

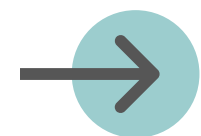


FARMAKOTERAPI 1

Diabetes Melitus

apt. Gumilar Pratama, M.Farm.

Start Slide





OUTLINE

1. Pengertian
2. Etiologi
3. Patofisiologi
4. Farmakologi
5. Pemilihan obat
6. Posologi obat

**Tujuan = Ketepatan dalam
menjelaskan
farmakoterapi dalam
pemilihan obat Diabetes
Melitus**



Diabetes Mellitus

Diabetes Melitus merupakan kelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh **kenaikan kadar glukosa dalam darah** atau hiperglikemia (Brunner & Suddarth, 2001).

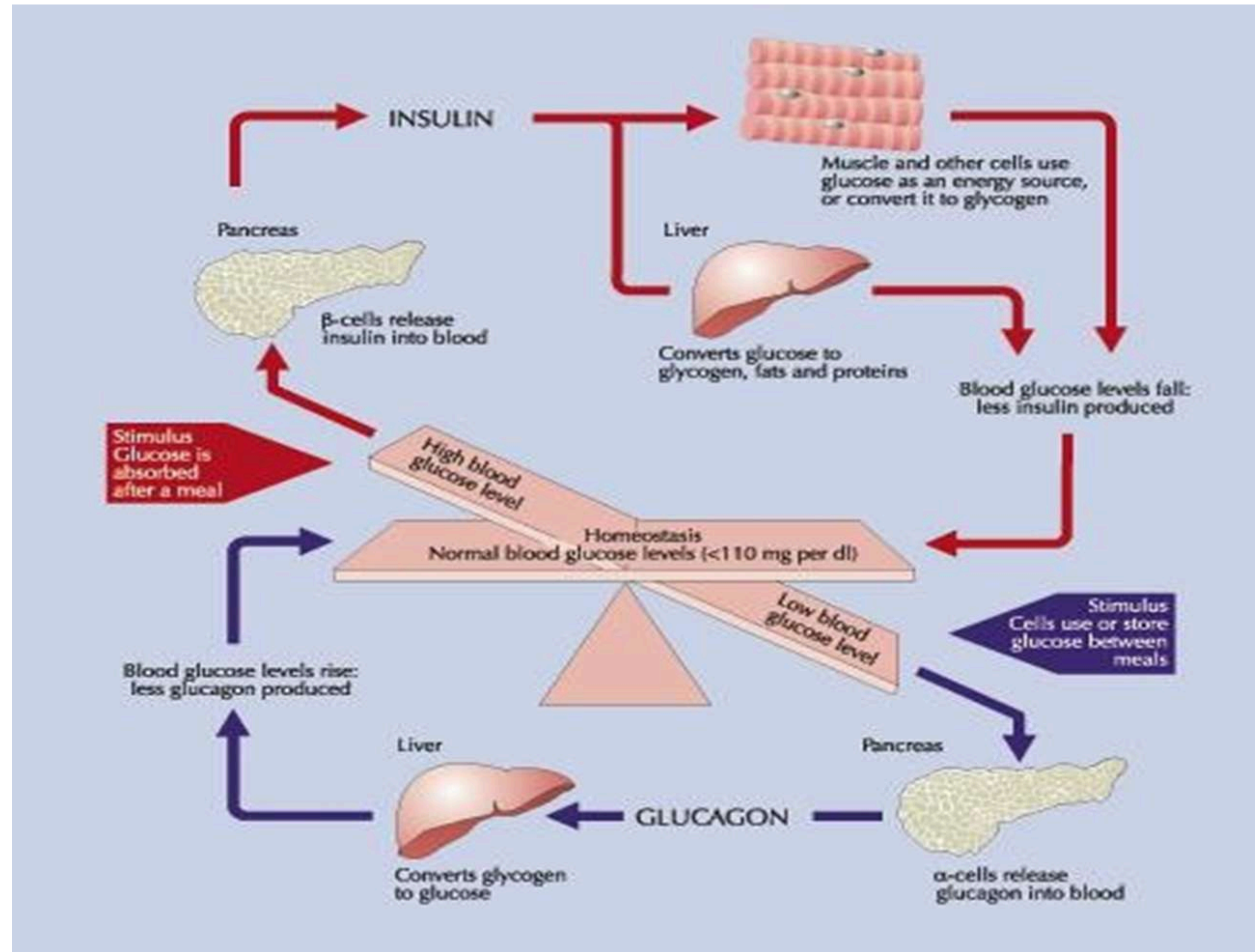
Diabetes Melitus adalah **gangguan metabolisme** yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa **hilangnya toleransi karbohidrat** (Price, Slyvia Anderson, 1995).

Diabetes Melitus adalah suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya **peningkatan kadar gula atau glukosa darah** akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif (Soegondo, 2002).



STIKes Prima Indonesia

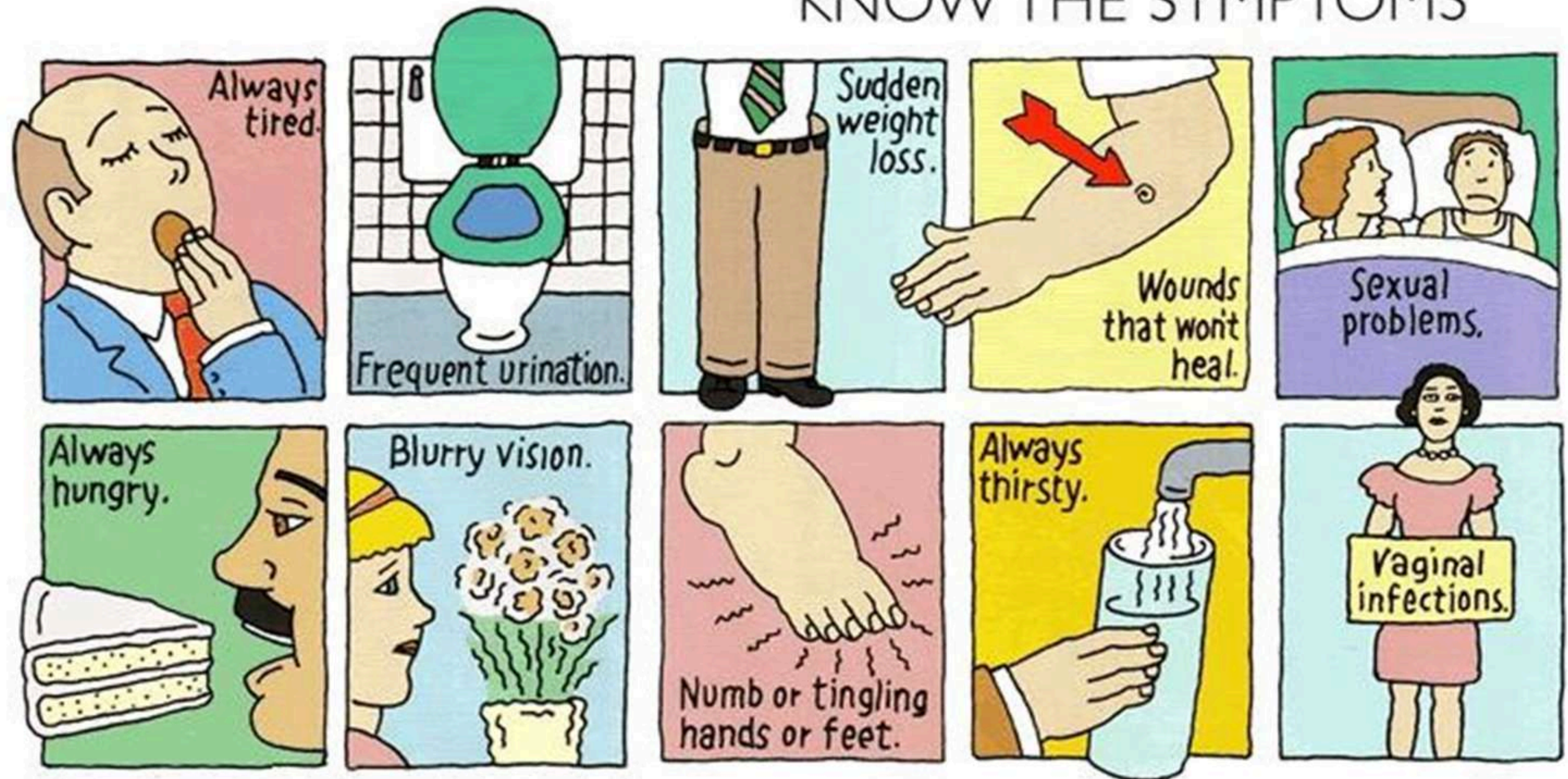
Pengaturan Glukosa





Gejala Diabetes Mellitus

DIABETES KNOW THE SYMPTOMS



Diagnosa Diabetes Mellitus

TABLE 77-3 Criteria for the Diagnosis of Diabetes Mellitus^a

Symptoms of diabetes plus casual^b plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

or

Fasting^c plasma glucose ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)

or

2-hour postload glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT^d

OGTT, oral glucose tolerance test.

^aIn the absence of unequivocal hyperglycemia, these criteria should be confirmed by repeat testing on a different day. The third measure is not recommended for routine clinical use.

^bCasual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of diabetes include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss.

^cFasting is defined as no caloric intake for at least 8 hours.

^dThe test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

Klasifikasi Diabetes Mellitus

TABLE 77-4 Categorization of Glucose Status

Fasting plasma glucose (FPG)

Normal

- FPG <100 mg/dL (5.6 mmol/L)

Impaired fasting glucose (IFG)

- 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)

Diabetes mellitus^a

- FPG ≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)

2-Hour postload plasma glucose (oral glucose tolerance test)

Normal

- Postload glucose <140 mg/dL (7.8 mmol/L)

Impaired glucose tolerance (IGT)

- 2-hour postload glucose 140–199 mg/dL (7.8–11.1 mmol/L)

Diabetes mellitus^a

- 2-hour postload glucose ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)

^aProvisional diagnosis of diabetes (diagnosis to be confirmed; see Table 77-3).

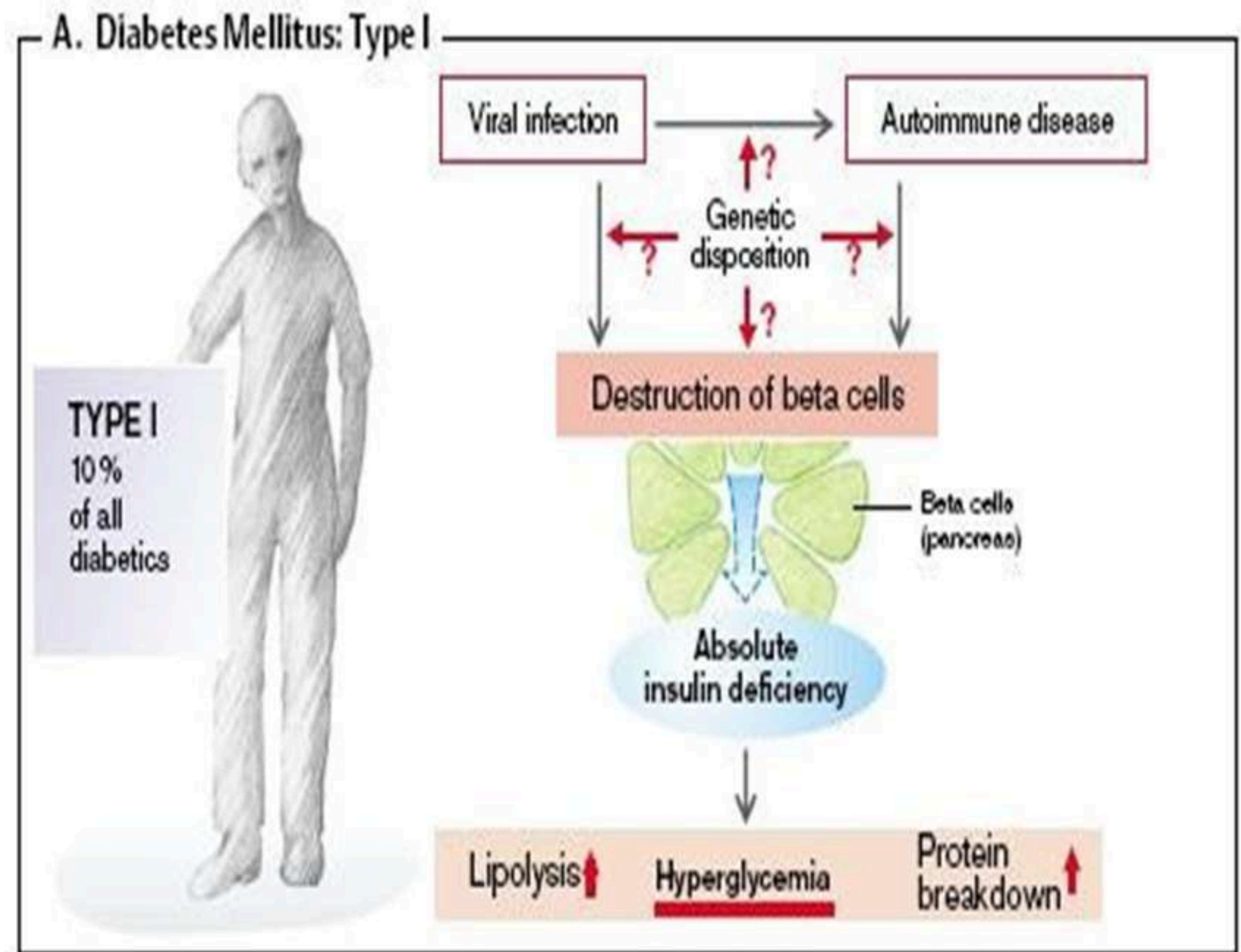
Insulin dependent DM (IDDM)

→ DM tipe 1

Terjadi **kekurangan insulin absolut**

Merupakan bentuk insulin yang parah yang dikarakterisasi dengan kekurangan insulin absolut karena kerusakan atau degenerasi sel beta dalam pankreas.

Cedera sel beta dipicu oleh faktor heterogen, termasuk genetik dan agen lingkungan yang mungkin berupa virus atau kimia.



Genetika penentu penting karena terkait peningkatan atau penurunan frekuensi antigen leukosit manusia tertentu (HLAs) pada kromosom 6.

IDDM biasanya ditandai secara klinis oleh onset mendadak dan rawan **ketosis**.

Tipe 1 diabetes melitus dapat terjadi pada usia berapapun tetapi paling sering terjadi pada remaja, sehingga sebelumnya disebut diabetes anak-anak.

Non insulin dependent DM (NIDDM) → DM tipe 2

Kekurangan insulin relatif

Bentuk diabetes ringan yang dikarakterisasi dengan kekurangan insulin relatif yang disebabkan oleh **resistensi insulin**.

DM tipe 2 juga dapat dikarenakan insulin yang dikeluarkan sel beta pankreas tidak mencukupi untuk proses perubahan glukosa menjadi glikogen.

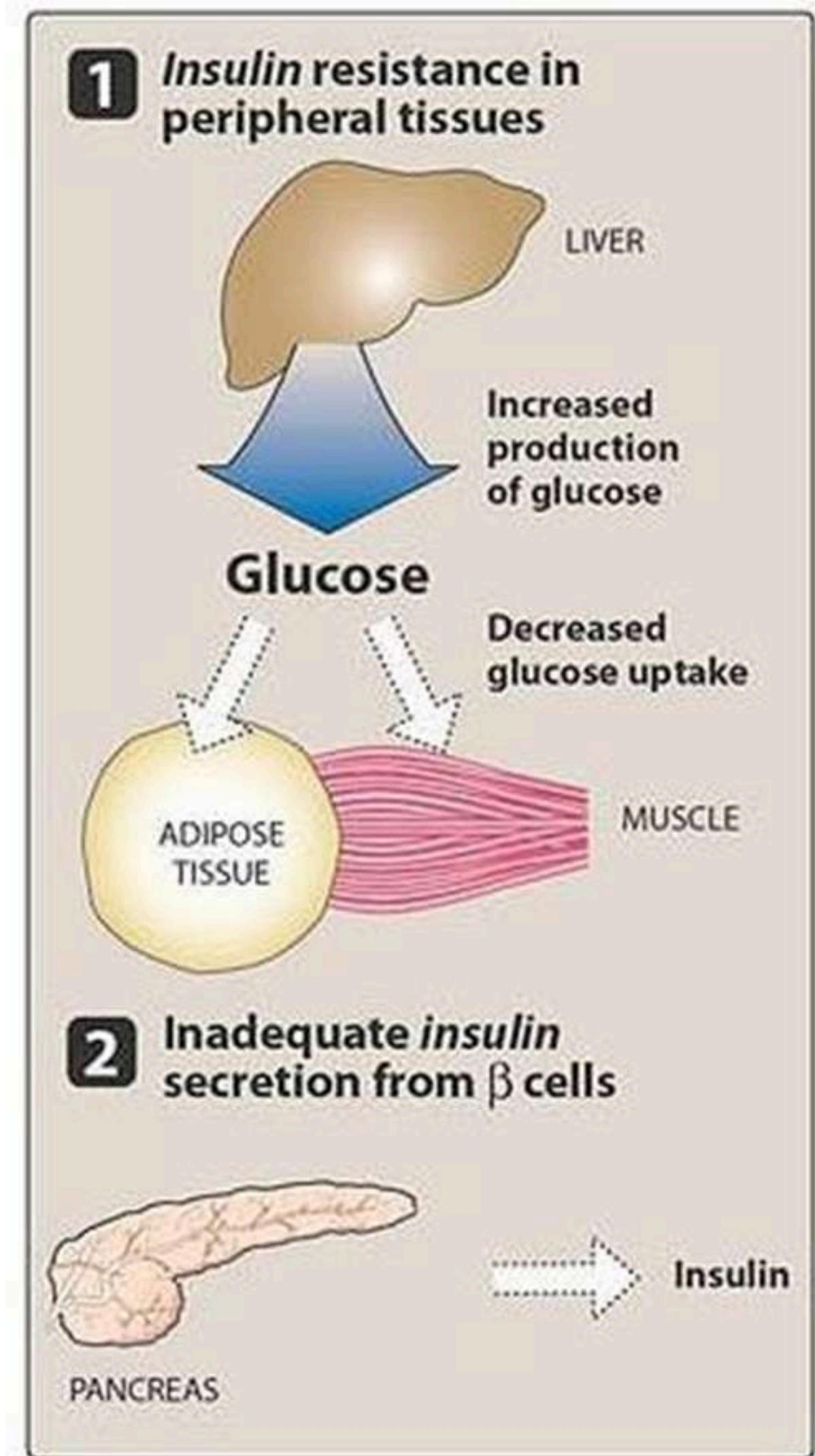
NIDDM memiliki dasar genetik kuat daripada IDDM

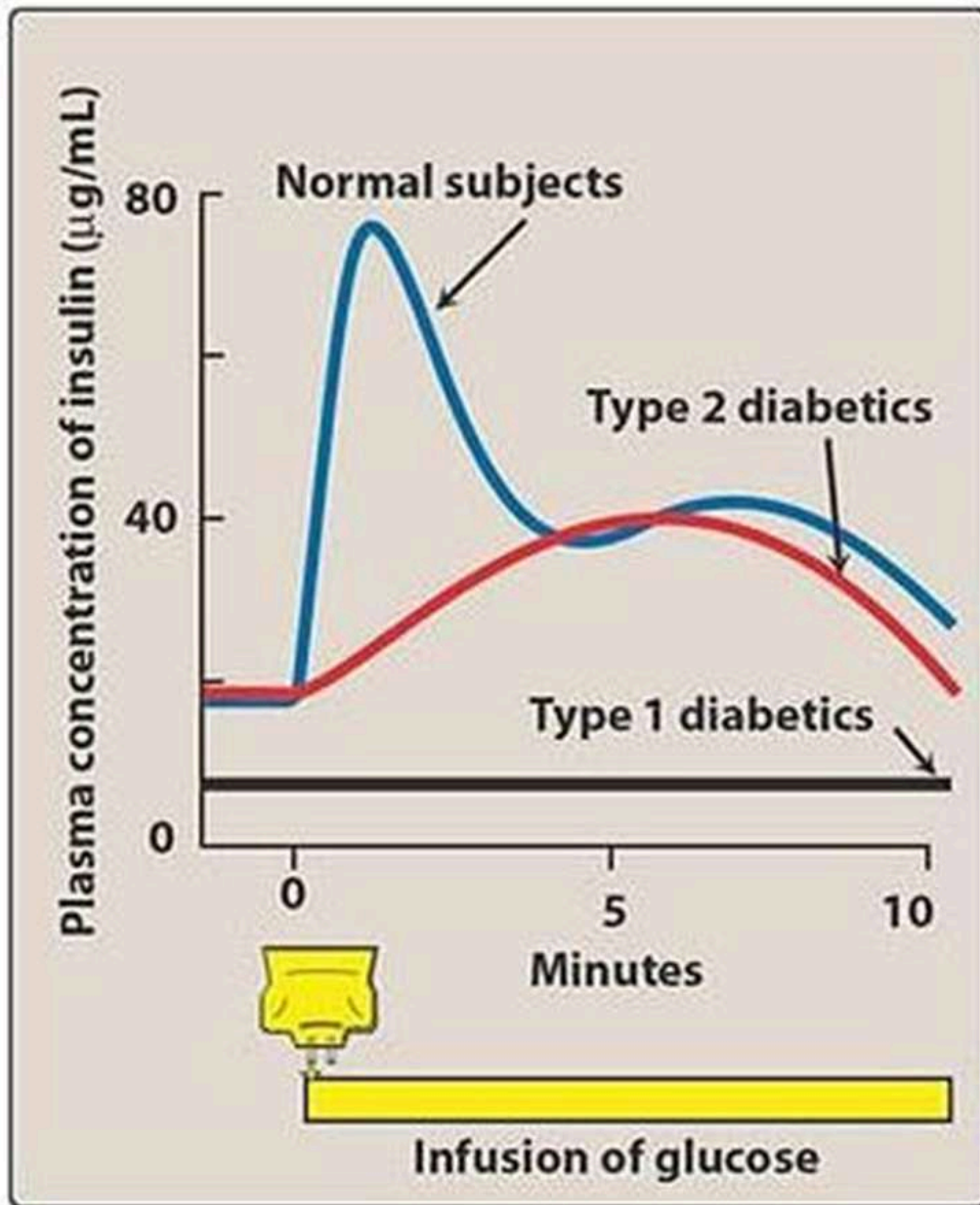
Faktor lingkungan seperti asupan kalori berlebihan yang menyebabkan peningkatan bobot badan dan obesitas.

Pasien dengan tipe 2 DM tidak cenderung ketosis.

Pasien dengan NIDDM biasanya gemuk, dan kehilangan berat badan bisa memperbaiki toleransi glukosa.

Terjadi pada orang dewasa setelah umr 40 tahun dan berjalan lambat.





Pelepasan insulin yang terjadi sebagai respon pemberian glukosa IV pada subjek normal dan penderita diabetes

Pada orang normal, insulin dilepaskan <5menit setelah glukosa masuk ke dalam darah

Pada penderita DM tipe 1, insulin tidak dikeluarkan oleh sel beta pankreas

Pada penderita tipe 2, respon insulin lebih lambat.

Klasifikasi Diabetes Mellitus

TABLE 77-6 Clinical Presentation of Diabetes Mellitus ^a			
Characteristic	Type 1 DM	Type 2 DM	
Age	<30 years ^b	>30 years ^b	
Onset	Abrupt	Gradual	
Body habitus	Lean	Obese or history of obesity	
Insulin resistance	Absent	Present	
Autoantibodies	Often present	Rarely present	
Symptoms	Symptomatic ^c	Often asymptomatic	
Ketones at diagnosis	Present	Absent ^d	
Need for insulin therapy	Immediate	Years after diagnosis	
Acute complications	Diabetic ketoacidosis	Hyperosmolar hyperglycemic state	
Microvascular complications at diagnosis	No	Common	
Macrovascular complications at or before diagnosis	Rare	Common	

DM, diabetes mellitus.

^aClinical presentation can vary widely.

^bAge of onset for type 1 DM is generally <20 years of age but can present at any age. The prevalence of type 2 DM in children, adolescents, and young adults is increasing. This is especially true in ethnic and minority children.

^cType 1 can present acutely with symptoms of polyuria, nocturia, polydipsia, polyphagia, and weight loss.

^dType 2 children and adolescents are more likely to present with ketones but after the acute phase can be treated with oral agents. Prolonged fasting can also produce ketones in individuals.

Komplikasi

Diabetes Mellitus

- **Retinopati**
 - Gangguan penglihatan, hingga dapat menyebabkan kebutaan
- **Neuropati**
 - Adanya rasa nyeri, parestesis, bebal
 - Terutama di kaki
- **Nefropati**
- **Tukak kaki**
- **Gangguan Kardiovaskular**
 - PJK
 - Hipertensi
 - Hiperkolesterol

- Normoglikemia

Tujuan Terapi

Table 6.2—Summary of glycemic recommendations for many nonpregnant adults with diabetes

A1C	<7.0% (53 mmol/mol)*
Preprandial capillary plasma glucose	80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L)
Peak postprandial capillary plasma glucose†	<180 mg/dL* (10.0 mmol/L)

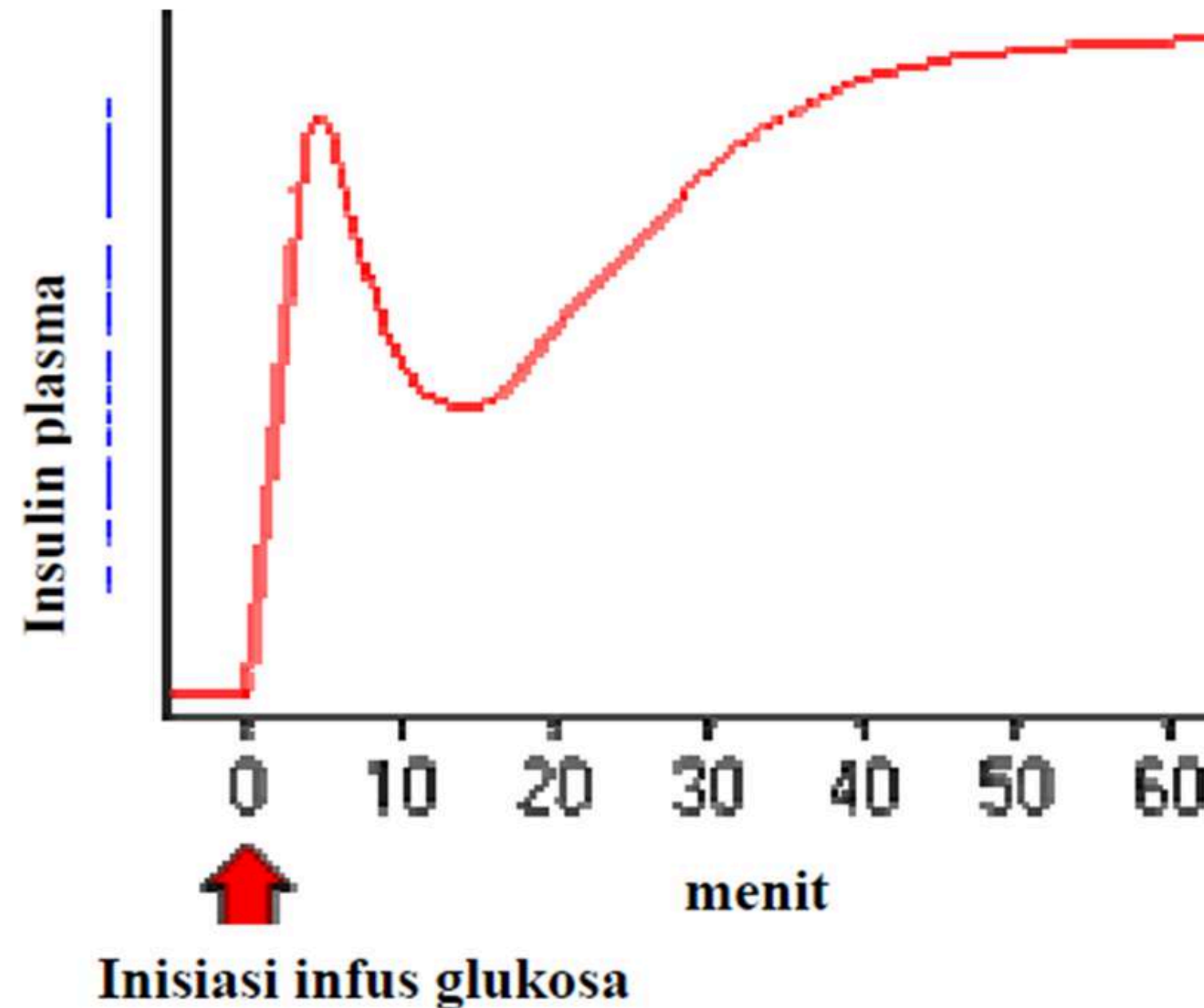
*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations. †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

- Menurunkan onset dan progress dari komplikasi retinopati, neuropati, dan nefropati
- Terapi intestif untuk mencegah faktor resiko gangguan kardiovaskular
- Meningkatkan kualitas dan kuantitas hidup pasien

TERAPI DM TIPE 1

Terapi DM tipe 1 menggunakan **terapi insulin**.

Yang harus diperhatikan saat penggunaan terapi insulin adalah basal insulin setelah puasa dan pengeluaran basal insulin setelah makan



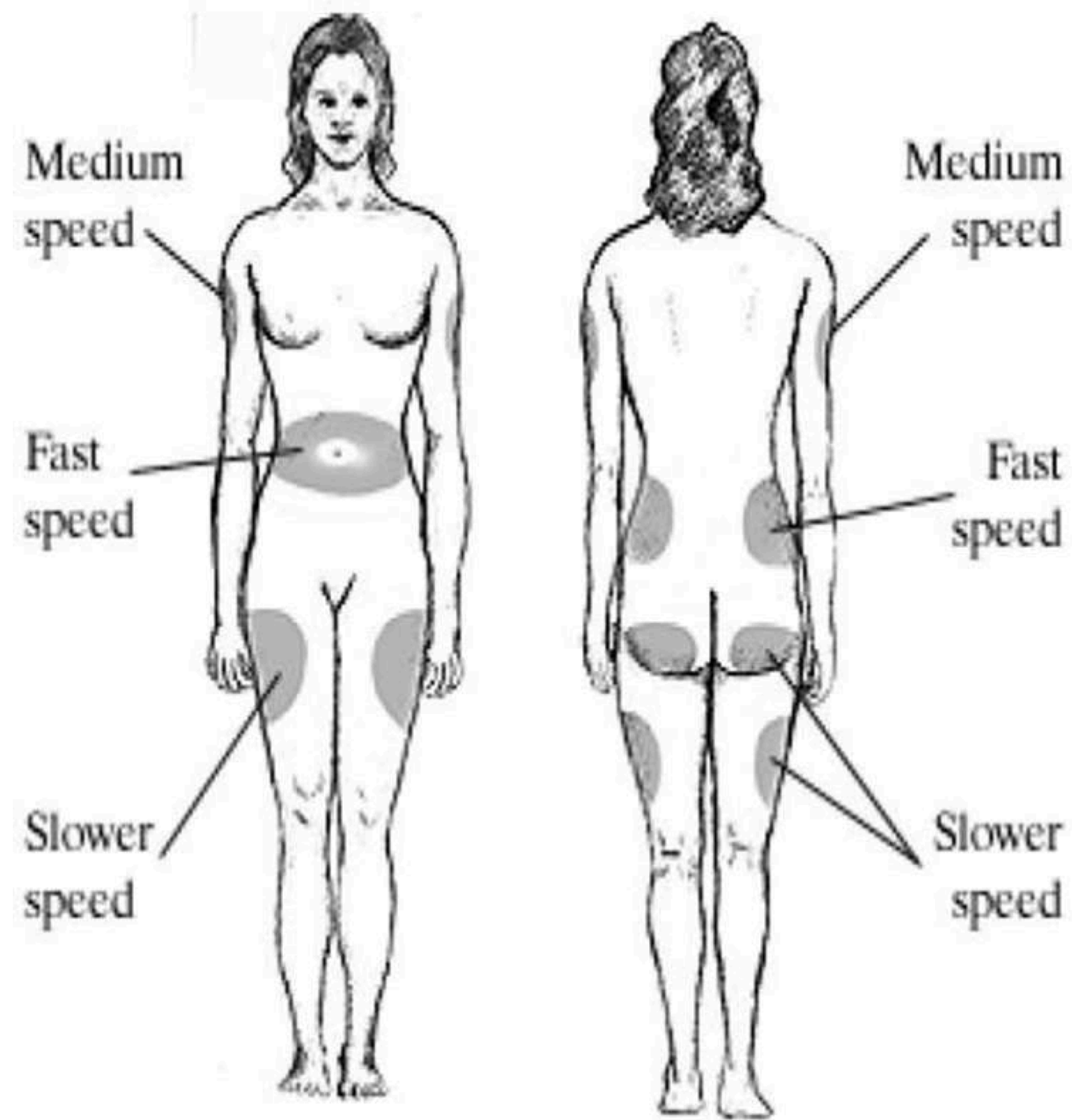
Gambar 3. Kurva peningkatan kadar insulin darah berlangsung secara bifasik.

Terapi Farmakologi

- Insulin

Terapi insulin juga dibutuhkan pada kondisi *Gestational DM* (wanita hamil)

Selain itu digunakan pada penderita DM Tipe 2 yang sudah tidak bisa diobati dengan obat hipoglikemik oral, yang ditunjukkan dengan nilai HbA1C tinggi



Gambar 4. Lokasi penyuntikan insulin yang disarankan

Terapi Farmakologi - Insulin

Dosis insulin bersifat individual

Kebutuhan normal per hari : 0.5 to 0.6 units/kg → 50% adalah basal insulin dan 50% saat setelah makan

Kebutuhan insulin saat sakit akut atau kondisi ketosis akan lebih tinggi daripada normal

Insulin disimpan di lemari es pada suhu 2,2° - 7,7°C

Data ED yang tertulis di label hanya jika insulin belum dibuka, setelah dibuka insulin akan expire tergantung dari jenis insulin

BUD insulin yang sudah dibuka dan disimpan pada suhu kamar = 28 hari

Terapi Farmakologi – Insulin

TABLE 77-10 Pharmacokinetics of Various Insulins Administered Subcutaneously or Inhaled

Type of Insulin	Onset (Hours)	Peak (Hours)	Duration (Hours)	Maximum Duration (Hours)	Appearance
Rapid-acting					
Aspart	15–30 min	1–2	3–5	5–6	Clear
Lispro	15–30 min	1–2	3–4	4–6	Clear
Glulisine	15–30 min	1–2	3–4	5–6	Clear
Inhaled human insulin	15–30 min	1–2	6	8	Powder
Short-acting					
Regular	0.5–1.0	2–3	3–6	6–8	Clear
Intermediate-acting^a					
NPH	2–4	4–6	8–12	14–18	Cloudy
Long-acting					
Detemir	2 hours	6–9	14–24 ^b	24	Clear
Glargine	4–5	–	22–24	24	Clear

NPH, neutral protamine Hagedorn.

^aLente and ultralente insulin has been discontinued.

^bSee text for further discussion.

Adapted from the Texas Diabetes Council.



TERAPI DM TIPE 2

Terapi pada DM tipe 2 meliputi pengobatan menggunakan obat hipoglikemik oral dan atau insulin.

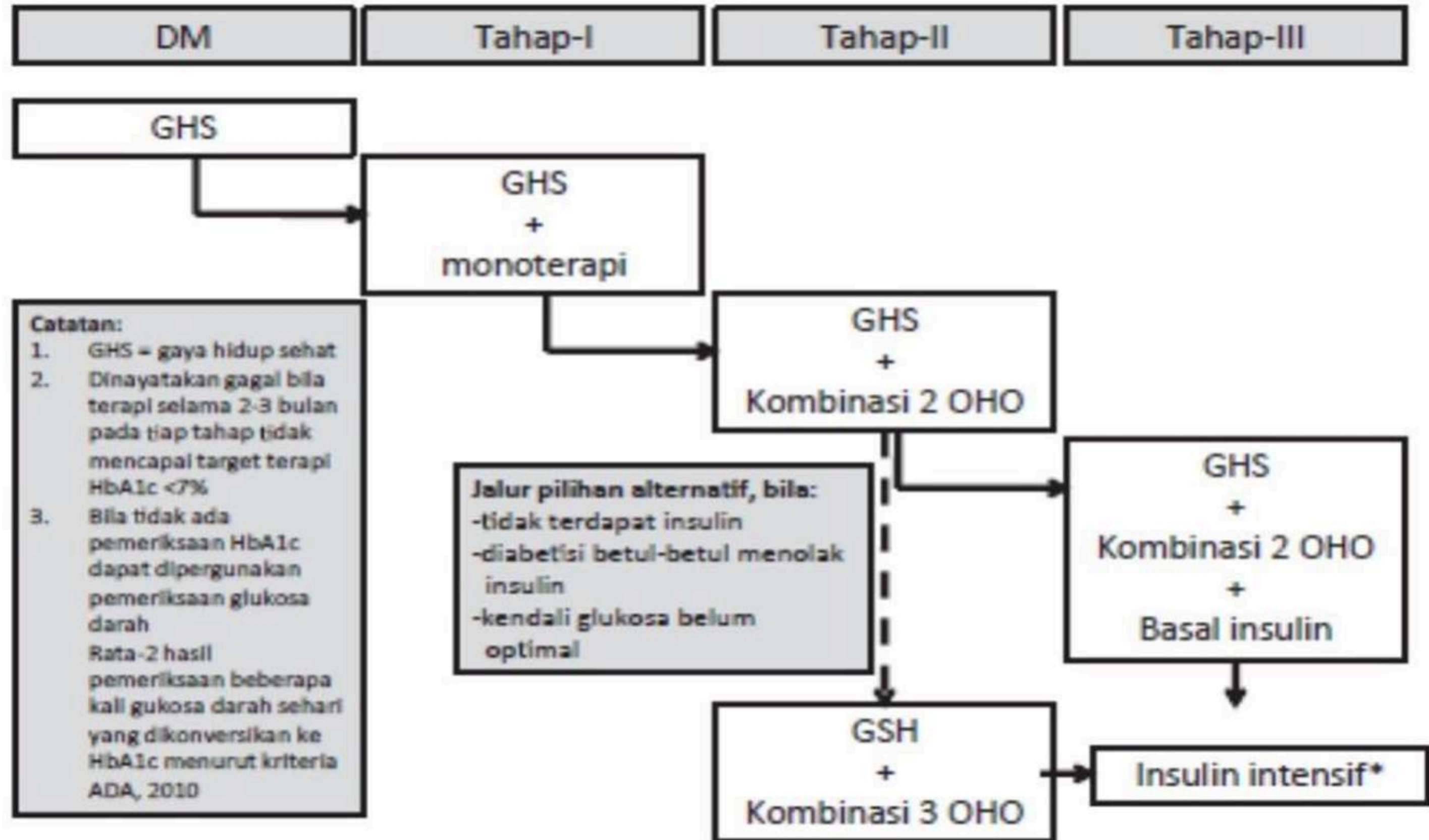
Terapi DM tipe 2 bertujuan untuk mengurangi resiko kardiovaskular

Pencegahan DM tipe 2 dilakukan dengan terapi non farmakologi:

- Perubahan gaya hidup
- Diet/Pengaturan makanan
- Olahraga 30 menit lima kali seminggu
- Menurunkan bobot badan

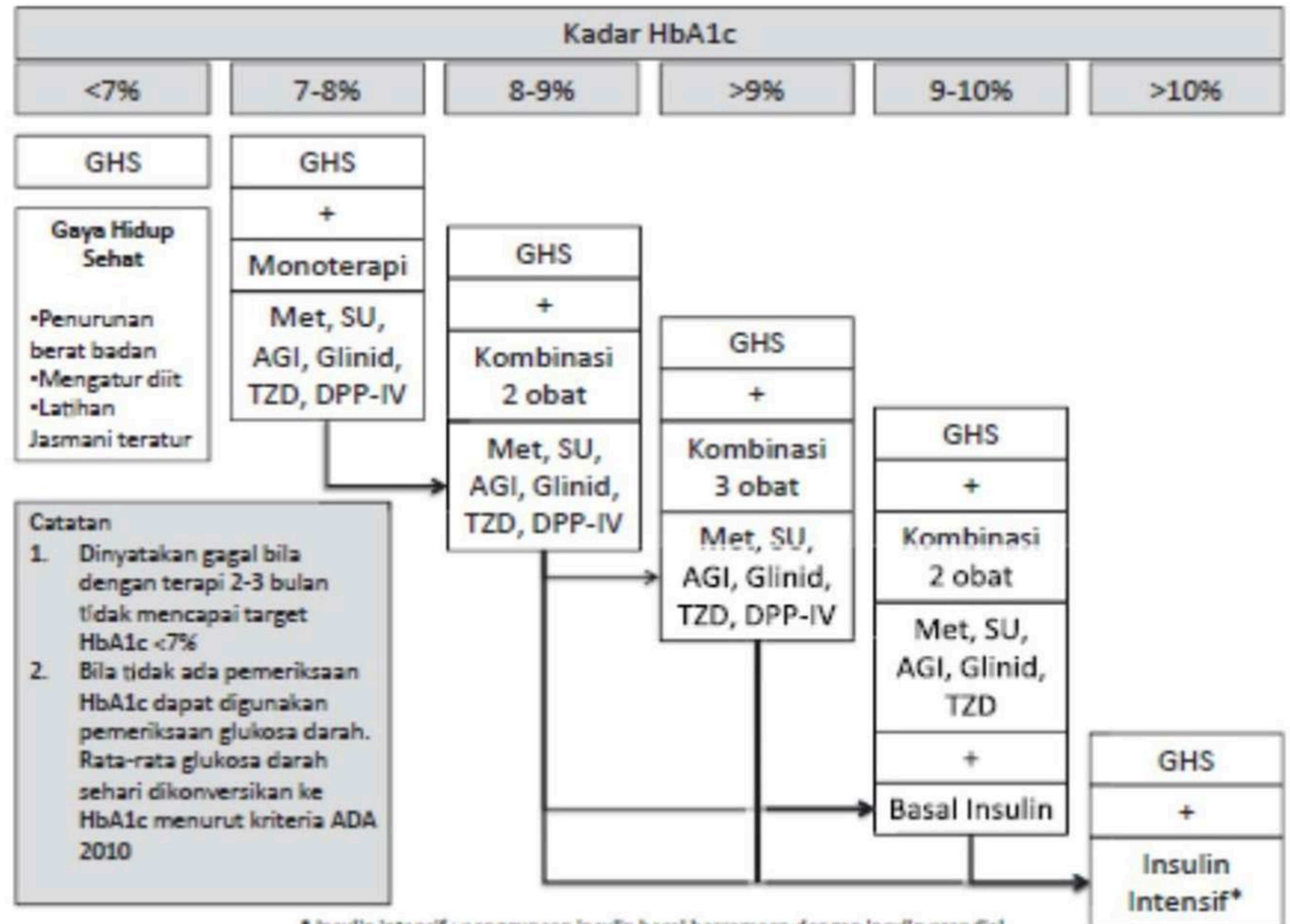
TERAPI DM TIPE 2

Algoritme Pengelolaan DM tipe-2 Tanpa Dekompensasi

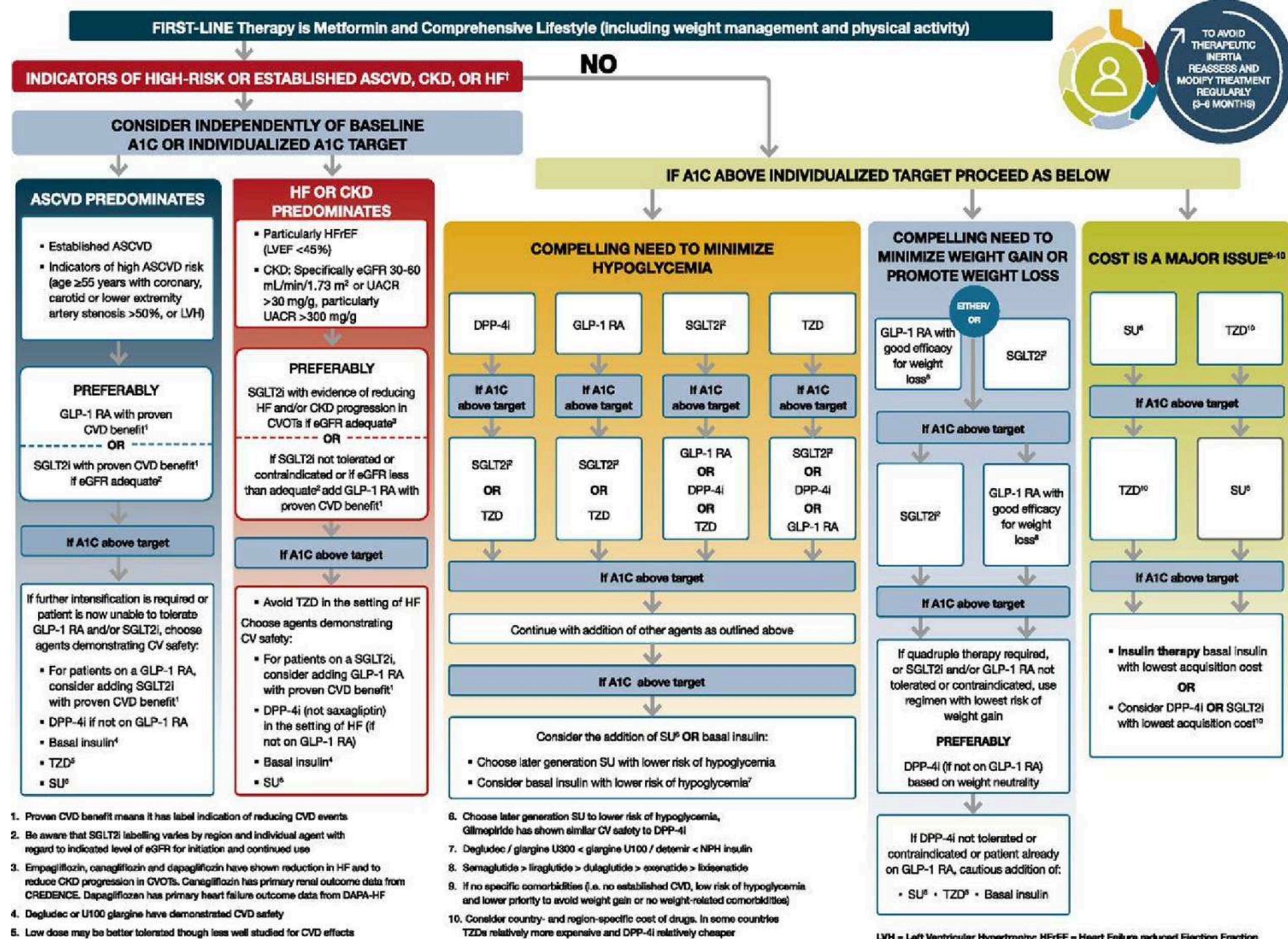


* Insulin intensif : penggunaan insulin basal bersamaan dengan insulin prandial

TERAPI DM TIPE 2

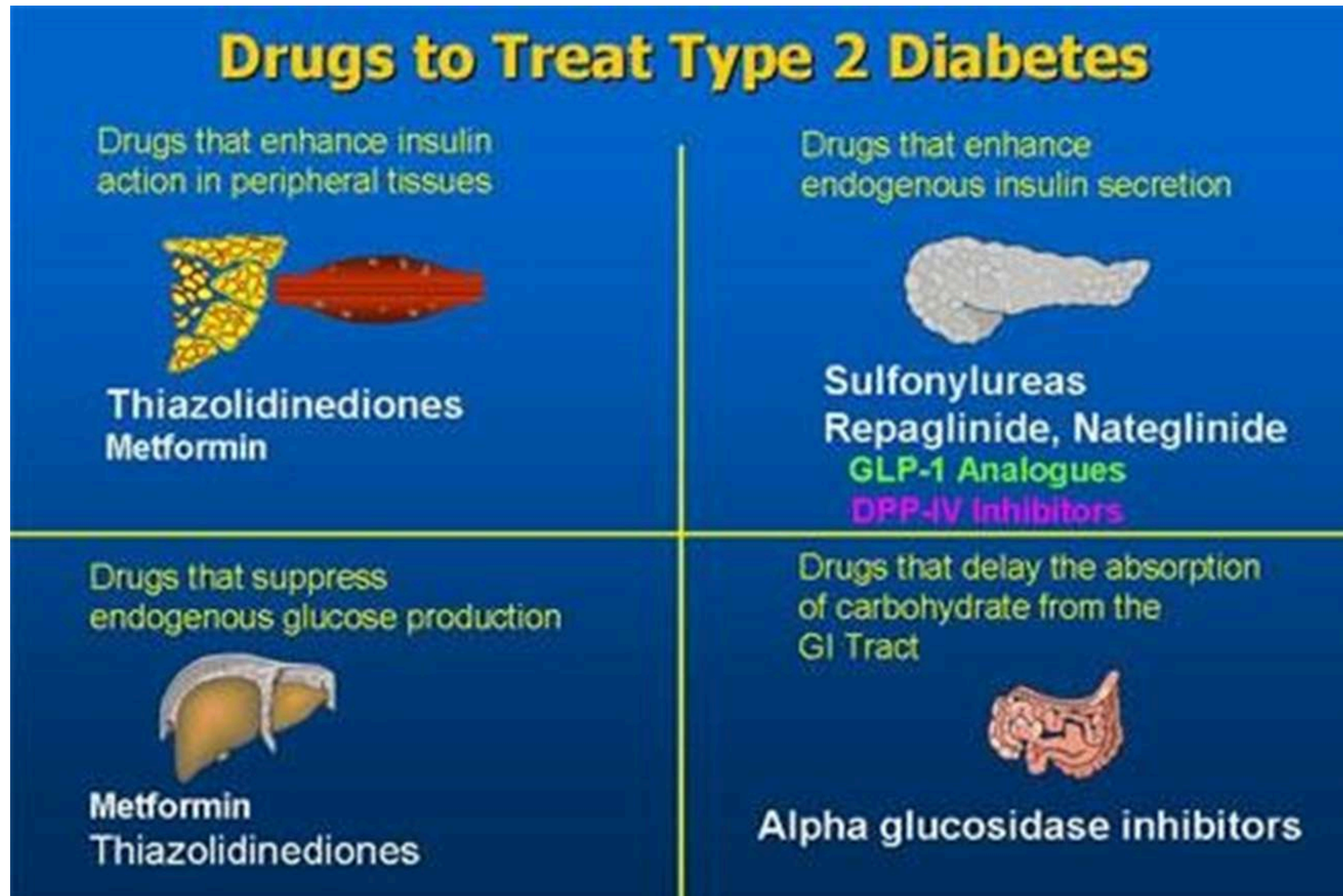


TERAPI DM TIPE 2





OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL



Obat Hipoglikemia Oral

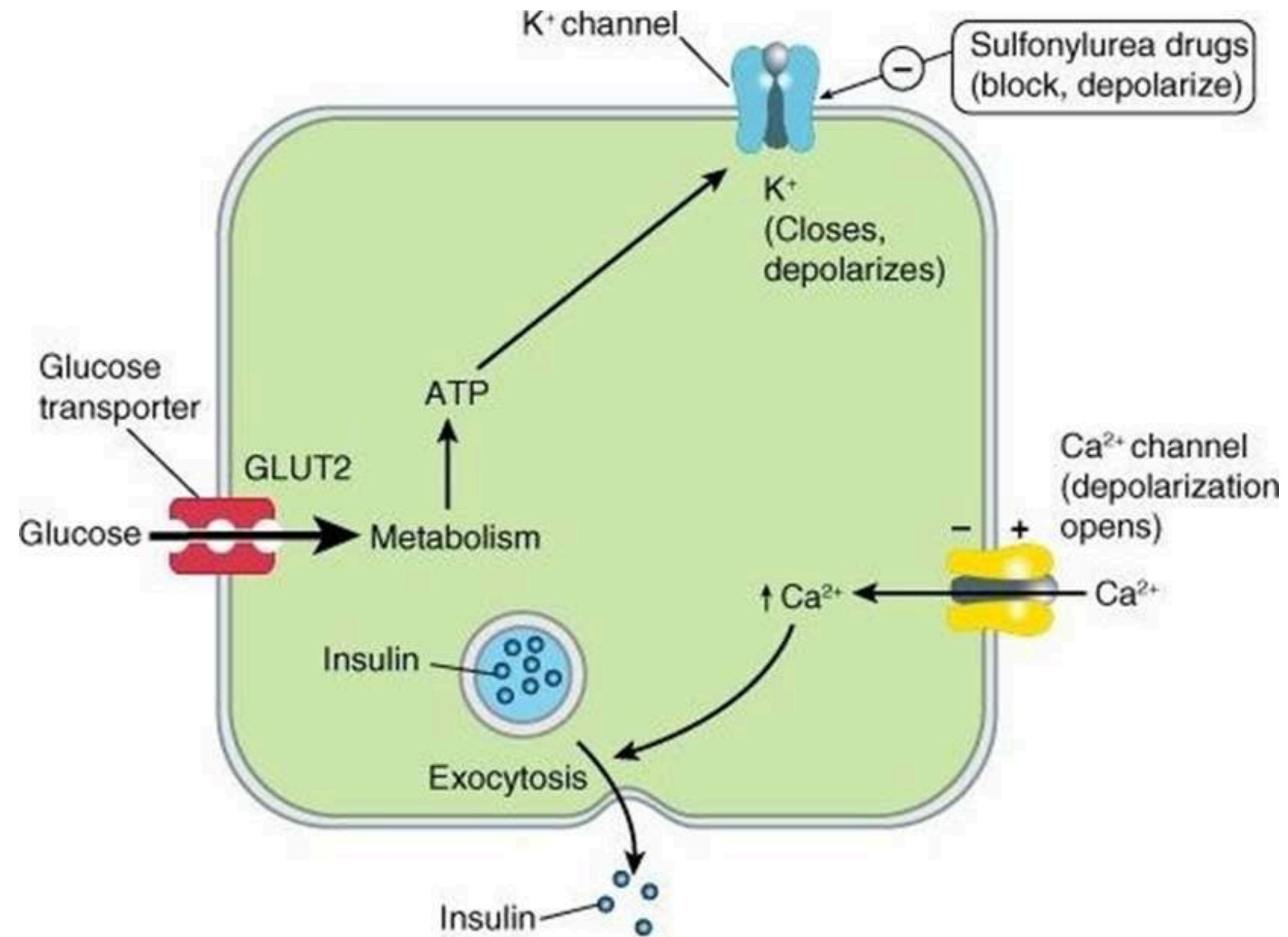
Tabel 8. Penggolongan obat hipoglikemik oral

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Gliburida/Glibenklamida Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Meglitinida	Repaglinide	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas
Turunan fenilalanin	Nateglinide	Meningkatkan kecepatan sintesis insulin oleh pankreas
Biguanida	Metformin	Bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati. Tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas.
Tiazolidindion	Rosiglitazone Troglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin
Inhibitor α -glukosidase	Acarbose Miglitol	Menghambat kerja enzim-enzim pencernaan yang mencerna karbohidrat, sehingga memperlambat absorpsi glukosa ke dalam darah

Mekanisme kerja

Bekerja **merangsang sekresi insulin** di kelenjar pancreas, oleh sebab itu hanya efektif apabila sel-sel β Langerhans pankreas masih dapat memproduksi, tetapi sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa (atau kondisi hiperglikemia) gagal merangsang sekresi insulin, senyawa-senyawa obat ini masih mampu meningkatkan sekresi insulin

Golongan Sulfonilurea



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



STIKes Prima Indonesia

Golongan Meglitinida dan Turunan Fenilalanin

- cara kerjanya mirip dengan golongan sulfonilurea.
- Kedua golongan senyawa hipoglikemik oral ini bekerja meningkatkan sintesis dan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas.

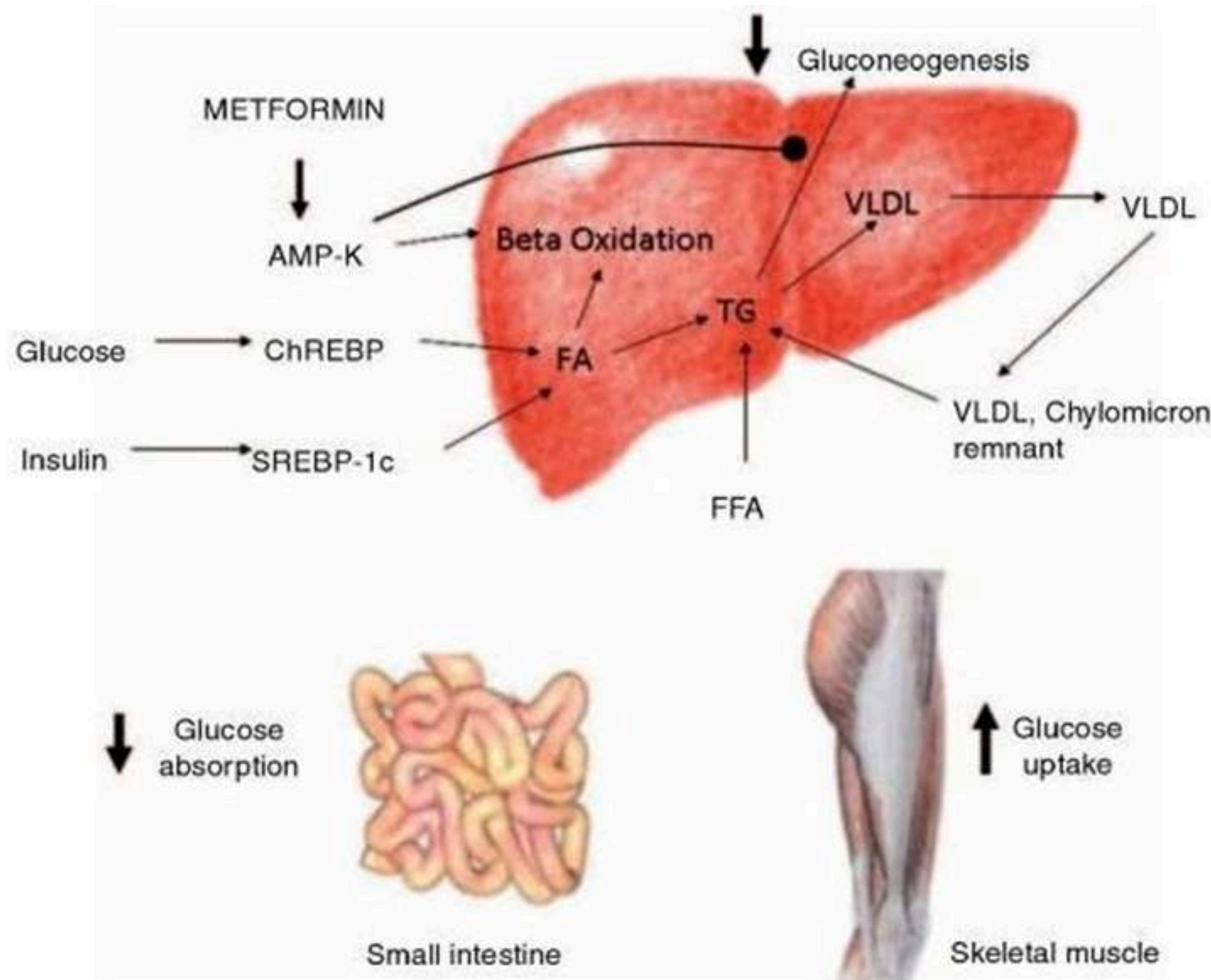
Cara pemakaian : Segera sebelum makan
ES : BB naik, hipoglikemi



STIKes Prima Indonesia

Golongan Biguanida

→ bekerja langsung pada hati (hepar), **menurunkan produksi glukosa hati.**



Efek samping:

- gangguan saluran cerna
- anoreksia dan rasa penuh di lambung sehingga BB turun
- laktat asidosis, berisiko gagal jantung kongestif, hipoksia, gangguan hati

Kontraindikasi

- penderita gagal ginjal (serum kreatinin > 1,4 mg/dL)
- pasien geriatrik yang masa otot sdh berkurang

Cara pemakaian : Bersama / sesudah makan



Golongan Biguanida

- **Metformin (generik)**
- **Glucophage**
Dosis 500-850 mg/tab;
250-3000 mg/hari;
Lama kerja 6-8 jam
frekuensi 3x
- **Gluchophage XR**
Dosis 500 mg/tab;
500-2000 mg/hari;
Lama kerja 24 jam
frekuensi 1x

Cara pemakaian : Bersama / sesudah makan
ES : Dispepsia, Diare

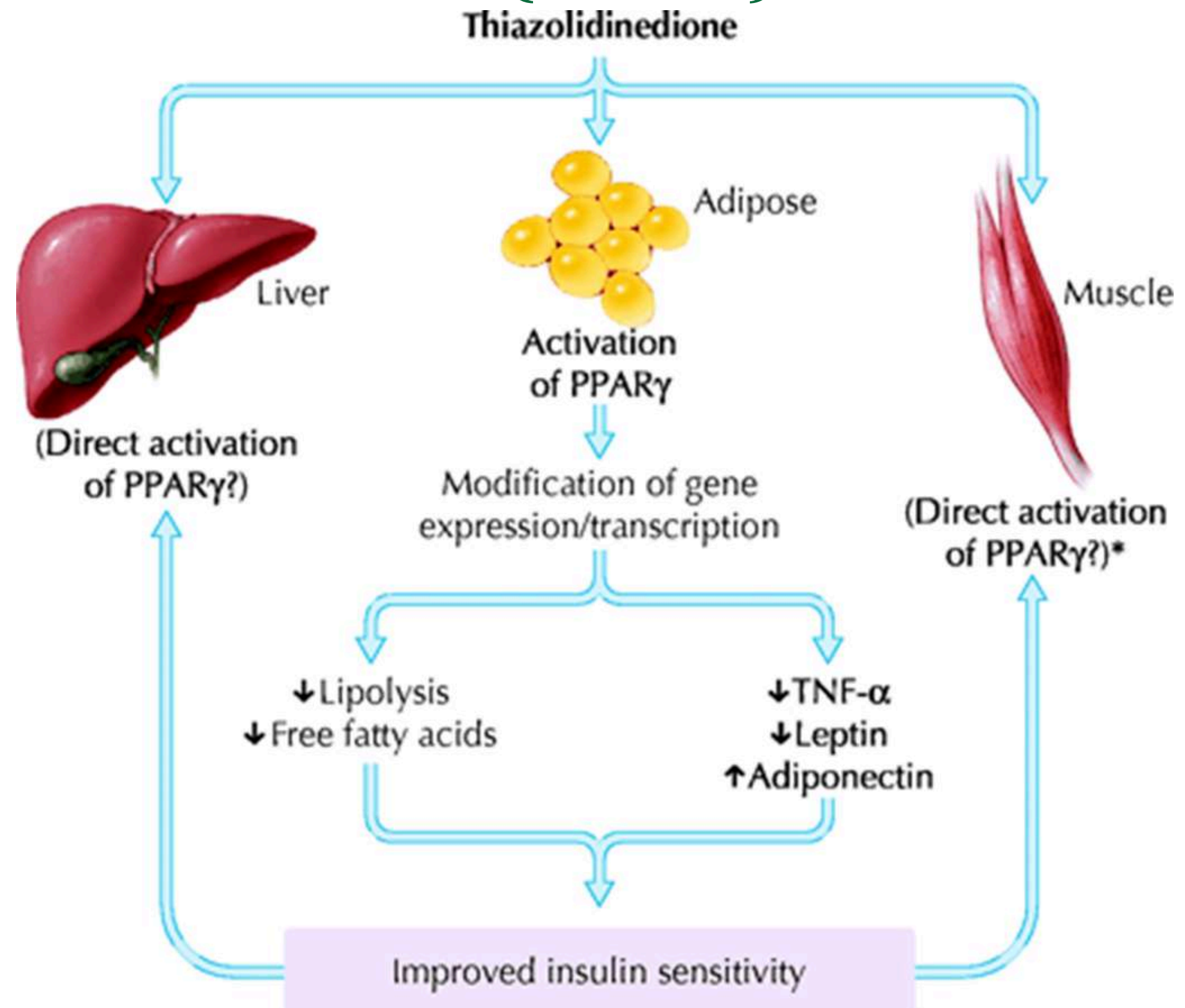


STIKes Prima Indonesia

Bekerja meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin dengan jalan berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin.

Senyawa-senyawa TZD juga menurunkan kecepatan glikoneogenesis.

Golongan Tiazolidindion (TZD)





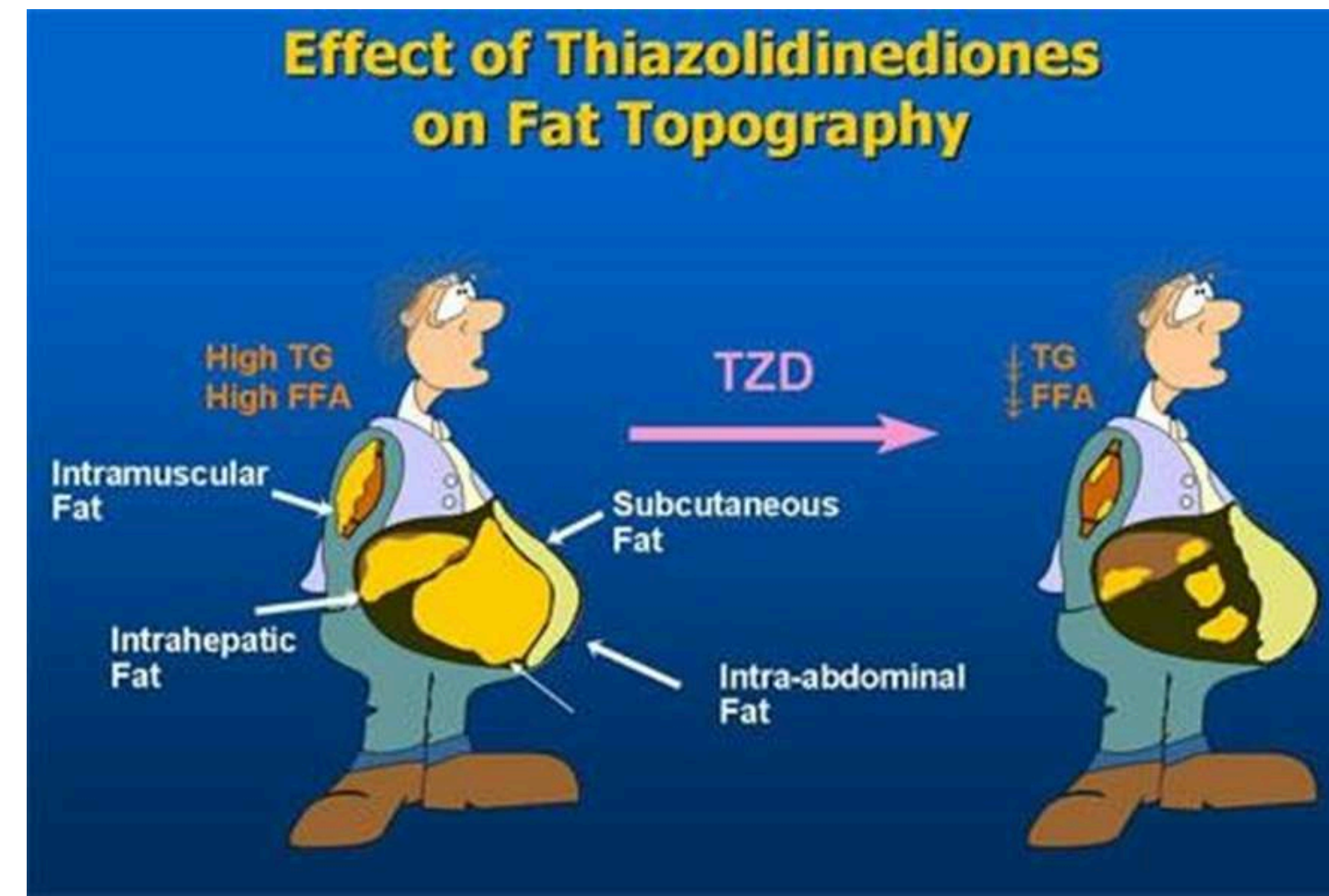
STIKes Prima Indonesia

Golongan Tiazolidindion (TZD)

Cara pemakaian : Tidak tergantung makanan

Efek samping:

- Troglitazon → Hepatotoksik (ALT meningkat)
- Rosiglitazon & pioglitazon → retensi cairan dan edema

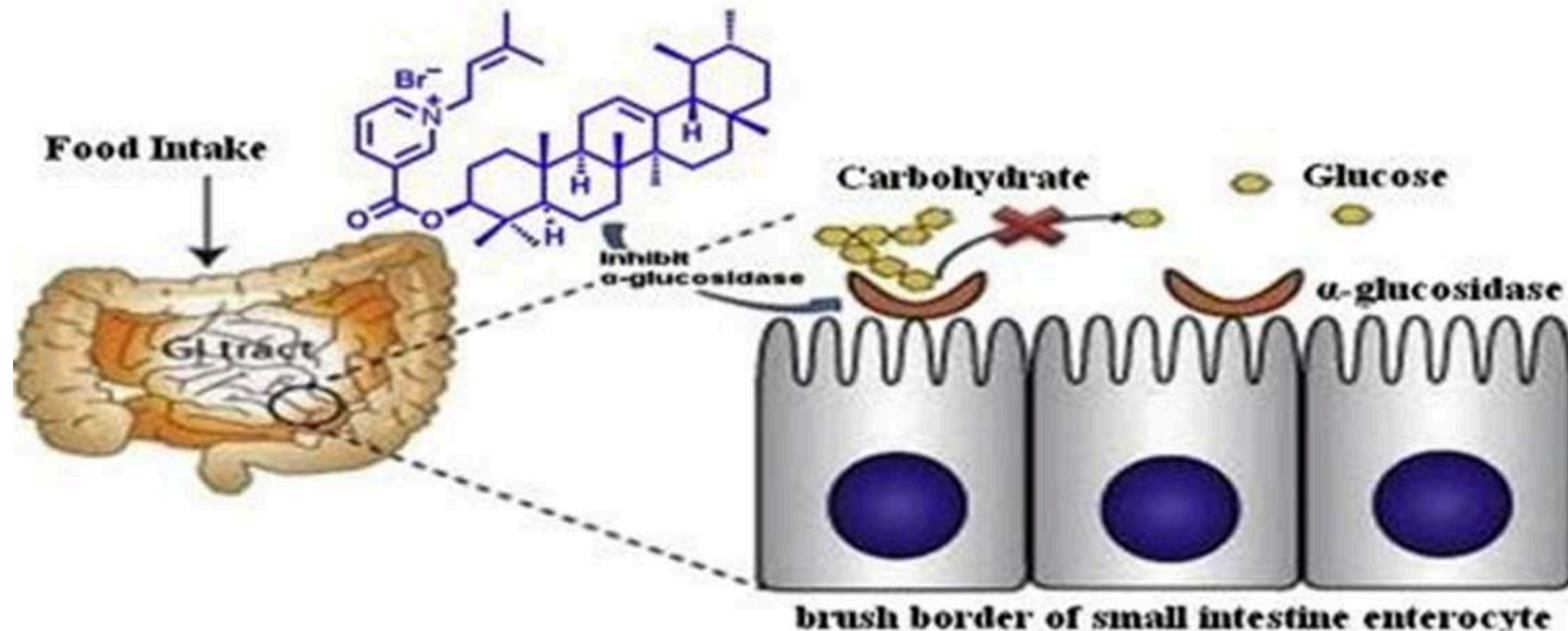




STIKes Prima Indonesia

Golongan Inhibitor α -Glukosidase

- Bekerja menghambat enzim alfa glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus.
- Inhibisi kerja enzim ini dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes.



Acarbose (Glucobay

Dosis 50-100 mg/tab;
100-300 mg/hari;
frekuensi 3x

Cara pemakaian : Bersama suapan pertama
ES : Feses lembek



STIKes Prima Indonesia

Golongan Inhibitor DPP4

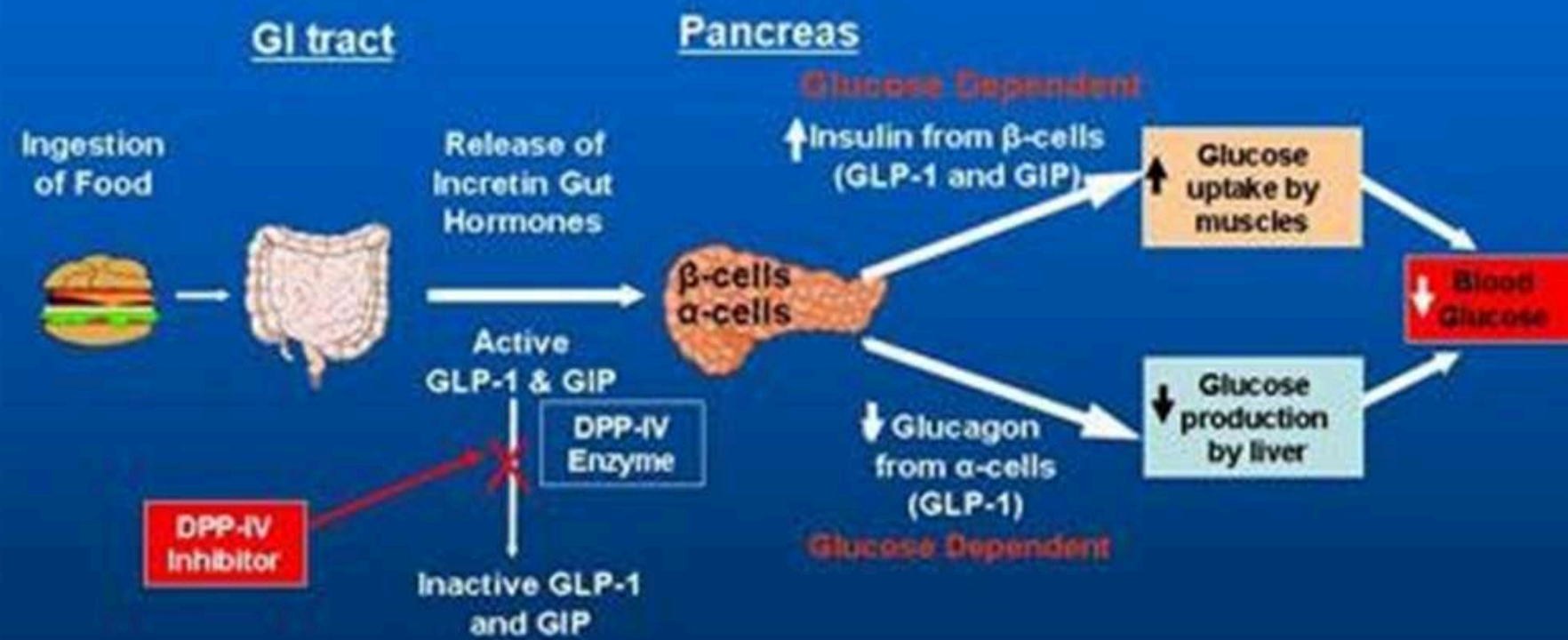
Sitagliptin (Januvia)

Dosis 100 mg/tab;

Vidagliptin (Galvus)

Dosis 50-100 mg/tab;

DPP-IV Inhibitors: Physiologic Action



ES : Sebah, mual



TERAPI FARMAKOLOGI – OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL

Class	Mechanism	Agents	Advantages	Disadvantages
Biguinides	Decrease hepatic gluconeogenesis	Metformin	No hypoglycemia, weight neutral	GI disturbance, lactic acidosis
Sulphonylureas	Stimulate insulin secretion	Glimepiride, gliclazide, glibenclamide, etc	Inexpensive	Hypoglycemia, weight gain
Meglitinides	Stimulate insulin secretion	Repaglinide nateglinide	Short onset of action, low postprandial glucose	Hypoglycemia
α -Glucosidase inhibitors	Decrease glucose absorption	Acarbose, voglibose	Reduce postprandial glucose	GI flatulence
Thiazolidinediones	Improve insulin resistance	Pioglitazone	Lower insulin requirements	Edema, CHF, weight gain, fracture, macula edema
DPP 4 inhibitors	Prolong GLP-1 action	Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine	No hypoglycemia	Less clinical experience



TERAPI FARMAKOLOGI – OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL

	Mechanism	Agents	Advantages	Disadvantages
Insulin	Increase glucose utilization	Human insulins, Insulin analogues	Known safety profile	Injection, hypoglycemia, weight gain
GLP-1 receptor agonists	Stimulate insulin, suppress glucagon, slow gastric emptying	Ezenatide Liraglutide	Reduce weight, no hypoglycemia	Injection, nausea, pancreatitis, renal failure
Amylin agonists	Slow gastric emptying, decrease glucagon	Pramintide	Reduce postprandial glucose, weight loss	Injection, nausea



STIKes Prima Indonesia

Obat yang dapat menyebabkan hiperglikemia

Alkohol (kronis)

Amiodaron

Asparaginase ++

Antipsikotik atipikal

Beta-agonis ++

Kafein

Calcium channel blockers +

Kortikosteroid +++

Siklosporin ++

Diazoxida +++

Estrogen +++

Fentanil

Alfa-Interferon

Laktulosa

Litium +

Diuretika tiazida +++

Niasin and asam nikotinat ++

Kontrasepsi oral ++

Fenotiazin +

Fenitoin ++

Amina simpatomimetik ++

Teofilin

Preparat Tiroid +

Antidepresan trisiklik

Keterangan (diadaptasi dari *Bressler and DeFronzo, 1994*):

+ kemungkinan bermakna secara klinis. Studi/laporan terbatas atau bertentangan.

++ bermakna secara klinis. Sangat penting pada kondisi tertentu.

+++ berpengaruh bermakna secara klinis.



STIKes Prima Indonesia

Obat yang dapat menyebabkan hipoglikemia

Asetaminofen

Alkohol (akut)

Steroid Anabolik

Beta-blockers

Biguanida

Klorokuin

Klofibrat

Disopiramida

Guanetidin

Haloperidol

Insulin

Litium karbonat

Inhibitor Monoamin oksidase

Norfloxacin

Pentamidin

Fenobarbital

Fenotiazin

Prazosin

Propoksifen

Kinin

Salisilat

Sulfonamida

Sulfonilurea

Antidepresant trisiklik



STIKes Prima Indonesia

Interaksi Obat

TABLE 77-11 Medications That Can Affect Glycemic Control^a

Drug	Effect on Glucose	Mechanism/Comment
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Slight reduction	Improves insulin sensitivity
Alcohol	Reduction	Reduces hepatic glucose production
Interferon alfa	Increase	Unclear
Diazoxide	Increase	Decreases insulin secretion, decreases peripheral glucose use
Diuretics	Increase	Can increase insulin resistance
Glucocorticoids	Increase	Impairs insulin action
Nicotinic acid	Increase	Impairs insulin action, increases insulin resistance
Oral contraceptives	Increase	Unclear
Pentamidine	Decrease, then increase	Toxic to β cells; initial release of stored insulin, then depletion
Phenytoin	Increase	Decreases insulin secretion
β -Blockers	Can increase	Decreases insulin secretion
Salicylates	Decrease	Inhibition of I-kappa-B kinase-beta (IKK-beta) (only high doses, e.g., 4–6 g/day)
Sympathomimetics	Slight increase	Increased glycogenolysis and gluconeogenesis
Clozapine and olanzapine	Increase	Decrease insulin sensitivity; weight gain

^aThis list is not inclusive of all medications reported to cause glucose changes.



ANY

QUESTION?

TERIMA KASIH



Phone
081224372861



Email Address
gumilarpratamastikesprimaindo@gmail.com



End Slide

