycemic spells (B).

Prosedur PGDM dapat dilihat pada Tabel 10. PDGM terutama dianjurkan pada :

- Pasien DM yang direncanakan mendapat terapi insulin
- Pasien DM dengan terapi insulin dengan keadaan sebagai berikut;
 1. Pasien dengan HbA1c yang tidak mencapai target setelah terapi
 2. Wanita yang merencanakan kehamilan

3. Wanita hamil dengan hiperglikemia
4. Kejadian hipoglikemia berulang (E)

Tabel 10. Prosedur Pemantauan Glukosa Darah

1. Tergantung dari tujuan pemeriksaan tes dilakukan pada waktu (B) :
 - Sebelum makan
 - 2 jam sesudah makan
 - Sebelum tidur malam
2. Pasien dengan kendali buruk/tidak stabil dilakukan tes setiap hari.
3. Pasien dengan kendali baik/stabil sebaiknya tes tetap dilakukan secara rutin. Pemantauan dapat lebih jarang (minggu sampai bulan) apabila pasien terkontrol baik secara konsisten.
4. Pemantauan glukosa darah pada pasien yang mendapat terapi insulin, ditujukan untuk penyesuaian dosis insulin dan memantau timbulnya hipoglikemia (E)
5. Tes lebih sering dilakukan pada pasien yang melakukan aktivitas tinggi, pada keadaan krisis, atau pada pasien yang sulit mencapai target terapi (selalu tinggi, atau sering mengalami hipoglikemia), juga pada saat perubahan dosis terapi.

*ADA menganjurkan pemeriksaan kadar glukosa darah malam hari (bed-time) dilakukan pada jam 22.00.

III.2.2.6 Kriteria Pengendalian DM

Kriteria pengendalian diasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c, dan profil lipid. Definisi DM yang terkendali baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan.

Tabel 11. Sasaran Pengendalian Diabetes Melitus

Parameter	Sasaran
IMT (kg/m ²)	18,5 – 22,9
Tekanan darah sistolik (mmHg)	< 140 (B)
Tekanan darah diastolik (mmHg)	< 90 (B)
HbA1c (%)	< 7 atau individual (B)
Glukosa darah prepandial kapiler (mg/dL)	80 – 130
Glukosa darah 2 jam PP kapiler (mg/dL)	< 180
Kolesterol LDL (mg/dL)	< 100
Trigliserida (mg/dL)	< 150 (C)
Kolesterol HDL (mg/dL)	Laki – laki : > 40; Perempuan > 50 (C)
Apo-B (mg/dL)	< 90

The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment, 2000

Manajemen DM harus bersifat perorangan (individualisasi). Pelayanan yang diberikan berbasis pada perorangan dan kebutuhan obat, kemampuan serta keinginan pasien menjadi komponen penting dan utama dalam menentukan pilihan dalam upaya mencapai target terapi. Pertimbangan tersebut dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain: usia pasien dan harapan hidupnya, lama menderita DM, riwayat hipoglikemia, penyakit penyerta, adanya komplikasi kardiovaskular, serta komponen penunjang lain (ketersediaan obat dan kemampuan daya beli). Untuk pasien usia lanjut, target terapi HbA1c antara 7,5 – 8,5% (B). Pemeriksaan HbA1c memang penting untuk menentukan terapi dan eskalasi terapi, namun tidak setiap fasilitas kesehatan bisa melaksanakan pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi dimana tidak bisa dilakukan pemeriksaan HbA1c maka bisa dipergunakan konversi dari rerata glukosa darah puasa dan atau glukosa darah post prandial selama 3 bulan terakhir menggunakan tabel konversi HbA1c ke glukosa darah rerata dari *Standard of Medical Care in Diabetes American Diabetes Association 2019* yang dimodifikasi (Tabel 12). Tabel konversi yang dimodifikasi ini tidak secara akurat menggambarkan HbA1c sesungguhnya dan hanya dipergunakan pada keadaan bila pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan.

Tabel 12. Konversi Glukosa Darah Rerata ke Perkiraan HbA1c

HbA1c	Rerata Glukosa Plasma (mg/dL) selama 3 bulan terakhir	Rerata Glukosa Darah Puasa 3 bulan terakhir (mg/dL)	Rerata Glukosa Darah Post Prandial 3 bulan terakhir (mg/dL)
6	126 (100 – 152)		
5.5 – 6.49		122 (177 – 217)	144 (139-148)
6.5 – 6.99		142 (135 – 150)	164 (159-169)
7	154 (123 – 185)		
7.0 – 7.49		152 (143 – 162)	176 (170-183)
7.5 – 7.99		167 (157 – 177)	189 (180-197)
8	183 (147 – 217)		
8.0 – 8.5		178 (164 – 192)	206 (195-217)
9	212		
10	240		
11	269		
12	298		

* Modifikasi dari table 6.1. Standard of Medical Care in Diabetes American Diabetes Association 2019. Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019.

III.3. Pengelolaan Terintegrasi Risiko Kardiovaskular pada Diabetes Melitus

III.3.1 Dislipidemia

1. Dislipidemia pada pasien DM lebih meningkatkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskular.
2. Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat diagnosis DM ditegakkan. Pada pasien dewasa pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali (B) dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Pada pasien yang pemeriksaan profil lipidnya menunjukkan hasil yang baik ($LDL < 100\text{mg/dL}$; $HDL > 50 \text{ mg/dL}$; trigliserida $< 150\text{mg/dL}$), maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali (B).
3. Gambaran dislipidemia yang sering didapatkan pada pasien DM adalah peningkatan kadar trigliserida, dan penurunan kadar kolesterol HDL, sedangkan kadar kolesterol LDL normal atau sedikit meningkat. (B)
4. Perubahan perilaku yang ditujukan untuk pengurangan asupan kolesterol dan lemak jenuh serta peningkatan aktivitas fisik terbukti dapat memperbaiki profil lemak dalam darah (A).
5. Modifikasi gaya hidup yang berfokus pada penurunan berat badan (jika diperlukan), dapat juga menerapkan pola makan Mediterania atau pendekatan pola makan untuk menghentikan hipertensi (*Dietary Approaches to Stop hypertension/DASH*), mengurangi asupan lemak jenuh dan lemak trans, meningkatkan asupan asam lemak omega-3, serat, dan tumbuhan stanol/sterol tumbuhan, dan meningkatkan aktivitas fisik, yang bertujuan untuk memperbaiki profil lipid dan mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik pada pasien DM.(A)
6. Terapi farmakologis perlu dilakukan sedini mungkin dengan menggunakan statin. (Tabel 13)
7. Pencegahan primer kejadian kardiovaskular menggunakan terapi statin intensitas sedang (*moderate intensity*).
8. Pencegahan primer kejadian kardiovaskular pada pasien disertai faktor risiko kardiovaskular multipel menggunakan terapi statin intensitas tinggi (*high intensity*).
9. Pencegahan sekunder kejadian kardiovaskular menggunakan terapi statin intensitas tinggi (*high intensity*).
10. Pada pasien DM dengan kadar trigliserida tinggi ($\geq 150 \text{ mg/dL}$) dan/atau kolesterol HDL rendah ($< 40 \text{ mg/dL}$ untuk pria, $< 50 \text{ mg/dL}$ untuk wanita)

harus dilakukan intensifikasi terapi gaya hidup dan mengoptimalkan kontrol glikemik. (C)

Tabel 13. Rekomendasi Pemberian Statin pada Pasien Diabetes

Usia	PJK	Rekomendasi intensitas terapi statin dan terapi kombinasi
<40 tahun	Tidak	Tidak
	Ya	HIGH <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jika kolesterol LDL ≥ 70 mg/dl dengan dosis statin maksimal, pertimbangkan untuk menambahkan Ezetimibe atau inhibitor PCSK9
≥ 40 tahun	Tidak	MODERATE
	Ya	HIGH <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jika kolesterol LDL ≥ 70 mg/dl dengan dosis statin maksimal, pertimbangkan untuk menambahkan Ezetimibe atau inhibitor PCSK9

Keterangan :Terapi kombinasi statin dengan obat pengendali lemak yang lain mungkin diperlukan untuk mencapai target terapi, dengan memperhatikan peningkatan risiko timbulnya efek samping.

Sasaran terapi:

- Pada pasien DM, target utamanya adalah penurunan LDL.
- Target LDL < 100 mg/dL pada pasien diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular (kelompok risiko tinggi). (B)
- Target LDL < 70 mg/dL pada diabetes risiko kardiovaskuler multipel (kelompok risiko sangat tinggi). (C)
- Target LDL < 55 mg/dL pada diabetes yang disertai dengan penyakit kardiovaskular (kelompok risiko ekstrim). (B)
- Bila LDL tetap ≥ 70 mg/dL meskipun sudah mendapat terapi statin dosis optimal yang dapat ditoleransi, pertimbangkan pemberian terapi tambahan dengan ezetimibe. (A)
- Bila kadar trigliserida mencapai ≥ 500 mg/dL perlu segera diturunkan dengan terapi fibrat untuk mencegah timbulnya pankreatitis.
- Pada wanita hamil penggunaan statin merupakan kontraindikasi (B).

III.3.2. Hipertensi

1. Pemeriksaan tekanan darah harus dilakukan setiap kali kunjungan pasien ke poliklinik. Diagnosis hipertensi ditegakkan bila dalam beberapa kali pemeriksaan dan pada hari berbeda terdapat peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg.(B)

2. Sasaran tekanan darah:

- Target pengobatan pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi tanpa disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahun ke depan < 15%, adalah tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan tekanan darah diastolik < 90 mmHg. (A)
- Pada pasien dengan risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahun ke depan >15%, harus mencapai target tekanan darah sistolik <130 mmHg dan tekanan darah diastolik < 80 mmHg. (C)
- Pada wanita hamil dengan diabetes, dan sebelumnya menderita hipertensi dan sudah mendapat terapi antihipertensi maka target tekanan darah adalah 120 - 160/80 – 105 mmHg untuk mengoptimalkan kesehatan ibu dan mengurangi risiko gangguan pertumbuhan janin. (E)

3. Pengelolaan :

- Non – farmakologis :
Pada pasien dengan tekanan darah >120/80 mmHg diharuskan melakukan perubahan gaya hidup. Modifikasi gaya hidup dengan cara menurunkan berat badan, meningkatkan aktivitas fisik, menghentikan merokok dan alkohol serta mengurangi konsumsi garam (< 2300 mg/hari), meningkatkan konsumsi buah dan sayuran (8 - 10 porsi per hari), produk *dairy low-fat* (2 -3 porsi per hari).
- Farmakologis :
 - a. Pemberian terapi obat antihipertensi harus mempertimbangkan proteksi terhadap kardiorenal, efek samping obat dan kebutuhan pasien. (C)
 - b. Pasien dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dapat diberikan terapi farmakologis secara langsung. Umumnya cukup dengan pemberian monoterapi, namun bila target terapi tidak tercapai dapat diberikan terapi kombinasi.
 - c. Pada pasien dengan tekanan darah $\geq 160/100$ mmHg maka langsung diberikan terapi antihipertensi kombinasi.
 - d. Pengobatan hipertensi harus diteruskan walaupun sasaran sudah tercapai. Tekanan darah yang terkendali setelah satu tahun pengobatan, dapat dicoba menurunkan dosis secara bertahap. Pada orang tua, tekanan darah diturunkan secara bertahap.

Obat anti hipertensi yang dapat dipergunakan :

- Penghambat *Angiotensin Converting Enzyme (ACE inhibitor/ACE-i)*
- Penyekat reseptor angiotensin II/*Angiotensin Receptor Blockers (ARB)*
- Antagonis kalsium
- Penyekat reseptor beta selektif, dosis rendah
- Diuretik dosis rendah

Catatan :

- Penghambat ACE atau ARB dengan dosis maksimum yang dapat ditoleransi, sebagai pilihan pertama pada pasien DM dengan hipertensi disertai albuminuria (*albumin to creatinin ratio* $\geq 300 \text{ mg/g}$ (A), $< 300 \text{ mg/g}$ (B)).
- Penghambat ACE dapat memperbaiki kinerja kardiovaskular.
- Kombinasi penghambat ACE (ACE-I) dengan ARB tidak dianjurkan.
- Pemberian diuretik *Hydrochlorothiazide* (HCT) dosis rendah jangka panjang, tidak terbukti memperburuk toleransi glukosa.
- Pengobatan hipertensi harus diteruskan walaupun sasaran sudah tercapai.
- Tekanan darah yang terkendali setelah satu tahun pengobatan, dapat dicoba menurunkan dosis secara bertahap.
- Pada orang tua, tekanan darah diturunkan secara bertahap.

III.3.3. Obesitas

1. Prevalansi obesitas pada DM cukup tinggi, demikian pula sebaliknya kejadian DM dan gangguan toleransi glukosa pada obesitas sering dijumpai.
2. Obesitas, terutama obesitas sentral berhubungan secara bermakna dengan sindroma metabolik (dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi) yang didasari oleh resistensi insulin.
3. Resistensi insulin pada diabetes dengan obesitas membutuhkan pendekatan khusus.
4. Tujuan penatalaksanaan obesitas tidak hanya semata – mata untuk menurunkan berat badan, tapi juga untuk menurunkan glukosa darah, memperbaiki profil lipid, menurunkan tekanan darah, dan mengurangi tekanan mekanis pada ekstremitas bawah yaitu pinggul dan lutut.

Berdasarkan hal tersebut, maka *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* dan *American College of Endocrinology (ACE)* membagi menjadi 3 kelompok obesitas, yaitu:

I.Tahap 0 (IMT tinggi tanpa komplikasi obesitas)

- II.Tahap 1 (IMT tinggi disertai dengan 1 atau 2 komplikasi obesitas ringan hingga sedang)
- III.Tahap 2 (IMT tinggi disertai dengan ≥ 1 komplikasi obesitas yang berat, atau > 2 komplikasi obesitas ringan hingga sedang)
5. Penurunan berat badan 5 – 10% sudah memberikan hasil yang baik.
6. Pada pasien DM tipe 2 dengan obesitas harus dilakukan terapi nutrisi medis, aktivitas fisik dan perubahan perilaku untuk mencapai dan mempertahankan penurunan berat badan sebanyak $>5\%$. Intervensi dilakukan dengan intensitas tinggi (sebanyak 16 sesi selama 6 bulan) disertai dengan diet yang sesuai untuk mencapai penurunan kalori 500 -750 kkal/hari. (A)
7. Diet harus bersifat individual, yaitu dengan pembatasan kalori tetapi terdapat perbedaan dalam komposisi karbohidrat, lemak dan protein yang bertujuan untuk mencapai penurunan berat badan. (A) Bila akan dilakukan penurunan berat badan $>5\%$ dalam jangka waktu yang pendek (3 bulan) maka dapat diberikan asupan kalori yang sangat rendah (≤ 800 kkal/hari), namun harus dilakukan pengawasan medis yang ketat oleh tenaga terlatih. (B)
8. Pemilihan terapi DM pada pasien obesitas harus mempertimbangkan efek obat terhadap peningkatan berat badan.

III.3.4 Gangguan Koagulasi

1. Terapi aspirin 75 – 162 mg/hari digunakan sebagai strategi pencegahan primer kejadian kardiovaskular pada pasien DM dengan faktor risiko kardiovaskular (risiko kardiovaskular dalam 10 tahun mendatang $> 10\%$). Termasuk pada laki-laki usia > 50 tahun atau perempuan usia > 60 tahun yang memiliki tambahan paling sedikit satu faktor risiko mayor (riwayat penyakit kardiovaskular dalam keluarga, hipertensi, merokok, dislipidemia, atau albuminuria) (C).
2. Terapi aspirin 75 – 162 mg/hari perlu diberikan sebagai strategi pencegahan sekunder kejadian kardiovaskular bagi pasien DM dengan riwayat pernah mengalami penyakit kardiovaskular (A).
3. Aspirin dianjurkan tidak diberikan pada pasien dengan usia di bawah 21 tahun, seiring dengan peningkatan kejadian sindrom Reye.
4. Terapi kombinasi antiplatelet (aspirin dan clopidogrel) diberikan sampai satu tahun setelah kejadian sindrom koroner akut (A).

5. Clopidogrel 75 mg/hari dapat digunakan sebagai pengganti aspirin pada pasien yang mempunyai alergi dan atau kontraindikasi terhadap penggunaan aspirin (B).

III.4 Penyulit Diabetes Melitus

III.4.1. Penyulit Akut

1. Krisis Hiperglikemia

▪ Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Komplikasi akut DM yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300 - 600 mg/dL), disertai tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300 - 320 mOs/mL) dan peningkatan anion gap.

▪ Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)

Pada keadaan ini terjadi peningkatan glukosa darah sangat tinggi (>600 mg/dL), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (>320 mOs/mL), plasma keton (+/-), anion gap normal atau sedikit meningkat.

Catatan: Kedua keadaan (KAD dan SHH) tersebut mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga memerlukan perawatan di rumah sakit guna mendapatkan penatalaksanaan yang memadai.

2. Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 70 mg/dL. Hipoglikemia adalah penurunan konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya tanda dan gejala sistem autonom, seperti adanya *whipple's triad*:

- Terdapat gejala-gejala hipoglikemia
- Kadar glukosa darah yang rendah
- Gejala berkurang dengan pengobatan.

Sebagian pasien dengan DM dapat menunjukkan tanda dan gejala glukosa darah rendah tetapi pemeriksaan kadar glukosa darah normal. Di lain pihak, tidak semua pasien DM mengalami tanda dan gejala hipoglikemia meskipun pada pemeriksaan kadar glukosa darahnya rendah. Penurunan kesadaran yang terjadi pada pasien DM harus selalu dipikirkan kemungkinan disebabkan oleh hipoglikemia. Hipoglikemia paling sering disebabkan oleh penggunaan sulfonilurea dan insulin. Hipoglikemia akibat sulfonilurea dapat

berlangsung lama, sehingga harus diawasi sampai seluruh obat diekskresi dan waktu kerja obat telah habis. Pengawasan glukosa darah pasien harus dilakukan selama 24 - 72 jam, terutama pada pasien dengan gagal ginjal kronik atau yang mendapatkan terapi dengan OHO kerja panjang.

Hipoglikemia pada usia lanjut merupakan suatu hal yang harus dihindari, mengingat dampaknya yang fatal atau terjadinya kemunduran mental yang bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama. Pasien dengan risiko hipoglikemi harus diperiksa mengenai kemungkinan hipoglikemia simptomatis ataupun asimptomatis pada setiap kesempatan (C).

Tabel 14. Tanda dan Gejala Hipoglikemia pada Orang Dewasa

	Tanda	Gejala
Autonomik	Rasa lapar, berkeringat, gelisah, parestesia, palpitas, <i>tremulousness</i>	Pucat, takikardia, <i>widened pulse pressure</i>
Neuroglikopenik	Lemah, lesu, <i>dizziness</i> , <i>confusion</i> , pusing, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia	<i>Cortical-blindness</i> , hipotermia, kejang, koma

Hipoglikemia dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa bagian terkait dengan derajat keparahannya, yaitu :

- Hipoglikemia ringan : pasien tidak membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian glukosa per-oral.
- Hipoglikemia berat: Pasien membutuhkan bantuan orang lain untuk pemberian glukosa intravena, glukagon, atau resusitasi lainnya.

Tabel 15. Klasifikasi Hipoglikemia menurut ADA 2020

Klasifikasi Hipoglikemia	
Level 1	Glukosa serum <70 mg/dL dan ≥ 54 mg/dL
Level 2	Glukosa serum <54 mg/dL
Level 3	Kondisi berat yang ditandai dengan perubahan fungsi mental dan/atau fisik yang memerlukan bantuan dari orang lain untuk pemulihannya.

Hipoglikemia berat dapat ditemui pada berbagai keadaan, antara lain:

- Kendali glikemik terlalu ketat
- Hipoglikemia berulang
- Hilangnya respon glukagon terhadap hipoglikemia setelah 5 tahun terdiagnosis DMT1
- *Attenuation of epinephrine, norepinephrine, growth hormone, cortisol responses*
- Neuropati autonom
- Tidak menyadari hipoglikemia
- *End Stage Renal Disease (ESRD)*
- Tumor penghasil IGF-2 seperti insulinoma dan NICTH (*Non Islet Cell Tumor Hypoglycemia*) berupa karsinoma hepatoseluler, tumor *Phylloides*, GIST (*Gastro Intestinal Stromal Tumor*), mesothelioma, hemangioperistikoma, adenokarsinoma, sarkoma, tumor renal, tumor korteks ginjal dan tumor tiroid.
- Malnutrisi
- Konsumsi alkohol tanpa makanan yang tepat

Rekomendasi pengobatan hipoglikemia:

Pengobatan pada hipoglikemia ringan:

1. Pemberian konsumsi makanan tinggi glukosa (karbohidrat sederhana).
2. Glukosa murni merupakan pilihan utama, namun bentuk karbohidrat lain yang berisi glukosa juga efektif untuk menaikkan glukosa darah. (E)
3. Makanan yang mengandung lemak dapat memperlambat respon kenaikan glukosa darah.
4. Glukosa 15 – 20 g (2 – 3 sendok makan gula pasir) yang dilarutkan dalam air adalah terapi pilihan pada pasien dengan hipoglikemia yang masih sadar (E)
5. Pemeriksaan glukosa darah dengan glucometer harus dilakukan setelah 15 menit pemberian upaya terapi. Jika pada monitoring glukosa darah 15 menit setelah pengobatan hipoglikemia masih tetap ada (glukosa serum <70 mg/dL), pengobatan dapat diulang kembali. (E)
6. Jika hipoglikemia menetap setelah 45 menit atau 3 siklus penganagan sesuai dengan poin 4 maka diperlukan pemberikan cairan glukosa yaitu infus dextrose 10% sebanyak 150 – 200 mL dalam waktu 15 menit.
7. Jika hasil pemeriksaan glukosa darah kadarnya sudah mencapai normal (glukosa serum >70 mg/dL), pasien diminta untuk makan atau

mengkonsumsi makanan ringan untuk mencegah berulangnya hipoglikemia. (E)

Pengobatan pada hipoglikemia berat :

1. Hentikan obat – obat antidiabetes. Jika pasien menggunakan insulin, maka perlu dilakukan penyesuaian dosis.
2. Jika didapat gejala neuroglikopenia, terapi parenteral diperlukan berupa pemberian intravena dextrose 20% sebanyak 75 – 100 mL dalam waktu 15 menit.
3. Periksa glukosa darah tiap 10 – 15 menit setelah pemberian i.v tersebut dengan target ≥ 70 mg/dL. Bila target belum tercapai maka prosedur dapat diulang.
4. Jika glukosa darah sudah mencapai target, maka pemeliharaannya diberikan dextrose 10% dengan kecepatan 100 mL/jam (hati – hati pada pasien dengan gangguan ginjal dan jantung) hingga pasien mampu untuk makan.
5. Pemberian glukagon 1 mg intramuscular dapat diberikan sebagai alternatif lain terapi hipoglikemia jika akses intravena sulit dicapai (hati – hati pada pasien malnutrisi kronik, penyalahgunaan alkohol, dan penyakit hati berat).
6. Lakukan evaluasi terhadap pemicu hipoglikemia. Jika hipoglikemia disebabkan oleh regimen SU atau insulin kerja panjang maka hati – hati hipoglikemia dapat bertahan dalam kurun waktu 24 – 36 jam (E)

Pencegahan hipoglikemia:

1. Lakukan edukasi tentang tanda dan gejala hipoglikemia, penanganan sementara, dan hal lain harus dilakukan.
2. Anjurkan melakukan PGDM, khususnya bagi pengguna insulin atau obat oral golongan insulin sekretagog.
3. Lakukan edukasi tentang obat-obatan atau insulin yang dikonsumsi, tentang: dosis, waktu megkonsumsi, efek samping.
4. Bagi dokter yang menghadapi pasien DM dengan kejadian hipoglikemia perlu melalukan:
 - o Evaluasi secara menyeluruh tentang status kesehatan pasien.
 - o Evaluasi program pengobatan yang diberikan dan bila diperlukan melakukan program ulang dengan memperhatikan berbagai aspek seperti: jadwal makan, kegiatan oleh raga, atau adanya penyakit

- penyerta yang memerlukan obat lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah.
- Bila diperlukan mengganti obat-obatan yang lebih kecil kemungkinan menimbulkan hipoglikemia.

III.4.2. Penyulit Menahun

1. Makroangiopati
 - Pembuluh darah otak : stroke
 - 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 intermittent), Namun sering juga tanpa disertai gejala. Ulkus iskemik pada kaki merupakan kelainan lain yang dapat ditemukan pada pasien DM.
 - Pembuluh darah otak: stroke iskemik atau stroke hemoragik
2. Mikroangiopati
 - a. Retinopati Diabetik
 - Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresi retinopati (A). Terapi aspirin tidak mencegah timbulnya retinopati.
 - b. Nefropati Diabetik
 - Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresifitas nefropati (A).
 - 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 (A).
 - 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. (B)

- 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.

III.5. Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2

III.5.1. Pencegahan Primer Terhadap Diabetes Melitus Tipe 2

Sasaran pencegahan primer

Pencegahan primer adalah upaya yang ditujukan pada kelompok yang memiliki faktor risiko, yakni mereka yang belum terkena, tetapi berpotensi untuk menderita DM tipe 2 dan intoleransi glukosa.

Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko DM Tipe 2 sama dengan faktor risiko untuk intoleransi glukosa yaitu :

A. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi

- Ras dan etnik
- Riwayat keluarga dengan DM Tipe 2
- Umur: risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan

meningkatnya usia. Usia > 40 tahun harus dilakukan skrining DM Tipe 2.

- Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
- Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi yang lahir dengan BB normal.

B. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi

- Berat badan lebih ($IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$).
- Kurangnya aktivitas fisik
- Hipertensi ($> 140/90 \text{ mmHg}$)
- Dislipidemia ($HDL < 35 \text{ mg/dL}$ dan/atau trigliserida $> 250 \text{ mg/dL}$)
- Diet tak sehat (unhealthy diet). Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2.

C. Faktor lain yang terkait dengan risiko DM Tipe 2.

- Pasien sindrom metabolik yang memiliki riwayat TGT atau GDPT sebelumnya.
- Pasien yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau PAD

Identifikasi dan pemeriksaan penyaring kelompok risiko tinggi DM Tipe 2 dan prediabetes dapat dilihat pada poin Diagnosis di Bab 3 Pengelolaan DM tipe 2. Pencegahan primer DM tipe 2 dilakukan dengan tindakan penyuluhan dan pengelolaan yang ditujukan untuk kelompok masyarakat yang mempunyai risiko tinggi DM tipe 2 dan intoleransi glukosa.

Upaya pencegahan dilakukan terutama melalui perubahan gaya hidup. Berbagai bukti yang kuat menunjukkan bahwa perubahan gaya hidup dapat mencegah DM tipe 2. Perubahan gaya hidup harus menjadi intervensi awal bagi semua pasien terutama kelompok risiko tinggi. Perubahan gaya hidup juga dapat sekaligus memperbaiki komponen faktor risiko diabetes dan sindroma metabolik lainnya seperti obesitas, hipertensi, dislipidemia dan hiperglikemias.

Indikator keberhasilan intervensi gaya hidup adalah penurunan berat badan 0,5 - 1 kg/minggu atau 5 - 7% penurunan berat badan dalam 6 bulan dengan cara mengatur pola makan dan meningkatkan aktifitas fisik. Studi *Diabetes Prevention Programme*

(DPP) menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup yang intensif dapat menurunkan 58% insiden DM tipe 2 dalam 3 tahun. Tindak lanjut dari DPP *Outcome Study* menunjukkan penurunan insiden DM tipe 2 sampai 34% dan 27 % dalam 10 dan 15 tahun.

Perubahan gaya hidup yang dianjurkan untuk individu risiko tinggi DM tipe 2 dan intoleransi glukosa adalah :

- A. Pengaturan pola makan
 - Jumlah asupan kalori ditujukan untuk mencapai berat badan ideal.
 - Karbohidrat kompleks merupakan pilihan dan diberikan secara terbagi dan seimbang sehingga tidak menimbulkan puncak glukosa darah yang tinggi setelah makan.
 - Komposisi diet sehat mengandung sedikit lemak jenuh dan tinggi serat larut.
- B. Meningkatkan aktifitas fisik dan latihan jasmani
 - Latihan jasmani yang dianjurkan :
 - Latihan dikerjakan sedikitnya selama 150 menit/minggu dengan latihan aerobik sedang (mencapai 50 - 70% denyut jantung maksimal) (A), atau 90 menit/minggu dengan latihan aerobik berat (mencapai denyut jantung > 70% maksimal).
 - Latihan jasmani dibagi menjadi 3 – 4 kali aktivitas/minggu
- C. Menghentikan kebiasaan merokok (A)
- D. Pada kelompok dengan risiko tinggi diperlukan intervensi farmakologis.

Tidak semua individu dengan risiko tinggi dapat menjalankan perubahan gaya hidup dan mencapai target penurunan berat badan seperti yang diharapkan, oleh karena itu dibutuhkan intervensi lain yaitu dengan penggunaan obat-obatan. Intervensi farmakologis untuk pencegahan DM tipe 2 direkomendasikan sebagai intervensi sekunder yang diberikan setelah atau bersama-sama dengan intervensi perubahan gaya hidup.

Metformin merupakan obat yang dapat digunakan dalam pencegahan diabetes dengan bukti terkuat dan keamanan jangka panjang terbaik. Metformin dapat dipertimbangkan pemberiannya pada pasien prediabetes berusia < 60 tahun dengan obesitas, atau wanita dengan riwayat diabetes gestasional. Obat lain yang dapat dipertimbangkan adalah *alfa glukosidase inhibitor* (acarbose) yang bekerja dengan cara menghambat kerja enzim alfa glukosidase yang mencerna karbohidrat.

Berdasarkan studi STOP-NIDDM dalam tindak lanjut selama 3,3 tahun, acarbose terbukti menurunkan risiko DM tipe 2 sampai 25% dan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 49%.

(Pencegahan primer terhadap DM tipe 2 dapat dibaca lengkap pada Buku Panduan Pengelolaan Prediabetes dan Pencegahan Diabetes Tipe 2 tahun 2019 yang diterbitkan oleh PB PERSADIA)

III.5.2. Pencegahan Sekunder Terhadap Komplikasi Diabetes Melitus

Pencegahan sekunder adalah upaya mencegah atau menghambat timbulnya penyulit pada pasien yang telah terdiagnosis DM Tipe 2. Tindakan pencegahan sekunder dilakukan dengan pengendalian kadar glukosa sesuai target terapi serta pengendalian faktor risiko penyulit yang lain dengan pemberian pengobatan yang optimal. Melakukan deteksi dini adanya penyulit merupakan bagian dari pencegahan sekunder. Tindakan ini dilakukan sejak awal pengelolaan penyakit DM Tipe 2. Program penyuluhan memegang peran penting untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani program pengobatan sehingga mencapai target terapi yang diharapkan. Penyuluhan dilakukan sejak pertemuan pertama dan perlu selalu diulang pada pertemuan berikutnya.

Rekomendasi pemberian vaksinasi pada pasien DM Tipe 2

CDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) merekomendasikan beberapa vaksinasi yang dapat diberikan kepada pasien dewasa dengan DM, yaitu :

- Vaksinasi Influenza
Influenza merupakan penyakit infeksi yang berkaitan dengan tingginya mortalitas dan morbiditas pada populasi risiko tinggi seperti pasien DM. Vaksinasi influenza yang diberikan pada pasien DM dapat menurunkan kejadian influenza dan perawatan di rumah sakit akibat infeksi.
- Vaksinasi Hepatitis B
Pasien DM memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena hepatitis B dibandingkan populasi umum. Risiko ini disebabkan karena kontaknya darah yang terinfeksi atau peralatan pemantauan glukosa atau jarum yang terinfeksi. Vaksin hepatitis B direkomendasikan pada pasien DM berusia < 60 tahun.

Vaksinasi Pneumokokus

Pasien DM berisiko tinggi terhadap infeksi pneumokokus dan bakteremia nosokomial, dengan tingkat mortalitas 50 persen. Vaksinasi pneumokokus berguna untuk memberikan perlindungan terhadap pneumonia pneumokokal. Vaksin yang direkomendasikan berupa vaksin polisakarida pneumokokus valen -23 (PPSV-23). Vaksinasi ini direkomendasikan untuk pasien diabetes berusia 2 – 64 tahun. Usia ≥ 65 tahun juga diperbolehkan mendapatkan vaksin jenis ini walaupun sudah memiliki riwayat vaksinasi pneumokokus sebelumnya.

▪ Vaksinasi COVID-19

Berdasarkan data dari CDC, diketahui bahwa sebagian besar angka kematian (40%) infeksi COVID-19 berasal dari pasien dengan DM. Berdasarkan data tersebut, CDC merekomendasikan bahwa pasien dengan DM diprioritaskan untuk mendapatkan vaksin COVID-19.

III.5.3. Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier ditujukan pada kelompok pasien diabetes yang telah mengalami penyulit dalam upaya mencegah terjadinya kecacatan lebih lanjut serta meningkatkan kualitas hidup. Upaya rehabilitasi pada pasien dilakukan sedini mungkin, sebelum kecacatan menetap. Pada upaya pencegahan tersier tetap dilakukan penyuluhan pada pasien dan keluarga. Materi penyuluhan termasuk upaya rehabilitasi yang dapat dilakukan untuk mencapai kualitas hidup yang optimal. Pencegahan tersier memerlukan pelayanan kesehatan komprehensif dan terintegrasi antar disiplin yang terkait, terutama di rumah sakit rujukan. Kerjasama yang baik antara para ahli diberbagai disiplin (jantung, ginjal, mata, saraf, bedah ortopedi, bedah vaskular, radiologi, kedokteran fisik dan rehabilitasi, gizi, podiatris, dan lain-lain.) sangat diperlukan dalam menunjang keberhasilan pencegahan tersier.

BAB IV. MASALAH – MASALAH KHUSUS

IV.1. Diabetes dengan Infeksi

Infeksi pada pasien diabetes sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kerentanan atau memperburuk infeksi. Kadar glukosa yang tidak terkendali perlu segera diturunkan, antara lain dengan menggunakan insulin, dan setelah infeksi teratasi dapat diberikan kembali pengobatan seperti semula.

Kejadian infeksi lebih sering terjadi pada pasien dengan diabetes akibat munculnya lingkungan hiperglikemik yang meningkatkan virulensi patogen, menurunkan produksi interleukin, menyebabkan terjadinya disfungsi kemotaksis dan aktifitas fagositik, serta kerusakan fungsi neutrofil, glukosuria, dan dismotilitas gastrointestinal dan saluran kemih. Sarana untuk pemeriksaan penunjang harus lengkap seperti pemeriksaan kultur dan tes resistensi antibiotik.

A. Diabetes dengan tuberkulosis

Diabetes diasosiasikan dengan peningkatan risiko tuberkulosis (TB) aktif pada studi kontrol dan studi kohort, namun belum ada bukti yang kuat yang mendukung. Penyakit diabetes dapat mempersulit diagnosis dan manajemen TB karena terdapat perubahan gambaran klinis penyakit TB dan perlambatan periode konversi kultur sputum. Diabetes juga dapat memengaruhi hasil pengobatan TB akibat perlambatan reaksi mikrobiologis terhadap obat, percepatan perkembangan infeksi, serta peningkatan risiko kematian dan risiko TB berulang (relaps).

Saat ini, prevalensi terjadinya TB paru meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi pasien DM. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10 – 15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2 – 5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan yang non-diabetes.

Obat-obatan untuk diabetes dan tuberkulosis dapat berinteraksi sehingga menghambat aktifitas satu sama lain. Pasien diabetes yang juga menderita

tuberkulosis juga sering mengalami risiko untuk terjadinya hepatitis imbas obat (*drug induced hepatitis*) akibat obat-obat antituberkulosis.

Rekomendasi yang dianjurkan pada diabetes dengan tuberkulosis adalah:

- Pada pasien dengan DM perlu dilakukan skrining untuk infeksi TB, dan sebaliknya pada pasien dengan tuberkulosis perlu dilakukan skrining diabetes.
- Skrining tuberkulosis yang direkomendasikan adalah penilaian gejala-gejala tuberkulosis seperti batuk lebih dari 2 minggu pada setiap pasien DM. Skrining lengkap dengan pemeriksaan penunjang belum disarankan karena belum ada bukti yang mendukung.
- Pasien DM yang menunjukkan gejala tuberkulosis perlu mendapatkan pemeriksaan lanjutan berupa pemeriksaan foto dada dan pemeriksaan sputum tuberkulosis sebanyak tiga kali untuk menegakkan diagnosis.
- Penatalaksanaan TB pada pasien DM umumnya tidak berbeda dengan pasien TB tanpa DM, tidak ada bukti yang mendukung perlunya regimen baru ataupun penambahan masa pengobatan. Namun apabila kadar glukosa darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan sampai 9 bulan.
- Pasien dengan TB direkomendasikan untuk mendapatkan skrining diabetes dengan pemeriksaan kadar glukosa darah saat diagnosis TB ditegakkan.
- Perlu diperhatikan penggunaan rifampisin karena akan mengurangi efektivitas obat oral antidiabetik (golongan sulfonilurea) sehingga diperlukan monitoring kadar glukosa darah lebih ketat atau diganti dengan anti diabetik lainnya seperti insulin yang dapat meregulasi glukosa darah dengan baik tanpa memengaruhi efektifitas OAT.
- Hati-hati dengan penggunaan etambutol, karena pasien DM sering mengalami komplikasi pada mata.
- Pemberian isoniazid (INH) dapat menyebabkan neuropati perifer yang dapat memperburuk atau menyerupai diabetik neuropati maka sebaiknya diberikan suplemen vitamin B6 atau piridoksin selama pengobatan.

B. Diabetes dengan infeksi saluran kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) lebih sering terjadi pada pasien diabetes dan diasosiasikan dengan peningkatan komplikasi dan perburukan penyakit. Faktor risiko yang meningkatkan terjadinya ISK pada diabetes antara lain: kontrol glikemi yang inadekuat, durasi terjadinya DM yang lama, vaginitis berulang, ataupun abnormalitas anatomi saluran kemih. Pielonefritis akut lebih sering

terjadi 4 – 5 kali lipat lebih tinggi pada pasien DM dibandingkan pasien non-DM dengan manifestasi klinis yang umumnya sama kecuali keterlibatan ginjal bilateral pada pasien DM.

C. Diabetes dengan infeksi saluran pernapasan

Infeksi Streptokokus dan virus influenza merupakan infeksi tersering yang diasosiasikan dengan diabetes. Rekomendasi dari ADA adalah pemberian imunisasi influenza setiap tahun pada semua pasien diabetes yang berusia lebih dari 60 tahun.

D. Diabetes dengan infeksi saluran pencernaan

Diabetes sering diasosiasikan dengan peningkatan terjadinya gastritis akibat infeksi H. pylori. Meski demikian, belum ada studi yang membuktikan hal tersebut. Infeksi hepatitis C tiga kali lebih sering terjadi pada pasien diabetes dibandingkan non-DM dengan manifestasi yang lebih berat. Infeksi hepatitis B dua kali lebih sering terjadi pada pasien diabetes di atas 23 tahun dibandingkan non-diabetes.

E. Diabetes dengan infeksi jaringan lunak dan kulit

Infeksi jaringan lunak dan kulit yang sering dialami pasien diabetes adalah furunkel, abses dan gangren. Infeksi kulit yang akut seperti selulitis dan abses umumnya disebabkan oleh kuman aerob kokus gram positif, tetapi untuk infeksi yang sudah lama kuman penyebab biasanya bersifat polimikrobal, yang terdiri dari kokus gram negatif, basil gram positif, dan bakteri anaerob.

F. Diabetes dengan infeksi jaringan rongga mulut

Infeksi pada gigi dan gusi (periodontal) merupakan infeksi tersering ke-6 pada pasien DM dan empat kali lebih sering terjadi dibanding non-DM. Keadaan penyakit umumnya juga lebih parah dan dapat memengaruhi prognosis penyakit DM.

G. Diabetes dengan infeksi telinga

Otitis eksterna maligna umumnya menyerang pasien DM berusia lanjut dan sering disebabkan oleh bakteri Pseudomonas aeruginosa.

H. Diabetes dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

Pasien HIV seharusnya dilakukan pemeriksaan glukosa plasma puasa untuk mengetahui sudah terjadi prediabetes atau DM tipe 2 sebelum memulai terapi antiretroviral (ARV), pada saat terjadi perubahan terapi ARV dan setelah 3 – 6 bulan setelah terapi ARV diberikan. Bila pada pemeriksaan glukosa puasa normal, maka dilakukan pemeriksaan glukosa puasa ulang setiap tahun. (E) Pemeriksaan HbA1c terkadang tidak akurat karena nilainya lebih rendah dari yang sebenarnya, sehingga tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan skrining ataupun pemantauan. Diabetes lebih sering terjadi 4 kali lebih banyak pada pasien HIV dibandingkan non-HIV. Risiko diabetes dapat meningkat akibat penggunaan obat ARV golongan *protease inhibitor* (PI) dan *nukleosida reverse transcriptase inhibitor* (NRTI).

Kejadian DM baru diperkirakan terjadi pada lebih dari 5% pasien HIV yang menggunakan golongan protease inhibitor, sedangkan angka kejadian prediabetes relatif lebih tinggi yaitu lebih dari 15%. Obat golongan PI ini diduga dapat meningkatkan resistensi insulin akibat tingginya kadar sitokin antiinflamasi dan menyebabkan apoptosis sel-sel beta pankreas. Obat ARV golongan NRTI juga memengaruhi distribusi lemak tubuh, baik berupa lipohipertrofi maupun lipoatrofi, yang berkaitan dengan resistensi insulin. Pasien HIV yang mengalami hiperglikemia akibat pemberian terapi ARV, perlu dipertimbangkan untuk mengganti dengan obat ARV golongan lain yang lebih aman dengan memperhatikan kondisi penyakitnya. Terapi obat antidiabetes dapat diberikan bila diperlukan.

Pada pasien HIV dengan prediabetes, asupan nutrisi yang sehat dan aktivitas fisik yang baik, sangat dianjurkan karena dapat menurunkan risiko untuk menjadi diabetes. Penatalaksanaan pada pasien HIV dengan diabetes juga sama dengan pasien non-HIV yaitu bertujuan untuk mencegah komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.

IV. 2 Kaki Diabetes

Setiap pasien dengan diabetes perlu dilakukan pemeriksaan komprehensif kaki minimal setiap satu tahun meliputi inspeksi, perabaan pulsasi arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior, dan pemeriksaan neuropati sensorik.

Deteksi dini kelainan kaki pada pasien diabetes dapat dilakukan dengan penilaian karakteristik:

- Kulit kaku yang kering, bersisik, dan retak-retak serta kaku
- Rambut kaki yang menipis
- Kelainan bentuk dan warna kuku (kuku yang menebal, rapuh, ingrowing nail).
- Kalus (mata ikan) terutama di bagian telapak kaki.
- Perubahan bentuk jari-jari dan telapak kaki dan tulang-tulang kaki yang menonjol.
- Bekas luka atau riwayat amputasi jari-jari
- Kaki baal, kesemutan, atau tidak terasa nyeri.
- Kaki yang terasa dingin
- Perubahan warna kulit kaki (kemerahan, kebiruan, atau kehitaman).

Kaki diabetik dengan ulkus merupakan komplikasi diabetes yang sering terjadi. Ulkus kaki diabetik adalah luka kronik pada daerah di bawah pergelangan kaki, yang meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan mengurangi kualitas hidup pasien. Ulkus kaki diabetik disebabkan oleh proses neuropati perifer, penyakit arteri perifer ataupun kombinasi keduanya.

Pemeriksaan neuropati sensorik menggunakan monofilamen Semmes-Weinstein 10 g ditambah salah satu dari pemeriksaan garpu tala frekuensi 128 Hz, tes refleks tumit dengan palu refleks, tes pinprick dengan jarum, atau tes ambang batas persepsi getaran dengan biotensiometer.

Kaki diabetes dapat dibagi menjadi berbagai kelompok, yaitu:

1. Kaki diabetes tanpa ulkus

Pasien kaki diabetes tanpa ulkus perlu mendapatkan edukasi untuk mencegah munculnya masalah-masalah kaki diabetes lebih lanjut. Beberapa poin edukasi tersebut antara lain adalah:

- Hindari berjalan tanpa alas kaki di dalam ataupun luar ruangan
- Hindari penggunaan sepatu tanpa kaos kaki.
- Tidak disarankan penggunaan zat kimia ataupun plasters untuk membuang kalus.
- Inspeksi dan palpasi harian perlu dilakukan pada bagian dalam sepatu. Jangan menggunakan sepatu ketat atau dengan tepi tajam.
- Penggunaan minyak dan krim pelembab dapat diberikan pada kulit

kering, tetapi tidak pada sela-sela jari kaki.

- Penggantian kaos kaki setiap hari.
 - Hindari penggunaan kaos kaki yang ketat atau setinggi lutut.
 - Kuku kaki dipotong tegak lurus.
 - Kalus dan kulit yang menonjol harus dipotong di layanan kesehatan,
 - Kewaspadaan pasien untuk memastikan kaki diperiksa secara teratur oleh penyedia layanan kesehatan.
 - Memberitahukan penyedia layanan kesehatan apabila terdapat luka pada kaki.
2. Kaki diabetes dengan ulkus

Infeksi pada kaki diabetes merupakan komplikasi yang sering terjadi dan dapat memperberat perjalanan penyakit. Klasifikasi kaki diabetes dengan ulkus dapat dilakukan dengan menggunakan kriteria Wagner (Tabel 16) atau PEDIS (Tabel 17).

Tabel 16. Klasifikasi Kaki Diabetes dengan Ulkus (Wagner)

Derajat	Karakteristik
0	Kulit kaki intak, dapat disertai deformitas atau selulitis
1	Ulkus superfisial pada kulit dan jaringan subkutan
2	Ulkus meluas ke ligamen, tendon, kapsul sendi atau fasia dalam tanpa adanya abses atau osteomielitis
3	Ulkus dalam dengan osteomielitis atau abses
4	Gangren pada sebagian kaki bagian depan atau tumit
5	Gangren ekstensif yang melingkupi seluruh kaki.

Tabel 17. Klasifikasi PEDIS pada Ulkus Diabetik

	Nilai	Interpretasi
Perfusion	0	Tidak ada PAD
	1	PAD positif namun tidak ada CLI
	2	CLI positif
Extent/size in mm ³	0	Kulit intak
	1	<1 cm ²
	2	1 – 3 cm ²
	3	>3 cm ²
Depth/tissue loss	0	Kulit intak
	1	Superfisial, tidak sampai dermis
	2	Ulkus dalam dibawah dermis melibatkan jaringan subkutan, fascia, otot atau tendon

	3	Melibatkan seluruh lapisan kaki hingga tulang dan/atau sendi
Infection	0	Tidak ada infeksi
	1	Infeksi kulit dan jaringan subkutan
	2	Abses, fascitis atau arthritis septik
	3	SIRS
Sensation	0	Normal
	1	Hilangnya sensasi sensorik

Keterangan :

PAD : Peripheral Arterial Disease

CLI : Critical Limb Ischemia

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome

Pengawasan perbaikan luka dengan infeksi dapat dilakukan dengan penilaian karakteristik ulkus yaitu ukuran, kedalaman, penampakan, dan lokasi. Ukuran luka dapat dinilai dengan teknik planimetri. Klasifikasi infeksi pada kaki diabetes dapat ditentukan tanpa pemeriksaan penunjang, yaitu berdasarkan manifestasi klinis, yakni

Tabel 18. Derajat Infeksi pada Kaki Diabetes

Derajat Infeksi	Gambaran Klinis
Derajat 1 (tidak terinfeksi)	Tidak ada kelainan
Derajat 2 (ringan)	Lesi superfisial, dengan minimal 2 dari kriteria berikut: <ul style="list-style-type: none"> ● Teraba hangat di sekitar luka ● Eritema > 0,5-2cm ● Nyeri lokal ● Indurasi/bengkak lokal ● Sekret purulen Penyebab inflamasi lain harus disingkirkan
Derajat 3 (sedang)	Eritema > 2 cm serta satu dari temuan: <ul style="list-style-type: none"> ● Infeksi yang menyerang jaringan di bawah kulit/jaringan subkutan Tidak ada respons inflamasi sistemik
Derajat 4 (berat)	Minimal 2 dari tanda respons sistemik : <ul style="list-style-type: none"> ● Temperatur > 39°C atau < 36°C ● Frekuensi nafas > 90 x/menit ● PaCO₂ < 32 mmHg ● Leukosit > 12.000 atau < 4.000 U/L ● Limfosit imatur > 10%

Penatalaksanaan kaki diabetik dengan ulkus harus dilakukan sesegera mungkin. Komponen penting dalam manajemen kaki diabetik dengan ulkus adalah:

- Kendali metabolismik (*metabolic control*):
Pengendalian keadaan metabolismik sebaik mungkin seperti pengendalian kadar glukosa darah, lipid, albumin, hemoglobin dan sebagainya.
- Kendali vaskular (*vascular control*):
Perbaikan asupan vaskular (dengan operasi atau angioplasti), biasanya dibutuhkan pada keadaan ulkus iskemik.
- Kendali infeksi (*infection control*):
Pengobatan infeksi harus diberikan secara agresif jika terlihat tanda-tanda klinis infeksi. Koloniasi pertumbuhan organisme pada hasil usap, namun tidak disertai tanda-tanda klinis, bukan merupakan infeksi.
- Kendali luka (*wound control*):
Pembuangan jaringan terinfeksi dan nekrosis secara teratur. Perawatan lokal pada luka, termasuk kontrol infeksi, dengan konsep TIME:
 - *Tissue debridement* (membersihkan luka dari jaringan mati)
 - *Inflammation and Infection Control* (kontrol inflamasi dan infeksi)
 - *Moisture Balance* (menjaga keseimbangan kelembaban)
 - *Epithelial edge advancement* (mendekatkan tepi epitel)
- Kendali tekanan (*pressure control*):
Mengurangi tekanan karena tekanan yang berulang dapat menyebabkan ulkus, sehingga harus dihindari. Hal itu sangat penting dilakukan pada ulkus neuropatik. Pembuangan kalus dan memakai sepatu dengan ukuran yang sesuai diperlukan untuk mengurangi tekanan.
- Penyuluhan (*education control*):
Penyuluhan yang baik. Seluruh pasien dengan diabetes perlu diberikan edukasi mengenai perawatan kaki secara mandiri.

IV.3 Diabetes dengan Osteomielitis

1. Osteomielitis adalah infeksi pada jaringan tulang. Pada kaki diabetik biasanya terjadi akibat penyebaran infeksi dari luka.
2. Gejala klinis akut biasanya disertai demam dan ditemukan adanya luka. Pada yang kronik, biasanya port d'entree tidak jelas.
3. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan pembengkakan jaringan lunak. Pada jari biasanya ditemukan gambaran khusus seperti jari sosis (*sausage toe*). Jika

didapatkan ulkus, dapat dilakukan pemeriksaan tes bone-proof, dengan melakukan sondase pada luka. Jika ujung sonde menyentuh permukaan tulang dapat dipastikan mengalami osteomielitis.

4. Pemeriksaan penunjang terdapat leukositosis dan peningkatan LED. Pemeriksaan foto tulang baru akan terlihat abnormal setelah 10 – 14 hari terkena infeksi.
5. Diagnosis osteomielitis yang akurat dapat ditegakkandengan pemeriksaan MRI tulang.
6. Pemeriksaan kultur jarimgan tulang yang mengalami osteomielitis berguna untuk menentukan patogen penyebab infeksi.
7. Manajemen kaki diabetik dengan osteomielitis dapat dilakukan dengan pemberian antibiotik jangka panjang, debridement, ataupun amputasi. Antibiotik jangka panjang diberikan sampai 3 bulan misalnya dari golongan kuinolon.

IV.4 Diabetes dengan Penyakit Pembuluh Darah Perifer

Penyakit pembuluh darah perifer (*Peripheral Arterial Disease/ PAD*) merupakan penyakit penyempitan pembuluh darah perifer terutama pada kaki, yang sebagian besar disebabkan oleh proses aterosklerosis. Faktor-faktor risiko utama terjadinya PAD antara lain: usia, jenis kelamin laki-laki, merokok, dislipidemia, hipertensi, diabetes melitus.

Gejala PAD pada kaki antara lain:

- Klaudikasio intermiten (*claudicatio intermittent*), yaitu nyeri yang terjadi pada saat latihan fisik dan hilang pada saat istirahat.
- Penyembuhan luka di kaki yang lama.
- Suhu kaki menurun.
- Jumlah bulu pada kaki menurun.
- Pulsasi kaki menurun (arteri femoralis, arteri popliteal, arteri tibialis posterior dan arteri dorsalis pedis).

Diagnosis PAD ditegakkan dengan pemeriksaan *ankle brachial index (ABI)*, yaitu rasio tekanan darah sistolik antara arteri dorsalis pedis/tibialis posterior dengan tekanan sistolik tertinggi antara arteri brachialis kiri dan kanan. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan handheld ultrasound. Penilaian hasil ABI adalah:

Tabel 19. Penilaian Hasil Pemeriksaan Ankle Brachial Index (ABI)

Nilai ABI	Keterangan
≤0,4	PAD berat (Critical Limb Ischaemia)
0,40-0,69	PAD sedang
0,7-0,90	PAD ringan
0,9-1,30	Normal
>1,30	Arteri sklerotik dan memerlukan pemeriksaan lanjutan

Pasien dengan PAD sebaiknya dievaluasi mengenai riwayat klaudikatio dan pemeriksaan pulsasi pedis. Perlu dipertimbangkan pemeriksaan ABI karena banyak pasien PAD adalah asimptomatis. Pemeriksaan PAD dapat dilakukan di pusat dengan sarana memadai untuk pemeriksaan USG doppler duplikat dan angiografi.

Terapi pada pasien dengan PAD selain dengan menggunakan medikamentosa, juga dapat dilakukan tindakan revaskularisasi. Tindakan revaskularisasi adalah suatu tindakan untuk membuka pembuluh darah arteri yang tersumbat, dengan melalui intervensi endovaskular atau teknik bedah terbuka (*bypass surgery*). Pasien PAD dengan infeksi umumnya memiliki prognosis buruk sehingga perlu dilakukan terapi infeksi sebelum dilakukan tindakan revaskularisasi.

- *Critical limb ischemia (CLI)*

1. Keadaan CLI adalah penyumbatan berat pada arteri di daerah ekstremitas bawah, yang ditandai dengan berkurangnya aliran darah di daerah tersebut.
2. Keadaan ini lebih serius dari PAD, karena merupakan kondisi kronik yang sangat parah pada kaki, sehingga pasien tetap mengeluh nyeri walaupun dalam keadaan istirahat.
3. Gejala yang paling sering pada CLI adalah ischemic rest pain, yaitu nyeri yang hebat pada tungkai bawah dan kaki ketika seseorang tidak bergerak atau luka yang tidak membaik pada tungkai bawah atau kaki, akibat iskemias.
4. Pada pemeriksaan fisik tidak didapatkan pulsasi nadi pada tungkai bawah atau kaki.
5. Infeksi dapat terjadi berupa luka yang terbuka, infeksi kulit dan ulkus yang tidak membaik, maupun gangren kering (*dry gangrene*) dan terlihat kulit

yang berwarna hitam pada tungkai bawah atau kaki.

6. Kriteria diagnosis CLI :
 - Nyeri istirahat kronik (*Chronic rest pain*)
 - *Tissue loss* :
 - a. Ulkus
 - b. Gangren
 - ABI $\leq 0,4$
 - *Ankle systolic pressure* $\leq 0,5$ mmHg
 - *Toe systolic pressure* ≤ 30 mmHg
7. Pasien dengan diagnosis CLI direkomendasikan untuk mendapatkan tindakan revaskularisasi segera untuk mempertahankan jaringan yang terkena.
8. Pada pasien CLI dengan infeksi kaki, perlu pemberian antibiotik terlebih dahulu untuk penanganan infeksi sebelum melakukan revaskularisasi.

- *Acute limb ischemia* (ALI)

1. ALI merupakan suatu keadaan kegawatdaruratan pada ekstremitas, yang terjadi secara mendadak.
2. Keadaan ALI dapat disebabkan oleh adanya trombus atau emboli yang menyumbat peredaran darah di ekstremitas.
3. Onset ALI adalah kurang dari 2 minggu.
4. Terdapat istilah “6 P” yang didefinisikan sebagai gejala dan tanda klinis kondisi membahayakan ekstremitas terkait :
 - *Pain*
 - *Pulselessness*
 - *Pallor*
 - *Paresthesia*
 - *Paralysis*
 - *Polar* (suhu)

IV.5 Diabetes dengan Selulitis dan Fasitis Nekrotik

Selulitis adalah infeksi pada jaringan lunak yang dapat dijumpai pada kaki diabetes tanpa atau dengan ulkus. Penanganan selulitis terutama dengan pemberian antibiotik terutama untuk golongan kokus gram positif. Tindakan segera perlu dilakukan bila telah terbentuk abses, yaitu berupa insisi dan drainase, dan bila perlu dengan anastesi umum. Kuman golongan anaerob dan MRSA dapat menyebabkan

perluasan infeksi jaringan lunak sepanjang fasia otot (fasitis nekrotikan) sehingga perlu dilakukan tindakan debridement yang luas dengan membuang seluruh fascia otot yang mengalami infeksi.

Tindakan amputasi pada kaki diabetik dilakukan atas indikasi:

- Kerusakan jaringan kaki yang luas atau infeksi yang meluas dan mengancam nyawa
- Luka pada CLI yang tidak memungkinkan dilakukan tindakan revaskularisasi.
- Jika berdasarkan aspek rehabilitatif tindakan amputasi lebih bermanfaat

IV.6 Diabetes dengan Nefropati Diabetik

1. Nefropati diabetik merupakan penyebab paling utama dari Gagal Ginjal Stadium Akhir.
2. Sekitar 20 – 40% pasien diabetes akan mengalami nefropati diabetik.
3. Didapatkannya albuminuria persisten pada kisaran 30 – 299 mg/24 jam merupakan tanda dini nefropati diabetik pada DM tipe 2.
4. Pasien yang disertai dengan albuminuria persisten pada kadar 30 – 299 mg/24 jam dan berubah menjadi albuminuria persisten pada kadar ≥ 300 mg/24 jam sering berlanjut menjadi gagal ginjal kronik stadium akhir
5. Diagnosis nefropati diabetik ditegakkan melalui pemeriksaan *urinary albumin to creatinin ratio* (UACR) dengan sampel spot urin acak. Nefropati diabetik merupakan diagnosis klinis berdasarkan adanya albuminuria dan/atau penurunan LFG.
6. Nilai diagnosis UACR adalah:
 - a. Normal : < 30 mg/g
 - b. Rasio albumin kreatinin 30 – 299 mg/g
 - c. Rasio albumin kreatinin ≥ 300 mg/g
7. Penapisan dilakukan:
 - a. Segera setelah diagnosis DM tipe 2 ditegakkan.
 - b. Jika albuminuria < 30 mg/24 jam dilakukan evaluasi ulang setiap tahun.
(B)
8. Metode Pemeriksaan
 - a. Rasio albumin/kreatinin dengan urin sewaktu
 - b. Kadar albumin dalam urin 24 jam: Pemantauan albumin urin secara kontinu untuk menilai respon terapi dan progresivitas penyakit masih dapat diterima. (E)

9. Penatalaksanaan
 - a. Optimalisasi kontrol glukosa untuk mengurangi risiko ataupun menurunkan progresi nefropati. (A)
 - b. Optimalisasi kontrol hipertensi untuk mengurangi risiko ataupun menurunkan progresi nefropati. (A)
 - c. Pengurangan diet protein pada diet pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik tidak direkomendasikan karena tidak mengubah kadar glikemik, risiko kejadian kardiovaskular, atau penurunan LFG. (A)
 - d. Terapi dengan penghambat ACE atau obat penyekat reseptor angiotensin II tidak diperlukan untuk pencegahan primer. (B)
 - e. Terapi Penghambat ACE atau Penyekat Reseptor Angiotensin II diberikan pada pasien tanpa kehamilan dengan albuminuria sedang (30 – 299 mg/24 jam) (C) dan albuminuria berat (> 300 mg/24 jam) (A).
 10. Perlu dilakukan monitoring terhadap kadar serum kreatinin dan kalium serum pada pemberian penghambat ACE, penyekat reseptor angiotensin II, atau diuretik lain. (E)
 - a. Diuretik, penyekat kanal kalsium, dan penghambat beta dapat diberikan sebagai terapi tambahan ataupun pengganti pada pasien yang tidak dapat mentoleransi penghambat ACE dan Penyekat Reseptor Angiotensin II.
 - b. Apabila serum kreatinin $\geq 2,0$ mg/dL sebaiknya ahli nefrologi ikut dilibatkan.
 - c. Pertimbangkan konsultasi ke ahli nefrologi apabila kesulitan dalam menentukan etiologi, manajemen penyakit, ataupun gagal ginjal stadium lanjut. (B)
- IV.7 Diabetes dengan Disfungsi Ereksi
- o Prevalensi disfungsi erektil (DE) pada pasien diabetes tipe 2 lebih dari 10 tahun cukup tinggi, berkisar antara 35 – 75% dibandingkan 26% di populasi umum dan merupakan akibat adanya neuropati autonom, angiopati dan problem psikis.
 - o Prevalensi disfungsi erektil (DE) pada pasien diabetes tipe 2 lebih dari 10 tahun cukup tinggi dan merupakan akibat adanya neuropati autonom, angiopati dan problem psikis. Keluhan DE perlu ditanyakan pada saat konsultasi pasien diabetes dikarenakan kondisi ini sering menjadi sumber kecemasan pasien diabetes, tetapi jarang disampaikan oleh pasien. Diagnosis DE dapat ditegakkan dengan menilai 5 hal yaitu fungsi erektil,

fungsi orgasme, nafsu seksual, kepuasan hubungan seksual, dan kepuasan umum, dengan menggunakan instrumen sederhana yaitu kuesioner *international index of erectile function 5* (IIEF-5).

Tabel 20. Kuesioner *International Index of Erectile Function 5* (IIEF-5)

Keluhan	1	2	3	4	5
Dalam 6 bulan terakhir bagaimana anda menilai tingkat kepercayaan diri anda dalam kemampuan mendapat dan mempertahankan ereksi?	Sangat rendah	Rendah	Sedang	Tinggi	Sangat tinggi
Ketika Anda mendapatkan ereksi setelah stimulasi seksual seberapa sering ereksi tersebut cukup keras untuk melakukan penetrasi?	Tidak pernah atau hampir tidak pernah	Sesekali (lebih sering tidak cukup keras)	Kadang-kadang (frekuensi keras/tidak sama)	Seringkali (lebih sering cukup keras)	Selalu atau hampir selalu.
Selama berhubungan seksual, seberapa sering Anda dapat mempertahankan ereksi setelah melakukan penetrasi?	Tidak pernah / hampir tidak pernah	Sesekali	Kadang-kadang	Seringkali	Selalu atau hampir selalu.
Selama berhubungan seksual, seberapa sulit bagi Anda untuk mempertahankan ereksi hingga mencapai ejakulasi?	Sangat sulit sekali 1	Sulit sekali	Sulit	Agak sulit	Tidak sulit
Ketika Anda berhubungan seksual, seberapa seringkah Anda merasa puas?	Tidak pernah atau hampir tidak pernah	Sesekali	Kadang-kadang	Seringkali	Selalu atau hampir selalu.

Hasil penilaian IIEF-5 adalah:

- Skor 1 – 7 : Disfungsi ereksi berat
 - Skor 8 – 11 : Disfungsi ereksi sedang
 - Skor 12 – 16 : Disfungsi ereksi sedang-ringan
- Pada pria dengan DM yang memiliki gejala atau tanda-tanda hipogonadisme seperti penurunan keinginan atau aktivitas seksual (libido), atau disfungsi

- ereksi, perlu dipertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan testosteron serum pada pagi hari. (B)
- Tingkat testosteron rata-rata pria dengan diabetes lebih rendah dibandingkan dengan pria tanpa diabetes, tetapi hal ini masih mungkin diakibatkan juga keadaan obesitas yang umumnya menyertai pasien DM.
 - Pemeriksaan hormon testosteron bebas (*free testosterone*) pada pagi hari dianjurkan pada pasien DM bila kadar hormon testosteron total mendekati batas bawah. Pemeriksaan *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dapat dilakukan untuk membedakan hipogonadisme primer atau sekunder.
 - Penyebab DE perlu dipastikan apakah merupakan masalah organik atau masalah psikis bila diagnosis DE telah ditegakkan. Upaya pengobatan utama adalah memperbaiki kontrol glukosa darah senormal mungkin dan memperbaiki faktor risiko DE lain seperti dislipidemia, merokok, obesitas dan hipertensi. Identifikasi berbagai obat yang dikonsumsi pasien yang berpengaruh terhadap timbulnya atau memberatnya DE perlu dilakukan.
 - Pengobatan lini pertama adalah terapi psikoseksual dan medikamentosa berupa obat penghambat fosfodiesterase tipe 5 (sildenafil, tadalafil, dan vardenafil).
 - Pada pasien DM yang belum memperoleh hasil memuaskan, dapat diberikan injeksi prostaglandin intrakorporal, aplikasi prostaglandin intrauretral, dan penggunaan alat vakum, maupun prostesis penis pada kasus dengan terapi lain tidak berhasil.
 - Pemberian terapi hormon testosteron pada kondisi hipogonadisme yang simptomatik dapat memiliki manfaat termasuk peningkatan fungsi seksual, kekuatan dan massa otot, dan kepadatan tulang.

IV.8 Diabetes dengan Kehamilan

Hiperglikemia yang terdeteksi pada kehamilan harus ditentukan klasifikasinya sebagai salah satu di bawah ini:
 (WHO 2013, NICE update 2014)

A. Diabetes melitus dengan kehamilan

- Pengelolaan sebelum konsepsi
 Semua perempuan diabetes mellitus tipe 2 yang berencana hamil dianjurkan untuk :
 - Konseling mengenai kehamilan pada DM tipe 2. Target glukosa darah :

- GDP dan sebelum makan: 80 – 110 mg/dL
- GD 1 jam setelah makan : 100 – 155 mg/dL
- HbA1c: < 7%; senormal mungkin tanpa risiko sering hipoglikemia berulang.
- Hindari hipoglikemia berat.
- Suplemen asam folat 800 mcg – 1 mg / hari (riwayat *neural tube defect* : 4 mg/hari)
- Hentikan rokok dan alcohol
- Hentikan obat-obat dengan potensi teratogenik seperti Obat hipertensi golongan ACE-inhibitor, ARB dan obat hipolipidemik.
- Mengganti terapi anti diabetes oral ke insulin, kecuali metformin pada kasus PCOS (*polycystic ovary syndrome*).
- Evaluasi retina oleh optalmologis, koreksi bila perlu
- Evaluasi kardiovaskular
- Pengelolaan dalam kehamilan
 - Target optimal kendali glukosa darah (tanpa sering hipoglikemia) :
 - Glukosa darah puasa 70 – 95 mg/dL
 - Glukosa 1 jam *post-prandial* 110 – 140 mg/dL atau 2 jam *post-prandial* 100 – 120 mg/dL
 - Target tekanan darah pada ibu yang disertai hipertensi kronis :
 - Sistolik : 110 – 135 mmHg
 - Diastolik : 85 mmHg
 - Kendali glukosa darah menggunakan insulin dengan dosis titrasi yang kompleks, sebaiknya dirujuk pada dokter ahli yang berkompeten.

B. Diabetes mellitus gestasional

- Perempuan hamil dengan faktor risiko dilakukan pemeriksaan diagnosis untuk diabetes pada kunjungan prenatal pertama. (B)
- Pemeriksaan penapisan DM gestasional (DMG) dilakukan pada usia kehamilan 24 – 28 minggu pada semua perempuan hamil yang sebelumnya tidak memiliki riwayat DM. (B)
- Skrining dilakukan dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan menggunakan glukosa 75 gram. Pasien didiagnosis DMG bila glukosa darah puasa ≥ 92 mg/dL, atau glukosa darah setelah 1 jam ≥ 180 mg/dL atau glukosa darah setelah 2 jam ≥ 153 mg/dL. Hasil skrining awal yang negatif sebelum 24 minggu kehamilan, tetap harus dilakukan pemeriksaan ulang antara 24 – 28 minggu kehamilan.

(Pembahasan lebih detail mengenai diabetes melitus gestasional akan terpisah pada konsensus pengelolaan Diabetes Melitus Gestasional)

IV.9 Diabetes dengan Ibadah Puasa

Bagi pasien DM, kegiatan berpuasa (dalam hal ini puasa Ramadhan) akan memengaruhi kendali glukosa darah akibat perubahan pola dan jadual makan serta aktivitas fisik. Berpuasa dalam jangka waktu yang lama akan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi akut seperti hipoglikemia, hiperglikemia, ketoasidosis diabetikum, dan dehidrasi atau thrombosis. Risiko tersebut terbagi menjadi risiko sangat tinggi, tinggi, sedang dan rendah. Risiko komplikasi tersebut terutama muncul pada pasien DM dengan risiko sedang sampai sangat tinggi

Pertimbangan medis terkait risiko serta tatalaksana DM secara menyeluruh harus dikomunikasikan oleh dokter kepada pasien DM dan atau keluarganya melalui kegiatan edukasi. Jika pasien tetap berkeinginan untuk menjalankan ibadah puasa Ramadhan, maka ada beberapa hal yang harus diperhatikan:

1. Satu-dua bulan sebelum menjalankan ibadah puasa, pasien diminta untuk melakukan pemeriksaan kesehatan secara menyeluruh meliputi kadar glukosa darah, tekanan darah, dan kadar lemak darah, sekaligus menentukan risiko yang akan terjadi bila pasien tetap ingin berpuasa.
2. Pasien diminta untuk memantau kadar glukosa darah secara teratur, terutama pertengahan hari dan menjelang berbuka puasa.
3. Jangan menjalankan ibadah puasa bila merasa tidak sehat.
4. Harus dilakukan penyesuaian dosis serta jadwal pemberian obat antihiperglikemik oral dan atau insulin oleh dokter selama pasien menjalankan ibadah puasa
5. Hindari melewatkkan waktu makan atau mengonsumsi karbohidrat atau minuman manis secara berlebihan untuk menghindari terjadinya hiperglikemia *post prandial* yang tidak terkontrol. Pasien dianjurkan untuk mengonsumsi karbohidrat kompleks saat sahur dan karbohidrat simpel saat berbuka puasa, serta menjaga asupan buah, sayuran dan cairan yang cukup. Usahakan untuk makan sahur menjelang waktu imsak (saat puasa akan dimulai).
6. Hindari aktifitas fisik yang berlebihan terutama beberapa saat menjelang waktu berbuka puasa.

7. Puasa harus segera dibatalkan bila kadar glukosa darah kurang dari 60 mg/dL. Pertimbangkan untuk membatalkan puasa bila kadar glukosa darah kurang dari 80 mg/dL atau glukosa darah meningkat sampai lebih dari 300 mg/dL untuk menghindari terjadi ketoasidosis diabetikum.
8. Selalu berhubungan dengan dokter selama menjalankan ibadah puasa.

(Penjelasan lengkap dapat dibaca di Buku Pedoman Penatalaksanaan DM tipe 2 pada Individu Dewasa di Bulan Ramadan)

Tabel 21. Kategori Risiko Terkait Puasa Ramadhan pada Pasien DM tipe 2

Risiko sangat tinggi pada pasien dengan :

- Hipoglikemia berat dalam 3 bulan terakhir menjelang Ramadhan.
- Riwayat hipoglikemia yang berulang.
- Hipoglikemia yang tidak disadari (*unawareness hypoglycemia*).
- Kendali glikemik buruk yang berlanjut.
- DM tipe 1.
- Kondisi sakit akut.
- Koma hiperglikemia hiperosmolar dalam 3 bulan terakhir menjelang Ramadhan.
- Menjalankan pekerjaan fisik yang berat.
- Hamil.
- Dialisis kronik.

Risiko tinggi pada pasien dengan :

- Hiperglikemia sedang (rerata glukosa darah 150–300 mg/dL atau HbA1c 7,5–9%).
- Insufisiensi ginjal.
- Komplikasi makrovaskular yang lanjut.
- Hidup “sendiri” dan mendapat terapi insulin atau sulfonilurea.
- Adanya penyakit penyerta yang dapat meningkatkan risiko.
- Usia lanjut dengan penyakit tertentu.
- Pengobatan yang dapat mengganggu proses berpikir

Risiko sedang pada pasien dengan :

- Diabetes terkendali dengan glinid (short-acting insulin secretagogue).

Risiko rendah pada pasien dengan :

- Diabetes “sehat” dengan glikemia yang terkendali melalui;
- terapi gaya hidup,
 - o metformin,
 - o acarbose,
 - o thiazolidinedione,
 - o penghambat enzim DPP-4

Sumber : Al-Arouj M, et al. Diabetes Care. 2010; 33: 1895–1902.

Penyesuaian terapi DM tipe 2 pada pasien yang berpuasa :

1. Metformin

- Metformin cukup aman digunakan pada pasien DM yang sedang berpuasa, karena relatif jarang mengakibatkan hipoglikemia, namun pada beberapa pasien tetap diperlukan penyesuaian dosis dan jadwal.
- Pasien yang menggunakan metformin satu kali sehari tidak perlu penyesuaian dosis dan obat dapat dikonsumsi setelah buka puasa. Demikian pula pada pasien yang menggunakan metformin dua kali sehari, juga tidak perlu penyesuaian dosis dan obat dapat dikonsumsi setelah buka puasa dan sahur.
- Pasien yang menggunakan metformin tiga kali sehari, maka pada saat buka puasa obat diminum 2 tablet sekaligus, dan saat sahur cukup mengkonsumsi 1 tablet saja.
- Pemberian metformin lepas lambat (prolonged release atau extended release), juga tidak perlu penyesuaian dosis, dan obat diminum saat buka puasa.

2. Acarbose

- Acarbose menghambat kerja enzim alfa-glukosidase yang memecah karbohidrat menjadi glukosa di usus, sehingga memperlambat penyerapan glukosa dan memodifikasi sekresi insulin.
- Risiko hipoglikemianya rendah sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis selama puasa.

3. Thiazolidinedion

- Mekanisme kerjanya mengaktifkan reseptor proliferator peroksisom gamma yang terdapat di sel lemak, otot dan hati sehingga dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin tanpa meningkatkan sekresi insulin. Hal inilah menyebabkan risiko hipoglikemia yang rendah, sehingga tidak perlu perubahan dosis dan obat dapat diminum saat berbuka ataupun sahur.

4. Sulfonilurea

- Sulfonilurea bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin di sel β pankreas yang tidak tergantung pada glukosa (*glucose independent*) sehingga mengakibatkan kejadian hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan dengan OHO lain.
- Risiko hipoglikemia ini bervariasi antar obat karena interaksi reseptor yang berbeda, afinitas obat dan lama kerja obat dalam tubuh. Insiden

hipoglikemia tertinggi dikaitkan dengan glibenclamide (25,6%), glimepirid (16,8%) dan gliclazid (14.0%).

- Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa pasien dengan DM dapat terus menggunakan SU generasi kedua dan berpuasa dengan aman.
- Pemberian sulfonilurea sekali sehari pada pasien diabetes bisa diberikan saat berbuka puasa, dan pada pasien dengan kadar glukosa darah yang terkontrol dapat dipertimbangkan untuk menurunkan dosis.
- Pasien yang mengonsumsi sulfonilurea dua kali sehari, maka dosis obat saat berbuka sama dengan dosis sebelumnya namun dosis yang diberikan saat sahur harus diturunkan terutama pada pasien dengan glukosa darah yang terkontrol.

5. Penghambat SGLT-2

- Penghambat SGLT2 termasuk dapagliflozin, canagliflozin dan empagliflozin, adalah kelas obat antidiabetik terbaru.
- Penghambat SGLT2 mengurangi reabsorpsi glukosa di tubulus sehingga meningkatkan ekskresi glukosa oleh ginjal dan akibatnya menurunkan dapat glukosa darah.
- Penghambat SGLT2 dikaitkan dengan risiko hipoglikemia yang rendah sehingga merupakan pilihan pengobatan yang cukup aman untuk pasien dengan DM tipe 2 selama Ramadan.
- Golongan obat ini memiliki efek samping infeksi saluran kemih dan infeksi genital, serta risiko ketoasidosis dan dehidrasi yang merupakan masalah yang sangat terkait selama bulan Ramadan.
- Penggunaan obat ini dianjurkan saat berbuka puasa namun tidak perlu penyesuaian dosis, dan dianjurkan mengkonsumsi cairan dalam jumlah yang cukup.

6. Penghambat DPP-4

- DPP-4 adalah enzim yang dengan cepat memetabolisme GLP-1. Pemberian penghambat DPP-4 secara efektif dapat meningkatkan kadar GLP-1 di dalam sirkulasi, sehingga merangsang insulin, namun tergantung pada glukosa (glucose dependent).
- Golongan obat ini, seperti sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin dan linagliptin, yang diberikan secara oral sekali atau dua kali sehari, merupakan salah satu obat antidiabetik dengan toleransi yang baik pada pasien yang berpuasa dan risiko hipoglikemia yang rendah.
- Obat-obatan ini tidak memerlukan perubahan dosis ataupun cara pemberian selama bulan Ramadan.

7. GLP-1 RA

- Obat agonis reseptor GLP-1 meniru kerja hormon inkretin, GLP-1 endogen, yaitu meningkatkan sekresi insulin sehingga dapat menurunkan glukosa dalam darah, yang bergantung pada glukosa (*glucose dependent*).
- Agonis reseptor GLP-1 juga mengurangi sekresi glukagon, meningkatkan penyerapan glukosa dan penyimpanan glikogen di otot, mengurangi produksi glukosa oleh hati, mengurangi nafsu makan dan memperlambat pengosongan lambung.
- Risiko hipoglikemianya rendah ketika digunakan sebagai monoterapi. Penelitian terakhir juga menunjukkan bahwa kombinasi GLP-1 RA dengan metformin efektif dalam mengurangi berat badan dan kadar HbA1c.
- Sebelum Ramadan pasien sebaiknya sudah melakukan pengaturan dosis GLP-1 sesuai dengan target HbA1c dan kadar glukosa darah yang ingin dicapai, sehingga 6 minggu sebelum Ramadhan pasien sudah menggunakan dosis yang tepat.

8. Insulin

- Penggunaan insulin selama puasa dapat mengakibatkan hipoglikemia.
- Insulin analog lebih direkomendasikan daripada human insulin, karena risiko kejadian hipoglikemia lebih rendah.
- Hasil penelitian observasional membuktikan bahwa penggunaan insulin basal aman digunakan selama bulan Ramadan dan tidak ada peningkatan signifikan kejadian hipoglikemia.
- Pemberian insulin kerja menengah atau kerja panjang sekali sehari diberikan saat berbuka puasa dengan dosis yang diturunkan sebanyak 15 – 30% dari dosis sebelumnya. Bila diberikan dua kali sehari maka dosis pagi hari diberikan saat berbuka puasa, dan dosis sore hari diturunkan sebesar 50% dan diberikan saat sahur.
- Insulin kerja cepat atau kerja pendek dapat digunakan untuk lebih mengontrol glukosa darah postprandial.
- Uji coba acak label terbuka menunjukkan bahwa peningkatan kadar glukosa darah postprandial setelah berbuka puasa dan tingkat hipoglikemia, lebih rendah pada pemberian insulin kerja cepat.
- Pasien yang menggunakan insulin kerja cepat atau kerja pendek maka pada saat berbuka puasa diberikan dosis normal, dosis siang hari tidak diberikan, dan pada saat sahur dosis diturunkan 25 – 50% dari dosis sebelumnya.
- Insulin premixed yang menggabungkan insulin kerja cepat dan insulin

kerja menengah, lebih mudah digunakan karena membutuhkan lebih sedikit suntikan daripada rejimen basal-bolus, tetapi mengakibatkan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, sehingga pengaturan dosis harus lebih diperhatikan. Pasien yang menggunakan insulin premixed yang diberikan sekali sehari tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis dan diberikan saat berbuka puasa.

- Pasien yang menggunakan insulin premixed dua kali sehari, maka dosis insulin saat berbuka puasa tetap dan dosis saat sahur diturunkan 25 – 50% dari dosis sebelumnya.
- Pemberian insulin premixed 3 kali sehari perlu dilakukan perubahan yaitu menghilangkan dosis siang hari, dan menurunkan dosis yang diberikan saat sahur dan berbuka puasa.
- Titrasi dosis sebaiknya dilakukan setiap 3 hari berdasarkan kadar glukosa darah pasien.

IV. 10 Diabetes dengan Pengelolaan Perioperatif

Diabetes menyebabkan peningkatan morbiditas, mortalitas dan masa rawat pada pasien operasi. Tingkat kematian perioperatif pada pasien diabetes 50% lebih tinggi dibandingkan pada pasien tanpa diabetes. Penyebab dari kondisi ini adalah :

- Risiko hipo/hiperglikemias
- Faktor-faktor komorbid, di antaranya komplikasi makro dan mikrovaskular.
- Pemberian obat-obatan yang kompleks, termasuk insulin.
- Kesalahan dalam proses peralihan terapi insulin intravena ke subkutan.
- Risiko infeksi perioperatif.
- Perhatian yang kurang dalam pemantauan pasien diabetes.
- Kelalaian dalam mengidentifikasi pasien diabetes.
- Tidak adanya pedoman institusi terhadap manajemen diabetes.
- Kurangnya pengetahuan manajemen diabetes pada staf tenaga kesehatan.

IV.11 Diabetes yang menggunakan steroid

- Glukokortikoid sering memberikan efek samping metabolik karena pengaruhnya dalam beberapa proses homeostasis glukosa, sensitivitas insulin, metabolisme lemak dan adipogenesis.
- Glukokortikoid dapat memicu diabetes dengan mengurangi sensitivitas insulin, yaitu dengan menurunkan ikatan insulin pada reseptornya,

mengubah interaksi protein pada insulin cascade, meningkatkan lipolisis, meningkatkan hepatic glucose uptake, dan mengganggu ekspresi GLUT-2 dan GLUT-4, serta pendistribusian insulin subselular.

- Manajemen pasien DM yang diobati dengan glukokortikoid umumnya sama dengan pengobatan dengan DM pada umumnya, tetapi perlu dipikirkan kemungkinan terjadinya perubahan kadar glukosa darah yang dipengaruhi oleh pemberian kortikosteroid.
- Insulin direkomendasikan sebagai obat pilihan utama untuk pengobatan *glucocorticoid-induced hyperglycemia* (terlebih pada fase akut). Pemberian insulin dapat dilakukan dengan metode insulin basal ditambah insulin prandial subkutan yaitu regimen basal bolus atau basal plus koreksi.

IV.12 Diabetes dengan Retinopati Diabetik

- Retinopati diabetes adalah komplikasi mikrovaskular yang paling umum dan paling berpotensi sebagai penyebab kebutaan.
- Komplikasi mata pada pasien diabetes lebih sering terjadi, seperti kelainan kornea, glaukoma, neovaskularisasi iris dan katarak.
- Gejala retinopati diabetes antara lain floaters, pandangan kabur, distorsi, dan kehilangan ketajaman visual progresif (*progressive visual acuity loss*).
- Tanda-tanda retinopati diabetes antara lain pembentukan mikroaneurisma, perdarahan berbentuk api (*flame shaped hemorrhages*), edema retina dan eksudat, *cotton-wool spot*, *venous loops* dan *venous beading*, kelainan mikrovaskular intraretina dan makular edema.
- Metode pemeriksaan pada retinopati diabetes menggunakan pencitraan, antara lain angiografi fluoresen, *optical coherence tomography scanning* dan ultrasonografi B-scan.
- Pasien DM tipe memerlukan pemeriksaan mata komprehensif oleh spesialis mata segera setelah diagnosis ditegakkan.
- Pemeriksaan mata rutin dilakukan setiap 2 tahun pada pasien tanpa temuan retinopati pada skrining awal, dan setiap 1 tahun pada pasien dengan temuan retinopati diabetik. Pemeriksaan dapat lebih sering pada retinopati stadium lanjut. (B)
- Wanita dengan diabetes yang merencanakan kehamilan perlu mendapatkan pemeriksaan dan konseling mata komprehensif untuk mengetahui risiko progresi retinopati. (B)
- Pasien dengan temuan retinopati diabetik dalam stadium apapun perlu

dikonsultasikan ke spesialis mata. (A)

- Kontrol glukosa darah dan tekanan darah secara intensif dapat mencegah kemunculan ataupun peningkatan keparahan retinopati diabetik.

Retinopati diabetes dapat dibagi atas 2 jenis, yaitu:

1. Retinopati diabetes nonproliferatif
 - Ringan: diindikasikan dengan setidaknya terdapat 1 mikroaneurisma
 - Sedang: adanya perdarahan, mikroaneurisma, dan eksudat
 - Berat: dikarakterkan dengan perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran, dengan venous beading setidaknya pada 2 kuadran serta kelainan mikrovaskular intraretinal setidaknya pada 1 kuadran (4-2-1).
2. Retinopati diabetes proliferatif

Terdapat gambaran neovaskularisasi, perdarahan preretina, perdarahan dalam vitreous, proliferasi jaringan fibrovaskular, *traction retinal detachments*, dan makular edema.

IV.13 Diabetes dengan Penyakit Kritis

Glukosa darah yang direkomendasikan untuk pasien DM dengan penyakit kritis harus dikontrol pada kisaran 140 – 180 mg/dL dan tidak boleh melebihi 180 mg/dL (A). Target yang lebih ketat seperti 110 – 140 mg/dL, mungkin dapat diterapkan pada pasien-pasien tertentu, namun harus diperhatikan risiko terjadinya hipoglikemia (C). Pada hampir seluruh kondisi klinis di rawat inap, terapi insulin merupakan pilihan utama dalam kontrol glikemik. Pada pasien ICU, pemberian insulin secara drip intravena umumnya lebih dipilih. Di luar ICU, terapi insulin subkutan lebih direkomendasikan. Perlu diperhatikan risiko hiperglikemia pada perubahan terapi insulin drip intravena menjadi subkutan.

Pemberian insulin secara sliding scale sangat tidak disarankan. Pemberian insulin subkutan dengan memperhatikan pola sekresi insulin endogen yang fisiologis berupa insulin basal, prandial, lebih direkomendasikan, yang bila diperlukan dapat ditambahkan dosis insulin koreksi.

1. Krisis Hiperglikemia

Sudah dibahas pada bab komplikasi.
2. Sindrom Koroner Akut (SKA)

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan kegawatan medis yang diakibatkan penurunan perfusi jaringan jantung akibat penyempitan hingga penyumbatan arteri koroner. Pasien dengan SKA memberikan gambaran klinis nyeri dada sebelah kiri yang menjalar ke area sekitar. Klasifikasi SKA ditentukan berdasarkan gambaran EKG dan pemeriksaan laboratorium, yaitu SKA dengan elevasi segmen ST (*ST-elevation myocardial infarction / STEMI*) dan SKA tanpa peningkatan segmen ST (*Non-ST segment elevation myocardial infarction/NSTEMI* atau angina pektoris tidak stabil/APS).

Konsensus penatalaksanaan SKA dengan elevasi segmen ST oleh *European Society of Cardiology* pada tahun 2012 menjelaskan bahwa target glukosa darah pasien harus di bawah 200 mg/dL karena hipoglikemia merupakan faktor penting yang dapat meningkatkan mortalitas. Penelitian metaanalisis lainnya pada tahun 2012 menyimpulkan bahwa kontrol glukosa yang ketat dengan terapi insulin intensif tidak menurunkan mortalitas pasien, bahkan meningkatkan insiden hipoglikemia.

Faktor-faktor pada pasien DM dapat meningkatkan risiko SKA, di antaranya terjadinya akselerasi aterosklerosis, prothrombic state dan disfungsi autonomik. Pasien DM yang mengalami sindrom koroner akut berisiko mengalami silent infarct, dimana keluhan klasik nyeri dada tidak muncul pada pasien. Rekomendasi pengobatan pasien dengan DM dan SKA:

1. Terapi antiagregasi trombosit yang agresif
 - Terapi antiplatelet:
 - Aspirin adalah terapi dasar pada SKA
 - Clopidogrel masih kurang didokumentasikan pada pasien DM, tapi termasuk pilihan penting.
 - Terapi kombinasi aspirin dan clopidogrel dapat digunakan sampai setahun setelah SKA. Terapi antiplatelet yang baru, sebagai contoh prasugrel, menunjukkan keuntungan yang potensial pada pasien DM
 - Terapi antikoagulan:
 - Terapi antikoagulan menggunakan un-fractionated heparin atau low molecular weight heparin sangat disarankan
 - Pada MI dengan STEMI, segera dilakukan *percutaneous coronary intervention (PCI)*, konsultasikan dengan spesialis jantung

2. Early invasive angiography

- Pada MI dengan STEMI, segera dilakukan *percutaneous coronary intervention* (PCI), konsultasikan dengan spesialis jantung

3. Stroke

- Stroke adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah.
- Stroke yang disebabkan oleh infark (dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi, patologi, atau bukti lain yang menunjukkan iskemi otak, medula spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik.
- Stroke perdarahan dapat disebabkan oleh perdarahan intrakranial atau subaraknoid. Perdarahan intrakranial terjadi pada parenkim otak maupun ventrikel tanpa didahului trauma, sementara perdarahan subaraknoid terjadi di rongga subaraknoid (antara membran araknoid dan piamater).
- Definisi *transient ischemic attack* (TIA) adalah disfungsi neurologis sementara akibat iskemia fokal termasuk iskemi retina dan medulla spinalis, tanpa bukti adanya infark.
- Menurut Riskesdas tahun 2007, prevalensi nasional stroke adalah 8,3 per 1.000 penduduk. Hasil Riskesdas 2013 didapatkan prevalensi stroke nasional naik 50% menjadi 12,1 per 1000 penduduk.

Berdasarkan data stroke registry tahun 2012 – 2014, sebanyak 67% dari total stroke adalah iskemik, dan 33% lainnya adalah stroke hemoragik.

- Keadaan hiperglikemia sangat memengaruhi tingkat mortalitas penyakit stroke dan penyembuhan pasca stroke. Hiperglikemia yang berkelanjutan dapat meningkatkan ukuran infark.
- Manajemen stroke untuk pasien dengan stroke iskemik non-kardioembolik atau TIA, direkomendasikan untuk pemberian antiplatelet daripada antikoagulan oral, karena dapat menurunkan risiko stroke berulang dan kejadian kardiovaskular yang lain.
- Pemantauan kadar glukosa darah sangat diperlukan. Hiperglikemia (kadar glukosa darah > 180 mg/dL) pada stroke akut harus diobati dengan titrasi insulin. (C)

- Rekomendasi target glukosa darah untuk pasien stroke akut adalah 110 – 140 mg/dL tetapi tanpa terjadi keadaan hipoglikemia. Penelitian metaanalisis membuktikan bahwa glukosa darah > 200 mg/dL mengakibatkan peningkatan mortalitas dibandingkan dengan target glukosa darah 140 – 180 mg/dL.
- Pemberian insulin regular secara intravena berkesinambungan dianjurkan untuk menurunkan variabilitas glukosa darah.
- Metode kontrol glikemik yang lain (perubahan gaya hidup) dapat diimplementasikan pada saat fase penyembuhan.

4. Sepsis

Respon imun mengalami perubahan dan kerentanan terhadap infeksi yang meningkat pada pasien DM. Orang dengan DM memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk terkena infeksi, tetapi masih belum jelas jika prognosis mereka lebih buruk dari non-diabetik.

Langkah-langkah kontrol glukosa darah pada pasien sepsis:

- Stabilisasi
- Pasien dengan sepsis berat dan hiperglikemia dirawat ICU dan diberikan terapi insulin intravena. Pemberian terapi insulin pada pasien sepsis direkomendasikan setelah hasil pemantauan glukosa serum > 180 mg/dL sebanyak dua kali pemeriksaan berturut-turut, dengan target mempertahankan kadar glukosa di bawah 180 mg/dL.
- Pasien yang menerima insulin intravena juga menerima sumber glukosa kalori
- Memantau nilai glukosa darah setiap 1 – 2 jam sampai kadar nilai glukosa dan infus insulin stabil, dan dimonitor setiap 4 jam setelah itu.

Pertimbangan dalam mengontrol glukosa darah pada sepsis, antara lain:

- Kadar glukosa darah yang rendah pada tes *point-of-care* darah kapiler harus diinterpretasikan dengan hati-hati, karena pengukuran tersebut melebihi darah arteri atau nilai plasma glukosa
- Akurasi dan produksi pada tes *point-of-care* darah kapiler

BAB V. SISTEM RUJUKAN PASIEN DIABETES MELITUS

Diabetes melitus sebagai satu kasus dengan frekuensi kunjungan yang tinggi dan terus menerus akan meningkatkan pembiayaan pelayanan kesehatan. Kasus yang membutuhkan perawatan khusus dan modalitas pemeriksaan yang canggih menjadi permasalahan penting di bidang endokrin. Pada sisi lain permasalahan biaya kesehatan akan menjadi beban keluarga maupun pemerintah. Sejak tahun 2014, sistem pembiayaan kesehatan dibebankan kepada BPJS berdasarkan koding tarif INACBGs termasuk di dalamnya terdapat unsur kodefikasi ICD X dan ICD 9CM, tidak berdasarkan out of pocket. Permasalahan lain, diagnosis diabetes melitus diawali dengan kondisi hiperglikemia yang telah terbukti sebagai penyebab komplikasi, baik secara langsung atau tidak langsung, akan sangat memengaruhi kualitas hidup pasien dan meningkatkan biaya kesehatan.

Upaya mengatasi hiperglikemia dapat dilakukan mulai dengan perubahan gaya hidup secara komprehensif sesuai dengan indikasi medis meliputi pemberian obat oral maupun injeksi, aktifitas fisik yang teratur serta pengaturan makanan sesuai dengan kebutuhan. Selain itu kesinambungan pelayanan kesehatan secara terpadu dan paripurna sebagaimana diamanatkan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 374 Tahun 2009 tentang Sistem Kesehatan Nasional, dapat dicapai melalui sistem rujukan yang jelas sesuai dengan peran dan fungsi dari setiap jenjang fasilitas pelayanan kesehatan.

Pelayanan kesehatan rujukan menjadi patut untuk diperhatikan dengan seksama. Dengan terpenuhinya sistem pelayanan kesehatan rujukan yang baik maka upaya peningkatan kesehatan universal dapat terpenuhi secara efisien dan rasional. Namun demikian, pencapaian tersebut pada akhirnya juga amat bergantung pada kesiapan infrastruktur baik dari sisi ketersediaan fasilitas pelayanan kesehatan, sistem kelembagaan maupun sumber daya manusia. Hal ini didukung oleh peraturan Kementerian Kesehatan Nomor 1 tahun 2012 tentang sistem rujukan pelayanan kesehatan perorangan. Sistem rujukan sendiri bersifat timbal balik antar pemberi pelayanan kesehatan, artinya setelah permasalahan medis telah teratasi dengan optimal sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan, maka kasus tersebut harus dirujuk balik ke fasilitas pelayanan kesehatan perujuk.

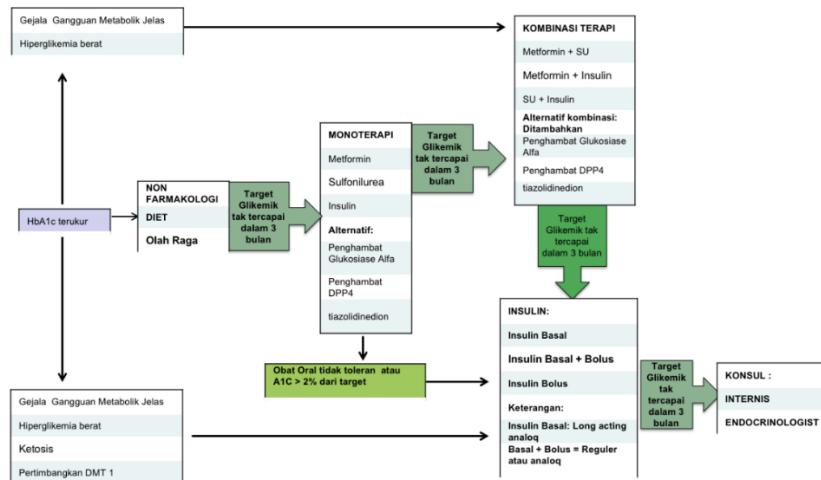
Pelayanan kesehatan pasien DM tipe 2 di Fasilitas Kesehatan Tingkat Primer (FKTP) atau PPK I (Pemberi Pelayanan Kesehatan I adalah dokter umum) dapat dirujuk ke Fasilitas Kesehatan Tingkat Lanjut (FKTL), baik PPK II (pemberi pelayanan kesehatan adalah seorang dokter spesialis penyakit dalam) ataupun PPK III (pemberi pelayanan kesehatan adalah dokter sub spesialis endokrinologi metabolisme diabetes).

A. Kasus Diabetes Melitus Tipe 2

Pada pasien DM tipe 2 di FKTP, apabila di temukan salah satu hal hal sebagai berikut :

- Dalam 3 bulan ditemukan GDP > 130 mg/dL, GDPP > 180 mg/dL atau HbA1c >7 %
- Dislipidemia
- Hipertensi
- Anemia
- Infeksi
- Retinopati
- Lansia
- TBC paru atau lainnya
- Dalam terapi OAD tunggal dalam 3 bulan tidak tercapai target
- Dalam terapi kombinasi OAD dalam 3 bulan tidak tercapai target
- Krisis hiperglikemia
- Komplikasi kronis akibat diabetes seperti retinopati, nefropati,
- Kehamilan
- Hypoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis.
- Infeksi kaki berat: ukus, selulitis, abses

(Perlu dilakukan rujukan ke PPK II untuk mendapatkan pelayanan Spesialis Penyakit Dalam)



Gambar 5. Tata Kelola Diabetes Melitus di PPK 1 atau Dokter Umum

Pada pasien DM tipe 2 di PPK II, apabila di temukan salah satu hal sebagai berikut :

- Diabetes dengan tanda unstable angina
- Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis.
- Komplikasi akut seperti ketoasidosis, *hyperglycemic/ hyperosmolar state* setelah diberikan tindakan awal.
- Komplikasi retinopati/nefropati diabetik
- Dalam 3 bulan ditemukan GDP > 130 mg/dL, GDPP > 180 mg/dL atau HbA1c > 7 %
- Dislipidemia, hipertensi, anemia, infeksi tidak terkendali dalam 3 bulan
- Dalam terapi OAD tunggal dalam 3 bulan tidak tercapai target
- Dalam terapi kombinasi OAD dalam 3 bulan tidak tercapai target
- Komplikasi kronis akibat diabetes tidak terkendali
- Kehamilan dengan gula darah tak terkontrol dalam 3 bulan
- Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis.

- Infeksi kaki : ulkus , selulitis, abses tidak teratasi dalam 7 hari
- diabetes dengan tanda unstable angina
- Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis.
- Komplikasi retinopati/nefropati diabetik tidak terdapat perbaikan

(Perlu dilakukan rujukan ke PPK III untuk mendapatkan pelayanan Subspesialis Endokrin Metabolisme Diabetes)

Pada pasien DM tipe 2 di PPK II yang sudah diberikan pelayanan spesialis penyakit dalam, apabila di temukan salah satu hal hal sebagai berikut:

- GDP < 130 mg/dL, GDPP < 180 mg/dL atau HbA1c < 7 %
- Dalam terapi OAD tunggal atau kombinasi setiap 3 bulan
- Dalam terapi kombinasi OAD dalam 3 bulan telah tercapai target
- Komplikasi kronis akibat diabetes setiap 3 bulan
- Kehamilan dengan DM setiap 3 bulan
- Infeksi kaki : ulkus, selulitis teratasi dan gula darah telah terkontrol
- Komplikasi neuropati diabetes dalam 3 bulan

(Dirujuk balik ke PPK I untuk mendapatkan pelayanan kesehatan kedokteran dasar atau melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk)

Pada pasien DM tipe 2 di PPK III yang sudah diberikan pelayanan subspesialis endokrin metabolism diabetes, apabila di temukan salah satu hal hal sebagai berikut :

- Dalam 3 bulan ditemukan GDP < 130 mg/dL, GDPP < 180 mg/dL atau HbA1c < 7 %
- Dalam terapi OAD tunggal dalam 3 bulan telah tercapai target
- Dalam terapi kombinasi OAD dalam 3 bulan telah tercapai target
- Komplikasi kronis akibat diabetes terkendali
- Diabetes gestasional terkontrol
- Hipoglikemia yang telah teratasi
- Infeksi kaki: ulkus, selulitis teratasi dan gula darah telah terkontrol

(Dirujuk balik ke PPK II untuk mendapatkan pelayanan kesehatan spesialis penyakit dalam atau melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk)

B. Kasus Diabetes Melitus Tipe 1

Semua kasus DM tipe 1 di PPK I, perlu dilakukan rujukan ke PPK II untuk mendapatkan pelayanan spesialis penyakit dalam. Pada pasien DM tipe 1 di PPK II yang sudah diberikan pelayanan spesialis penyakit dalam, apabila di temukan salah satu hal hal sebagai berikut :

- Diabetes dengan tanda unstable angina
- Hipoglikemia yang tidak teratas dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis.
- Komplikasi akut seperti ketoasidosis, Hyperglycemic/ hyperosmolar state setelah diberikan tindakan awal
- Dalam 3 bulan ditemukan GDP >130 mg/dL, GDPP >180 mg/dL atau HbA1c >7 % (uncontrolled diabetes selama 3 bulan).
- Dislipidemia, hipertensi, anemia, infeksi tidak terkendali dalam 3 bulan
- Dalam terapi insulin dalam 3 bulan tidak tercapai target
- Komplikasi kronis akibat diabetes tidak terkendali
- Kehamilan dengan gula darah tak terkontrol dalam 3 bulan
- Hipoglikemia yang tidak teratas dan tidak ada perbaikan setelah tatalaksana medis.
- Infeksi kaki : ulkus , selulitis, abses tidak teratas dalam 7 hari
- diabetes dengan tanda unstable angina
- Komplikasi retinopati diabetik tidak ada perbaikan dalam 3 bulan
- Nefropati tidak ada perbaikan dalam 3 bulan

(Rujuk ke PPK III untuk mendapatkan pelayanan kesehatan Subspesialis Endokrin Metabolisme Diabetes)

Pada pasien DM tipe 1 di PPK II yang sudah diberikan pelayanan spesialis penyakit dalam, apabila di temukan salah satu hal hal sebagai berikut:

- GDP <130 mg/dL, GDPP < 180 mg/dL atau HbA1c <7 %
- Dalam terapi insulin setiap 3 bulan
- Komplikasi kronis akibat diabetes setiap 3 bulan
- Kehamilan dengan DM setiap 3 bulan
- Infeksi kaki : ulkus , selulitis teratas dan gula darah telah terkontrol

(Dirujuk balik ke PPK I untuk mendapatkan pelayanan kedokteran dasar dan melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk)

Pada pasien DM tipe 1 di PPK III yang sudah diberikan pelayanan subspesialis endokrin metabolism diabetes, apabila di temukan salah satu hal hal sebagai berikut :

- Dalam 3 bulan ditemukan GDP <130 mg/dL, GDPP <180 mg/dL atau HbA1c <7 %
- Dalam terapi insulin dalam 3 bulan telah tercapai target
- Komplikasi kronis akibat diabetes terkendali
- Diabetes gestasional terkontrol
- Hipoglycemia yang telah teratasi
- Infeksi kaki : ulkus, selulitis teratas dan gula darah telah terkontrol

(Dirujuk balik ke PPK II untuk mendapatkan pelayanan kesehatan spesialis penyakit dalam dan melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk)

BAB VI. PENUTUP

Dari hasil RISKESDAS tahun 2018, terlihat bahwa prevalensi pasien DM di Indonesia mengalami peningkatan. Tidak hanya itu, jumlah pasien prediabetes juga masih cukup tinggi. Untuk glukosa darah puasa terganggu sebanyak 26,3% dan untuk toleransi glukosa terganggu sebanyak 30,8% dari seluruh penduduk yang melakukan TTGO. Berdasarkan data penelitian *DiabCare*, pasien DM tipe 2 yang menjalani pengobatan di fasilitas kesehatan dengan HbA1c 7 % hanya sekitar 30%. DM yang tidak terkontrol akan menyebabkan komplikasi baik mikro- maupun makrovaskular yang sulit untuk dikelola.

Setiap pasien DM yang sudah memiliki komplikasi mikro- atau makrovaskular akan menimbulkan beban sosial dan finansial yang besar untuk negara. Dari laporan BPJS th 2018 periode januari Agustus 2018 diketahui bahwa pengeluaran dana untuk penyakit kronik jantung sebesar Rp. 6,67 triliun (peringkat 1) dan gagal ginjal sebesar Rp. 1,50 triliun (peringkat 2), dan komplikasi DM merupakan porsi yang terbesar untuk penyakit kronik tersebut. Pada tahun 2020, diprediksi akan terjadi peningkatan beban biaya pada jaminan kesehatan nasional (JKN) sebesar 56% untuk diabetes sehingga menambah beban biaya sebesar Rp. 81,2 triliun (sekitar 5,8 miliar US dolar) pada sistem JKN Indonesia.

Oleh karena itu, diperlukan suatu Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 Dewasa yang lebih komprehensif yang mengedepankan proses preventif melalui edukasi modifikasi gaya hidup yang terstruktur, serta mewujudkan sistem layanan rujuk baik yang baik di antara FKTP dan FKTl.

Kerja sama yang baik dari berbagai ahli juga diperlukan untuk memberikan tata laksana yang holistik untuk pasien-pasien DM dengan penyulit. Perkembangan pengetahuan yang baru tentang patofisiologi DM, obat-obatan antidiabetes baru dengan keluaran klinis kardiovaskular yang baik, perkembangan insulin dan inkretin serta penelitian tentang stem sel akan makin membuka peluang untuk meningkatkan kontrol glikemik pasien DM dan mencegah komplikasi.

LAMPIRAN 1. Daftar Obat Antihiperglikemik Oral

Golongan	Generik	Nama Dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jar)	Frek/hari	Waktu
Sulfonilurea	Glibenclamide	Condabet	5	2,5 - 20	12-24	1-2	Sebelum makan
		Glidam	5				
		Renabetic	5				
		Harmida	2,5 - 5				
		Daonil	5				
		Gluconic	5				
		Padonil	5				
	Gliclazide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1	
		Diamicron MR	30 - 60	30-120	24	1	
		Diamicron					
		Glucored					
		Linodilab					
		Pedab					
		Glikamel					
		Glukolos					
		Meltika					
		Glicab					
	Glimepiride	Gliquidone (30)	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3
		Actaryl	1-2-3-4				
		Amaryl	1-2-3-4				
		Diaglime	1-2-3-4				
		Gluvas	1-2-3-4				
		Metrix	1-2-3-4				
		Orimaryl	2-3				
		Simryl	2-3				
		Versibet	1-2-3	1-8	24	1	
		Amadiab	1-2-3-4				
		Anpiride	1-2-3-4				
		Glimetic	2				
		Mapryl	1-2				
		Paride	1-2				
		Relide	2-4				
		Velacom2/ Velacom 3	2-3				
Glinid	Repaglinide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4	2-4	
	Nateglinide	Starlix	60-120				
Thiazolidinedione	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24	1	Tidak bergantung jurnal makan
		Gliabetes	30				
		Pravetic	15-30				
		Deculin	15-30				
		Pionix	15-30				
Penghambat Alfa - Glukosidase	Acarbose	Acrios		50-100	100-300	3	Bersama suapan pertama
		Glubose					
		Eclid					
		Glucobay					

Biguanid	Metformin	Adecco	500	500- 3000	6-8	1-3	Bersama/ sesudah makan				
		Efomet	500-850								
		Formell	500-850								
		Gludepatic	500								
		Gradib	500-850								
		Metphar	500								
		Zendiaab	500								
		Diafac	500								
		Forbes	500-850								
		Glucophage	500-850- 1000								
		Glucotika	500-850								
		Glufor	500-850								
		Glunor	500-850								
		Heskopaq	500-850								
		Nevox	500								
		Glumin	500								
Penghambat DPP-4	Vildagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan				
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100	24	1					
	Saxagliptin	Onlyza	5	5							
	Linagliptin	Trajenta									
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	Forxigra	5-10	5-10	24	1	Bersama/ sesudah makan				
	Empagliflozin	Jardiance	10-25	10-25							
Obat kombinasi tetap	Glibenclamide + Metformin	Glucovance	1,25/250 2,5/500 5/500	Mengatur dosis maksimum masing – masing komponen	12-24	1-2					
	Glimepiride + Metformin	Amaryl M	1/250 2/500								
		Velacom plus	1/250 2/500								
	Pioglitazone + Metformin	Actosmet	15/850		18-24						
		Pionix-M	15/500 15/850								
	Sitagliptin + Metformin	Janumet	50/500 50/850 50/1000		2						
	Vildagliptin + Metformin	Galvusmet	50/500 50/850 50/1000		12-24	1					
	Saxagliptin + Metformin	Kombiglyze XR	5/500								
	Linagliptin + Metformin	Trajento Duo	2,5/500 2,5/850 2,5/1000			2					
	Dapagliflozin-Metformin HCl XR	Xigduo XR	2,5/1000 5/500 5/1000 10/500			1-2					

LAMPIRAN 2. Berbagai Jenis Sediaan Insulin Eksogen

Jenis Insulin	Awitan (onset)	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin analog kerja Cepat (Rapid Acting)				
Insulin Lispo (Humalog®)	5 – 15 menit			
Insulin Aspart (Novorapid®)		1 – 2 jam	4 – 6 jam	Pen/catridge
Insulin Glulisin (Apidra®)				Pen, vial
Insulin Faster Aspart (Fasp®)	<5 menit			Flexpen
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (Short-Acting)				
Humulin® R	30 – 60 menit	2 – 4 jam	6 – 8 jam	Vial, Penfill
Actrapid®				
Insulin manusia kerja menengah = NPH (Intermediate-Acting)				
Humulin N®				
Insulatard®	1,5 – 4 jam	4 – 10 jam	8 – 12 jam	Vial, pen/ catridge
Insuman Basal®				
Insulin analog kerja panjang (Long-Acting)				
Insulin Glargine (Lantus®)	1 – 3 jam	Hampir tanpa puncak	12 – 24 jam	Pen
Insulin Detemir (Levemir®)				
Insulin analog kerja ultra panjang (Ultra Long-Acting)				
Degludec (Tresiba®)*	30 – 60 menit	Hampir tanpa puncak	Sampai 48 jam	Pen
Glargin U300 (Lantus® XR)	1 – 3 jam		24 jam	Pen 3000/mL
Insulin manusia campuran (Human Premixed)				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% reguler)	30 – 60 menit	3 – 12 jam		
70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% reguler)				
Insulin analog campuran (Human Premixed)				
75/25 Humalogmix® (75% protamin lispro, 25% lispro)	12 – 30 menit	1 – 4 jam	4 – 6 jam	Vial 10 mL, Pen 3 mL Penfill/flexpen
70/30 Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart)				
50/50 premix Novomix 30 (30% aspart, 70% protamin aspart)				Prefilled pen: 3 ml 100 U/mL
Co-formulation of insulin degludec (Tresiba®)/ insulin aspart (Novorapid®): IdegAsp “Ryzodeg® 70/30”	9 – 14 menit	72 – 80 menit	beyond 24 jam	Ryzodeg mengandung 70% Ideg, 3-% IAsp

NPH: neutral protamine Hagedorn; NPL: neutral protamine lispro. *Belum tersedia di Indonesia

LAMPIRAN 3. Jenis Obat GLP-1 RA/*Incretin Mimetic*
Di Indonesia Hanya tersedia Liraglutide dan Lixisenatide

Generik	Nama Dagang	Kemasan	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (jam)	Frek/hari
Liraglutide	Victoza		0.6 – 1.8 mg	24 jam	1 kali
Lixisenatide	Lyxumia		10 – 20 mcg	3 jam	1 kali
Albiglutide	-	Pen	-	-	-
Exenatide	-		-	-	-
Dulaglutide	-		-	-	-

LAMPIRAN 4. Jenis Obat Kombinasi Insulin dengan GLP-1 RA
Fix-Ratio combination (Insulin Basal dan GLP-1 RA)

		Kandungan		Kemasan
iGlar/Lixi 100/33)	(Soliqua®)	Insulin Glargin 100U/mL	Lixisenatide 33 mcg/mL	Pen 3 mL
iGlar/Lixi 100/50)	(Soliqua®)	Insulin Glargin 100U/mL	Lixisenatide 50 mcg/mL	Pen 3 mL
iDeg/Lira (Xultophy®)		Insulin Degludeg 100U/mL	Liraglutide 3,6 mg/mL	Pen 3 mL

BAB VII. DAFTAR PUSTAKA

- Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP and Bursell SE. Diabetic retinopathy. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al, eds. Retina Vitreous Macula. 1999; Vol 2: 316 – 44.
- 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. Endocrinbe Practice. 2015;21 (sppl1):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
- American Diabetes Association. ADA applauds CDC Decision to prioritize all people with diabetes for the COVID-19 vaccine [cited on 30 June 2021]. Available at : <https://www.diabetes.org/search?keywords=covid%20vaccination&page=1>
- American Diabetes Association, Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. 2020; 43(suppl1):S98
- American Diabetes Association, Glycemic Targets. 2020; 43(suppl1):S66
- Benson WE, Tasman W, Duane TD. Diabetes mellitus and the eye. In: Duane's Clinical Ophthalmology. 1994; 3.
- Bhavasar A. R.; Atebara, N. H.; Drouilhet, J. H. Diabetic Retinopathy: Presentation See <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview> for further details.
- Boulton A, Vinik A and Arezzo, J. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association, Diabetes Care. 2005; 28: 956 – 62.
- Calvet H and Yoshikawa T. Infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am. 2001; 15: 407 – 20.
- Carfara M and Kesser B. Malignant otitis externa, Otolaryngol Clin North Am. 2008; 41: 537 – 49.

Casqueiro J and Alves C. Infection in Patients with Diabetes Mellitus : a Review of Pathogenesis. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012; 16(Suppl1): S27 – 36.

Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG and Hisch IB. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Diabetes Care. 2004; 27(2): 553-91.

Clement S. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals, Diab Care. 2004; 27(2).

Coven DL, Kalyanasundaram A and Shirani J. Overview Acute Coronary Syndrome. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1910735-overview> for further details.

Diabetes Australia. COVID-19 Vaccine FAQ. [cited on 30 June 2021]. Available at : <https://www.diabetesaustralia.com.au/living-with-diabetes/covid19/covid-19-vaccine-faq/>

Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005; 28: 1245 – 9.

Dellinger RP. Crit Care Med. 2008; 36: 296 – 327.

Donath D and Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nature Review Immunology. 2011; 11(2): 98 – 107.

(EWMA), E. W. M. A. Wound bed preparation in practice.). London: MEP Ltd, 2004.

Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng LMMR and Gatcliffe C. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. Diabetes Care. 2010; 33: 1783 – 8.

Furie KL, Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR Bravata DM Chimowitz MI, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: 227 – 76.

Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013, Endocrine Practice. 2013;19: 327-36.

Geerlings, S.; Hoepelman, A. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM), FEMS Immunol Med Microbiol. 1999; 26: 256 – 65.

Geerlings S. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31S: 54 – 7, 81.

Hamdy O, Srinivasan VAR and Snow KJ. Overview Hypoglycemia. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/122122-overview> for further details.

Hussein Z, Hui FS, Adam NL, Chin LS, Noor NM, Mohamad M, et al. Practical guide to insulin therapy in type 2 diabetes. Malaysia. January 2011.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8th ed. 2017 available from : <http://www.diabetesatlas.org>

Jeon C and Murray M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine.* 2008; e152.

Jr FW. The diabetic foot. *Orthopedics.* 1987; 10: 163 – 72.

Johnson K. Peripheral Artery Disease of the Legs See <http://www.webmd.com/heart-disease/peripheral-artery-disease-of-the-legs> for further details.

Lee LT. Glycemic control in the diabetic patients after stroke. *Crit Care Nurs Clin N Am.* 2009; 21: 507 – 15.

Lipska KJ, Bailey CJ and Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1431 – 7.

Lipsky B, Berendt A and Cornia P. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 132 – 73.

Little RR and Roberts WL. A Review of Variant Hemoglobins Interfering with Hemoglobin A1c Measurement. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2009; 3: 446 – 51.

Ludwig E. Urinary tract infections in diabetes mellitus. *Orv Hetil.* 2008; 149: 597 – 600.

Kalra S, Kalra B, Agrawal N and Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr.* 2011; 3: 2.

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.

Muller L, Gorter K, Hak E, Goudzwaard W, Schellevis F and Hoepelman A. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis. 2005; 41: 281 – 8.

Organization, W. H. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. 2011.

Ovalle, F. Thiazolidinediones: A Review of Their Benefits and Risks See <http://www.medscape.com/viewarticle/444913> for further details.

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.

Peleg A, Weerarathna T, McCarthy J and Davis T. Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev. 2007; 23: 3–13.

Petit J, Bour J, Galland-Jos C, Minello A, Verges B and Guiguet M. Risk factors for diabetes mellitus and insulin resistance in chronic hepatitis C. J Hepatology. 2001; 35: 279 – 83.

Ralph A. DeFronzo. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes. 2009; 58: 773-79.

Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.

Richard B, Christian B, Martin C, Saidi E, Susan FH, Christie Y, et al. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. 2011.

Schuetz P, Castro P, and Shapiro NI. Diabates and sepsis: Preclinical findings and clinical relevance. Diabetes Care 2011; 34(3): 771-778.

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

Soewondo, P. Current Practice in the Management of Type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). J Indonesia Med Assoc. 2011; 61

UC Davis Health System, Description Critical limb ischemia (CLI) See www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/cli.html for further details.

UC Davis Health, S. y. s. t. e. m. Symptoms Critical limb ischemia (CLI) See www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/cli.html for further details.

Velloso LA, Eizirik DL, and Chop M, type 2 diabetes mellitus-an autoimmunoe disease? *Nature Reviews Endocrinology*. 2013; 9(12): 750 – 55.

Widyahening IS, van der Graaf Y, Soewondo P, Glasziou P, van der Heijden GJ. Awareness, agreement, adoption and adherence to type 2 diabetes mellitus guidelines: a survey of Indonesian primary care physicians. Avalaible at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755412> for further details.