

ANTIDIABETES

A. PENDAHULUAN

Diabetes melitus gestational adalah keadaan intoleransi karbohidrat dari seorang wanita yang diketahui pertama kali ketika dia sedang hamil. Diabetes gestational terjadi karena kelainan yang dipicu oleh kehamilan, diperkirakan karena terjadinya perubahan pada metabolisme glukosa. Pasien dapat dipisahkan menjadi 2, yaitu mereka yang sudah diketahui sebelumnya menderita diabetes dan mereka yang didiagnosis menderita diabetes saat sedang hamil (gestasional).

Diabetes diklasifikasikan sebagai Tipe 1 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus <IDDM>) dan tipe 2 (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus <NIDDM>). Diabetes tipe 1 adalah kasus genetik yang pada umumnya dimiliki sejak kecil dan memerlukan insulin dalam pengendalian kadar gula darah. Diabetes tipe 2 dipengaruhi oleh keturunan dengan penyebabnya adalah kurangnya penghasil insulin dalam tubuh dan tidak sensitif terhadap hormon insulin. Diabetes tipe 2 adalah kasus yang tidak memerlukan insulin dalam pengendalian kadar gula darah. Insulin sendiri adalah hormon yang membawa glukosa dari darah masuk ke dalam sel-sel tubuh. Insulin hanya diproduksi oleh sel-sel beta pada pulau-pulau Langerhans pankreas. Tanpa insulin, nutrisi tetap berada dalam plasma dan meningkat. Sebagian nutrisi akhirnya akan hilang dalam urine, hingga sel-sel tubuh mengalami kelaparan.

Hasil akhir kehamilan yang baik memerlukan perhatian yang teliti terhadap diet, pemantauan dan pemberian insulin. Pada penderita diabetes gestational yang tidak berat, dapat dikendalikan gula darah melalui diet saja. Bila tidak memiliki riwayat melahirkan bayi makrosomia, maka ibu dapat melahirkan secara normal dalam usia kehamilan 37-40 minggu selama tidak ada komplikasi lain. Apabila diabetesnya lebih berat dan memerlukan pengobatan dengan insulin, maka sebaiknya kehamilan diakhiri lebih dini

pada kehamilan 36-38 minggu terutama bila kehamilannya diikuti oleh komplikasi lain seperti makrosomia, pre-ekalmpsia, atau kematian janin. Pengakhiran kehamilan lebih baik lagi dengan induksi (perangsangan) atau operasi Caesar. Wanita dengan diabetes gestasional memiliki risiko meningkat untuk mengalami diabetes tipe 2 setelah melahirkan. Kadar glukosa darah ibu harus diperiksa 6 minggu setelah melahirkan dan setiap 3 tahun ke depan.

B. JENIS OBAT ANTIDIABETES

1. INSULIN

Insulin adalah pengobatan penderita untuk pertama kali. Sebagian besar pasien diabetes yang hamil mendapatkan suntikan preparat human insulin. Karena insulin akan dihancurkan bila diberikan per os, maka pemberiannya hanya per injeksi. Ada tiga tipe preparat lama menurut lama kerjanya yaitu: short acting, intermediate acting, dan long acting. Insulin intermediate dipilih untuk penderita yang cenderung menderita ketoasidosis. Kemudian diperkenalkan preparat insulin yang baru yaitu: insulin lispro dan insulin aspart, yang dapat bekerja lebih cepat dibandingkan short acting preparat lama. Preparat ini memungkinkan pasien untuk menyuntik diri sendiri secepat sebelum makan daripada menunggu 30 menit. Insulin yang sering digunakan selama kehamilan biasanya hanya 2 tipe, yaitu tipe short (actrapid) dan intermediate (monotard).

Tabel 1. Tipe Insulin

Tipe	SHORT	INTERMEDIATE	LONG
Contoh	regular, dapat larut	isofan, lente suspensi insulin-zink	ultralente kristalin suspensi insulin-zink
Awitan kerja	30 menit	1-2 jam	4-6 jam
Puncak	2-4 jam	6-12 jam	16-18 jam
Durasi	sampai 8 jam	18-24 jam	20-36 jam

FARMAKODINAMIKA INSULIN

Insulin mempunyai efek penting yang memudahkan gerak glukosa menembus membran sel. Insulin membantu meningkatkan penyimpanan lemak dan glukosa ke dalam sel-sel sasaran, mempengaruhi pertumbuhan sel serta fungsi metabolisme berbagai macam jaringan. Insulin bekerja pada hidrat arang, lemak serta protein, dan kerja insulin ini pada dasarnya bertujuan untuk mengubah arah lintasan metabolik sehingga gula, lemak dan asam amino dapat tersimpan dan tidak terbakar habis.

FARMAKOKINETIKA INSULIN

Hati dan ginjal adalah organ yang membersihkan insulin dari sirkulasi. Hati membersihkan darah kira-kira 60% dari insulin dan ginjal membersihkan 35-40%. Namun, pada pasien diabetes yang mendapatkan pengobatan insulin,

rasio tersebut menjadi terbalik, sebanyak 60% insulin eksogen yang dibersihkan oleh ginjal dan hati membersihkan tidak lebih dari 30-40%. Waktu paruh waktu insulin dalam sirkulasi adalah 3-5 menit.

CARA PEMBERIAN INSULIN

Sebagian ibu hamil dengan diabetes gestasional mungkin hanya memerlukan 1 x suntikan preparat insulin intermediate acting per hari, karena mereka masih memiliki cukup hormon dari tubuhnya sendiri untuk mempertahankan keadaan normoglikemia sepanjang malam.

Sebelum memberikan terapi, kenali jenis insulin yang ada, kandungan/ml (unit/ml). Kenali pula jenis spuit insulin yang tersedia: 40 u/ml, 100 u/ml, 50u/0,5 ml. Suntikan diberikan subkutan di deltoid, paha bagian luar, perut, sekitar pusat. Suntikan diberikan secara tegak lurus. Tempat suntikan sebaiknya diganti-ganti. Pasien segera diberi makan setelah suntikan diberikan. Paling lama setengah jam setelah suntikan diberikan. Kalau pasien suntik sendiri, harus dapat melihat dengan jelas angka pada alat suntik. Saat ini ada alat suntik bentuk pena dengan kontrol dosis yang lebih mudah dan lebih tepat, dan mudah dibawa-bawa.

DOSIS INSULIN

Penderita yang sebelum kehamilan memerlukan insulin diberikan insulin dengan dosis yang sama seperti sebelum kehamilan sampai didapatkan tanda-tanda perlu ditambah atau dikurangi. Terapi insulin direkomendasikan oleh The American Diabetes Association (1999) ketika terapi diet gagal untuk mempertahankan kadar gula darah puasa < 95 mg/dl atau 2 jam setelah makan

kadar gula darah < 120 mg/dl. Takaran insulin untuk mencapai konsentrasi gula darah normal berkisar dari 0,2 unit/kg BB/hari bagi pasien diabetes yang sehat hingga 2 unit/kg BB/hari pada pasien yang obesitas.

Dosis insulin dibakukan dalam unit dan terdapat sediaan 40, 80, atau 100 unit/ml. Dosis bagi bagi seorang penderita ditentukan berdasarkan diagnosis kebutuhan insulin yang dicari dengan pengaturan Insulin Reguler dan pengukuran kadar gula darah serta reaksi reduksi air kemih. Sekedar perkiraan dosis, bila tidak tersedia laboratorium maka dapat digunakan reaksi reduksi: bila + maka tidak memerlukan insulin, bila ++ diberi 5 unit insulin, bila +++ diberi 10 unit insulin dan dinaikkan 5 unit hingga reaksi reduksi positif ringan.

INTERAKSI INSULIN

Beberapa hormon melawan efek hipoglikemia insulin misalnya hormon pertumbuhan, kortikotropin, glukokortikoid, tiroid, estrogen, progestin dan glukagon. Adrenalin menghambat sekresi insulin dan merangsang glikogenolisis. Guanetidin menurunkan gula darah dan dosis insulin perlu disesuaikan bila obat ini ditambahkan/dihilangkan dalam pengobatan. Beberapa antibiotik (kloramfenikol, tetrasiklin, salisilat dan fenilbutason) meningkatkan kadar insulin dalam plasma. Nikotin mengurangi absorpsi insulin dengan menyebabkan vasokonstriksi.

2. ORAL ANTIDIABETIK

Antidiabetik oral mungkin berguna untuk yang alergi insulin atau tidak mau pemakaian suntik. Kemudian akhirnya ditemukan golongan obat OAD, yaitu Sulfonilurea dan Biguanid. Pemakaian klinis OAD harus didahului dengan pemeriksaan laboratorium dan penetapan diagnosis. Diabetes pada usia muda, kehamilan dan diabetes berat disertai komplikasi mutlak memerlukan insulin dan tidak dapat ditolong dengan OAD. Harus berhati-hati pula, bila penderita mempunyai fungsi hati yang menurun, infark jantung dan gangguan hormonal lainnya. Sebaiknya tidak diberikan pada pasien hamil.

FARMAKODINAMIKA & FARMAKOKINETIKA OAD

Sulfonilurea bekerja dengan merangsang sel β pankreas agar menghasilkan insulin, maka dari itu sangat bermanfaat pada penderita diabetes dewasa yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin (penderita NIDDM). Sulfonilurea diabsorpsi baik melalui usus, kemudian tersebar ke seluruh cairan ekstrasel. Dalam plasma sebagian terikat pada protein plasma terutama albumin (70-90%), dalam hati obat ini diubah menjadi karboksitolbutamid dan diekskresi melalui ginjal. Sediaannya adalah Glibenklamid, Klorpropamid, Tolbutamid dan Glikuidon. Sulfonilurea dapat memberikan gejala trombositopeni dan agranulositosis.

Biguanid meningkatkan pemanfaatan glukosa yang tersedia dalam jaringan tapi tidak dapat menggantikan fungsi insulin endogen. Derivat Biguanid mempunyai mekanisme yang berlainan dengan derivat Sulfonilurea, kerjanya tidak melalui perangsangan sekresi insulin tapi langsung terhadap organ sasaran. Terdapat sediaan fenformin dan metformin. Dapat digunakan bersama insulin dan sulfonilurea. Sebagian pasien yang gagal dengan Sulfonilurea

dapat ditolong dengan Biguanid. Biguanid sering menimbulkan Hipoglikemia dan asidosis. Pemberian Biguanid pada pasien nondiabetik tidak menurunkan kadar kadar glukosa darah, tetapi ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin.

Tabel 2. Nama-nama Obat Antidiabetik Oral

NAMA OBAT	INDIKASI	DOSIS	KONTRA-INDIKASI	EFEK SAMPING
Akarbos	Terapi penambah utk diet penderita DM	Dosis awal 50 mg, kemudian dpt ditingkatkan menjadi 100-200 mg setelah 4-8 minggu, 3x/hr	Hipersensitif, gangg. intestinal kronis, gangg. ginjal berat, kehamilan & laktasi	Gangg. pencernaan seperti kembung diare, nyeri saluran cerna
Chlorpopamid	DM tanpa komplikasi tipe non-ketotik.	DM Parah & pemeliharaan: 250 mg/hr. Ringan & Lansia: 100 mg/hr.	DM tipe remaja & pertumbuhan, parah/tdk stabil, komplikasi dg ketoasidosis, koma diabetik	Erupsi kulit, eritema multiform, dermatitis eksfoliatif

Glibenklamid	NIDDM,	<p>Dosis awal 5 mg/hr bersama makan pagi.</p> <p>Dosis umum: 2,5 mg 1-3 kali sehari.</p> <p>Maks: 15 mg/hr.</p> <p>Lansia/kondisi lemah fisik: 2,5 mg/hr.</p>	<p>IDDM, penderita diabetik ketoasidosis, penderita nondiabetik dg glikosuria ginjal, gangg. fungsi hati & ginjal parah, diabetes melitus dg komplikasi, hamil & menyusui, hipersensitif</p>	<p>Efek gastrointestinal, reaksi Hipoglikemia, reaksi alergi kulit</p>
Gliclazid	NIDDM dimana modifikasi diet gagal utk mengendalikan hiperglikemia	<p>Dosis awal: 40-80 mg/hr.</p> <p>Dosis lazim: 40-320 mg/hr.</p> <p>Dosis > 160 mg hrs diberikan 2x/hr.</p>	<p>IDDM, diabetes ketoasidosis, koma, hamil, laktasi, bayi & anak, pasca trauma berat/infeksi, hipersensitif, gagal ginjal/hati berat</p>	<p>Hipoglikemia, gangg. fungsi hati & saluran cerna, reaksi kulit, diskrasia darah.</p> <p>Jarang: gagal hati, hepatitis & ikterus.</p>

Glikuidon	NIDDM	Awal 15mg/hr, dpt ditingkatkan sampai 45-60 mg/hr diberikan 2-3 dosis terbagi. Dosis tunggal maks. 60 mg, dosis harian maks. 120 mg	IDDM, koma, diabetik ketoasidosis, hamil, laktasi	Hipoglikemia, alergi, ruam kulit, gangg. hematologi, intoleransi sal cerna, mual muntah
Glimepiride	NIDDM dimana glukosa darah tdk dpt dikendalikan hanya dg diet, latihan jasmani & pengurangan BB saja	Awal 1 mg 1x/hr, kemudian ditingkatkan brtahap dg interval 1-2 minggu, pd kasus khusus 8 mg/hr	Hipersensitif, diabetes ketoasidosis, koma, IDDM, gangg. fungsi hati berat/sedang menjalani dialisis	Gangg. penglihatan temporer, mual, muntah, rasa penuh pd epigastrium, nyeri perut, diare, peningkatan enzim hati, kolestasis, ikterus, hepamias, gagal hati.
Glipizid	Untuk kontrol hiperglisemia pd NIDDM	1x sehari 5 mg	Hipersensitif, IDDM, insufisiensi hati & ginjal parah	Hipoglisemia, erupsi mukokutis, gangg. saluran cerna, gangg. hati, reaksi hematologi

<p>Metformin HCl (biguanid)</p>	<p>Pengobatan utama & tambahan, tunggal/kombinasi dg insulin/sulfonilurea</p>	<p>500 mg 3x sehari atau 850 mg 2x sehari</p>	<p>Koma diabetik & ketoasidosis, gangg. fungsi ginjal serius, penyakit hati kronis, kegagalan jantung, miokardial infark, alkoholisme, keadaan penyakit kronik/akut yg berkaitan dg hipoksia jaringan, hipersensitif thd biguanid, infeksi, gangren, selama/segera stlh pembedahan.</p>	<p>Gangg. saluran cerna, koma diabetik & ketoasidosis</p>
<p>Nateglinide</p>	<p>NIDDM tunggal/kombinasi dg Metformin</p>	<p>120 mg 3x/hr</p>	<p>IDDM, diabetik ketosidosis, hamil & laktasi</p>	<p>Hipoglikemia, gangg. sal pencernaan (mual, diare), infeksi sal napas atas, nyeri punggung, gejala flu, pusing, artropati, bronkitis, batuk, peningkatan kadar enzim hati</p>

Pioglitazon	NIDDM. Kombinasi monoterapi dg sulfonilurea/metformin saat makan, olahraga & monoterapi yg cukup	15 atau 30 mg sekali sehari	Pernah mengalami kerusakan jantung, kerusakan hati, pasien dialisa, & kombinasi terapi dengan insulin. Anak-anak < 18 thn	Edema ringan hingga sedang
Repaglinid	NIDDM yg tdk trkontrol dg diet dan olahraga, kombinasi dg Metformin.	0,5 mg setiap sbml makan. Terapi pindahan dr OAD lain: 1 mg setiap sbml makan, maks. 4 mg. Total dosis tdk blh melebihi 16 mg/hr.	Hipersensitif, bumil & menyusui, IDDM, ketoasidosis, gangg. fungsi hati & ginjal parah	Hipoglikemia

C. EFEK SAMPING ANTIDIABETIK

a. Hipoglikemia.

Hipoglikemia dapat terjadi pada penderita yang tidak mendapat dosis yang tepat, tidak makan cukup atau dengan gangguan fungsi hati dan ginjal. Pemberian insulin yang berlebihan akan menurunkan kadar gula darah dengan akibat syok. Periksa konsentrasi gula darah sebelum melakukan aktifitas penting seperti mengemudi dan setiap 2 jam sekali, dan selalu sediakan gula dalam bentuk permen. Pasien yang tidak sadarkan diri harus mendapat suntikan glukagon atau glukosa intravena. Serangan Hipoglikemia merupakan keadaan yang berbahaya dan jika terjadi berulang dapat menimbulkan kerusakan otak pada ibu atau neonatus. Pasien harus mengenali gejalanya yaitu, gemetar, berkeringat, mengantuk, ingatan menurun hingga hilang. Hipoglikemia neonatal, berikan ASI segera.

b. Hiperglikemia

Gejala Hipoglikemia hampir sama dengan Hiperglikemia, karena keduanya berakhir dengan koma. Metabolisme yang berlebihan karena insulin ini menghasilkan zat-zat keton yang bersifat asam, sehingga pH darah menurun dan mengakibatkan asidosis. Peningkatan keton yang berlanjut mengakibatkan penderita jatuh dalam keadaan koma dan mengeluarkan bau keton.

c. Hipokalsemia/Hipomagnesemia neonatal

Lakukan pemantauan mengingat konsentrasi kedua nutrien ini lebih rendah pada ibu hamil dengan diabetes dan bayinya, tersedia preparat suntikan kalsium dan magnesium.

d. Polisitemia neonatal

Lakukan pemantauan bilirubin, tersedia fasilitas untuk transfusi pertukaran.

e. Infeksi

Inflamasi lokal atau infeksi mudah terjadi bila pembersihan kulit kurang baik. Lakukan pemeriksaan urine, inspeksi kulit, pemberian antibiotik profilaktik, teknik pemberian ASI yang baik penting untuk mencegah abses payudara. Iritasi ditempat suntikan dapat diatasi dengan krim antihistamin. Insulin babi digunakan untuk desentisasi atau pengobatan sementara penderita insulin dependen dengan alergi sistemik atau alergi lokal persisten.

f. Lipodistrofi (atrofi atau hipertropi)

Merupakan penimbunan lemak akibat pajanan insulin berlebihan. Jarang terjadi dan merupakan respon imun. Pada lipoatrofi terjadi lekukan di bawah kulit tempat suntikan akibat atrofi jaringan lemak. Lipohipertropi ialah pengumpulan jaringan lemak subkutan di tempat suntikan akibat efek lipogenik insulin.

g. Gejala saluran pencernaan

Antara lain berupa mual, diare, sakit perut, hipersekresi asam lambung yang kadang terasa seperti pirosis substernal di daerah jantung. Gejala ini dapat diatasi dengan mengurangi dosis, memberikannya bersama makanan atau membagi obat dalam beberapa dosis.

D. INTERAKSI OBAT

Pemberian preparat Antagonis β_2 (seperti ritodrin) mengaburkan takikardi dan membuat kesadaran akan hipoglikemia hilang sehingga akan berbahaya terutama untuk ibu hamil dan janinnya. Warfarin dan Aspirin juga meningkatkan resiko Hipoglikemia.

Obat yang dapat meningkatkan resiko Hipoglikemia sewaktu pemberian Sulfonilurea adalah insulin, alkohol, fenformin, sulfonamid, salisilat dosis besar, fenilbutazon, oksifenbutazon, probenezid, dikumarol, kloramfenikol, penghambat MAO, guanetidin, anabolik steroid, fenfluramin, dan klofibrat. Terutama pemberian Klorpopamid dapat menurunkan toleransi terhadap alkohol. Propanolol dan obat penghambat adrenoseptor β lainnya menghambat reaksi takikardi, berkeringat dan tremor pada hipoglikemia oleh berbagai sebab termasuk oleh OAD, sehingga keadaan Hipoglikemia memberat tanpa diketahui.

Kortikosteroid dan Barbiturat mempunyai efek berlawanan dengan Glicazid. Efek Hipoglikemik Glicazid dapat dipotensiasi dengan fenilbutazon, salisilat, sulfonamid, derivat kumarin, MAOI, penghambat beta adrenergik, tetrasiklin, kloramfenikol, klofibrat, disopiramid, mikonazol, simetidin oral. Khasiat Glicazid berkurang oleh kortikosteroid, kontrasepsi oral, tiazide, derivat fenotiazin, hormon tiroid dan laksatif.

Nateglinide berpotensi efek hipoglikemik oleh AINS, salisilat, penghambat MAO, dan penghambat α adrenergik non selektif, terutama penurunan efek hipoglikemik jika diberikan bersama tiazid, kortikosteroid, produk dari tiroid dan simpatomimetik, alkohol dan OAD.

E. REFERENSI

Farmakologi dan Terapi.

Farmakologi Dasar dan Klinik.

Farmakologi Kebidanan.

Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2009. *Informasi Sosialite Obat Indonesia (vol. 44)*. Jakarta: ASFI.

Rochman, Abdul. 2011. *Ilmu Penyakit Obstetri Dan Ginekologi*. Jakarta: e-book KlikDokter.

Sinopsis Farmakolologi.