



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/603/2020

TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 30 Tahun 2018 tentang Perubahan Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 945);

Memperhatikan : Surat Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI), Nomor 378/PB.PERKENI/VI/2020, tanggal 18 Juni 2020, perihal Penyampaian PNPk Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa.

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA.

- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa, yang selanjutnya disebut PNPK Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/walikota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 31 Agustus 2020

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TERAWAN AGUS PUTRANTO

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,




Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/603/2020
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA DIABETES
MELITUS TIPE 2 DEWASA

BAB I
PENDAHULUAN

A. 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 karena sebanyak 90-95% kasus diabetes adalah DM tipe 2, yang sebagian besar dapat dicegah karena disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat.

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalens diabetes melitus 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 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 dari *International Diabetes Federation* (IDF) juga menjelaskan bahwa pada tahun 2013-2017 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,3 juta menjadi 16,7 juta pada tahun 2045.

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa, dengan prevalens DM sebesar 14,7% pada daerah urban dan 7,2% pada daerah rural, sehingga diperhitungkan pada tahun 2003 terdapat sejumlah

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 di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalens 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 Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan yang menggunakan data dari Konsensus PERKENI 2015, prevalens DM pada tahun 2018 diperkirakan sebesar 10,9%. Laporan RISKESDAS ini juga menjelaskan bahwa prevalens obesitas yang merupakan salah satu faktor risiko diabetes juga meningkat, yaitu 14,8% pada tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018. Hal ini seiring pula dengan peningkatan prevalens berat badan lebih yaitu dari 11,5% menjadi 13,6%, dan untuk obesitas sentral (lingkar pinggang ≥ 90 cm pada laki-laki dan ≥ 80 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 diabetes melitus, baik neuropati motorik, sensorik ataupun neuropati otonom. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI melaporkan bahwa persentase komplikasi diabetes melitus di RSCM pada tahun 2011 adalah neuropati (54%), retinopati (33,4%), proteinuria (26,5%), penyakit pembuluh darah arteri perifer (10,9%), ulkus kaki (8,7%), angina (7,4%), stroke dan infark miokard (5,3%), gagal jantung (2,7%), amputasi (1,3%) dan dialisis (0,5%).

Penyakit DM akan memberikan dampak terhadap kualitas sumber daya manusia dan peningkatan biaya kesehatan yang cukup besar, maka 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 tata laksana secara komprehensif sebagai upaya pencegahan komplikasi. Tata laksana tersebut dapat dilaksanakan di setiap fasilitas layanan kesehatan melibatkan 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.

Standar pelayanan untuk para pasien DM diperlukan agar mendapat hasil pengelolaan yang tepat guna dan berhasil guna, serta dapat menekan angka kejadian penyulit DM. Penyempurnaan dan revisi standar pelayanan harus selalu dilakukan secara berkala dan disesuaikan dengan kemajuan ilmu mutakhir yang berbasis bukti, sehingga dapat diperoleh manfaat yang sebesar-besarnya bagi pasien DM.

B. Permasalahan

Penduduk Indonesia saat ini 240 juta dan perkiraan pasien DM menurut IDF mencapai 10,3 juta orang, menempati peringkat keenam di dunia. Data RISKESDAS 2018 menjelaskan prevalens DM nasional adalah sebesar 10,9% atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terkena DM. Pasien DM juga sering mengalami komplikasi akut dan kronik yang serius, dan dapat menyebabkan kematian.

Masalah lain terkait penanganan diabetes melitus adalah geografis, budaya, dan sosial yang beragam. Kondisi ini mengakibatkan 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.

Upaya kuratif pada pasien DM tipe 2 melibatkan berbagai disiplin ilmu sesuai dengan kompetensi dan penugasan klinis sesuai dengan peraturan yang berlaku di Indonesia sebagai upaya meningkatkan keselamatan

pasien dan meningkatkan kualitas hidup. Sampai saat ini belum terdapat keseragaman dalam penanganan DM tipe 2 di Indonesia, oleh karena itu disusun PNPK DM tipe 2 ini.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Pedoman ini dibuat dengan tujuan untuk:

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

2. Tujuan khusus

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

- a. Sebagai standar penapisan, pemeriksaan dan pengelolaan pada fasilitas pelayanan kesehatan primer dan rujukan.
- b. Meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan pada DM tipe 2.
- c. Standarisasi penyediaan obat dan alat kesehatan terkait DM tipe 2, penyakit penyerta dan komplikasinya, pada fasilitas pelayanan kesehatan primer dan rujukan.
- d. Standar acuan meningkatkan peran serta organisasi profesi.

D. Sasaran

1. Pengelola program pengendalian DM pada Kementerian Kesehatan di tingkat nasional, provinsi, dan kabupaten/kota serta perencana kesehatan lain yang terlibat dalam program perawatan dan pengobatan DM sebagai rujukan untuk perencanaan program.
2. Badan, organisasi dan semua pemangku kepentingan yang bekerja dalam pencegahan dan pengelolaan DM tipe 2 yang lebih komprehensif.
3. Institusi pengelola jaminan kesehatan.
4. Fasilitas pelayanan kesehatan primer dan rujukan baik pemerintah dan swasta.
5. Tenaga kesehatan terkait pelayanan DM.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran kepustakaan

Sejak tahun 1996, organisasi PERKENI telah menyusun konsensus DM di Indonesia yang telah beberapa kali direvisi. Revisi terakhir pada tahun 2015 dan telah kembali diperbaiki pada tahun 2019. Proses revisi ini selalu melibatkan anggota PERKENI dan organisasi terkait. Buku ini mengacu pada konsensus dari Asosiasi Diabetes Amerika (*American Diabetes Association (ADA)*), Federasi Diabetes Internasional (*International Diabetes Federation (IDF)*) dan Asosiasi Endokrinologi Klinis Amerika (*American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)*). Tata cara (*guideline*) pengelolaan yang digunakan pada konsensus PERKENI telah disampaikan melalui pelatihan untuk dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, perawat dan edukator diabetes, melalui dukungan dari Badan Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organisation (WHO)*), *World Diabetes Foundation (WDF)*, *Steno Diabetes Center* dan ADA. Saat ini sudah terdapat ribuan dokter umum dan dokter spesialis yang terlatih dalam menggunakan konsensus tersebut. Pedoman ini juga menggunakan sumber pustaka dari berbagai jurnal elektronik seperti MedScape dan PubMed dengan penelusuran kata kunci *diabetes, diabetes treatment, complication of diabetes*.

Kualitas pelayanan dokter di Indonesia sudah dievaluasi oleh *Global Diabetes Survey* tahun 1998, 2003, 2008 dan 2014, baik pada tingkat pelayanan primer maupun rujukan. Hal yang serupa juga pernah dilakukan oleh *International Diabetes Management Practice Study*. Pembuatan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini dilakukan dengan evaluasi ulang terhadap berbagai bidang aspek khusus terutama yang menyangkut bukti baru dan obat-obat baru, namun belum seluruhnya dapat dilaksanakan oleh dokter pelayanan primer.

B. Penilaian telaah kritis pustaka

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis, serta melibatkan berbagai disiplin ilmu pada kasus tertentu, di antaranya spesialis anak, ortopedi, bedah vaskular, rehabilitas medik, mata, urologi, kardiologi, ginjal, farmasi, patologi klinik, radiologi, gizi klinis, dan lain lain yang terkait sehingga dapat dilakukan pendekatan yang multidisipliner.

C. Peringkat bukti untuk rekomendasi praktik klinis

Tabel 1. Kekuatan peringkat bukti

Kualitas Bukti	Keterangan
1	Penilaian didapat dari hasil penelitian lebih dari 1 uji klinis acak besar dengan randomisasi, atau meta-analisis yang berkualitas
2	Penilaian didapat dari hasil penelitian dari 1 atau lebih uji klinis yang lebih kecil/tidak dirandomisasi, penelitian kohort, atau meta-analisis yang berkualitas sedang
3	Penilaian didapat dari hasil penelitian retrospektif, observasional, atau meta-analisis yang mempunyai keterbatasan dalam metodologi
4	Konsensus ahli atau opini dari ahli yang berpengalaman, atau serial kasus/laporan kasus

Tabel 2. Klasifikasi kelas rekomendasi

Kualitas Bukti	Keterangan
A	Berdasar pada peringkat bukti 1 sehingga prosedur/terapi sangat direkomendasikan
B	Berdasar pada peringkat bukti 2 sehingga prosedur/terapi direkomendasikan untuk dilakukan
C	Berdasar pada peringkat bukti 3 sehingga prosedur/terapi dapat dilakukan
D	Berdasar pada peringkat bukti 4 sehingga prosedur/terapi dapat dipertimbangkan

Indonesia sampai saat ini belum menetapkan derajat rekomendasi berdasarkan bukti penelitian sendiri, oleh sebab itu derajat rekomendasi yang akan digunakan pada pedoman ini mengacu dari ADA 2019.

BAB III
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi, klasifikasi, dan diagnosis diabetes melitus

1. Definisi

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2019, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.

2. Klasifikasi

Klasifikasi DM dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi etiologi diabetes melitus

Klasifikasi	Keterangan
Diabetes melitus tipe 1 (DM tipe 1)	a. Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut b. Autoimun c. Idiopatik
Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2)	Disebabkan oleh resistensi insulin, namun dalam perjalanan penyakit dapat terjadi gangguan sekresi insulin yang progresif.
Diabetes melitus tipe lain	a. Sindroma Diabetes Monogenik, seperti <i>maturity-onset diabetes of the young</i> (MODY) b. Gangguan pada kelenjar eksokrin pankreas misalnya fibrosis kistik, pankreatitis, dan lain-lain. c. Endokrinopati d. Diabetes karena obat atau zat kimia misalnya glukokortikoid, obat anti retroviral (ARV) untuk pasien AIDS, pasca transplantasi organ e. Infeksi f. Sebab imunologi yang jarang Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes melitus gestasional	Diabetes melitus yang didiagnosis pada saat trimester kedua atau ketiga kehamilan, dan tidak diketahui sebelum hamil

DM tipe 1 dan tipe 2 merupakan penyakit yang heterogen karena manifestasi klinis dan perjalanan penyakit dapat bervariasi. Penentuan klasifikasi sangat penting untuk menentukan terapi tetapi ada beberapa individu yang tidak bisa diklasifikasikan secara pasti apakah dia menderita DM tipe 1 atau DM tipe 2 pada saat diagnosis ditegakkan.

Paradigma lama yang menyebutkan bahwa DM tipe 2 hanya terjadi pada dewasa dan DM tipe 1 hanya terjadi pada anak-anak tidak lagi dipergunakan karena kedua tipe tersebut dapat terjadi pada semua

usia.

3. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler 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 klasik, seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain yang menyertai adalah badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 4. Kriteria diagnosis DM

Pemeriksaan glukosa plasma puasa \geq 126 mg/dl. (derajat rekomendasi B)

Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma \geq 200 mg/dl 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram. (derajat rekomendasi B)

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu \geq 200 mg/dL dengan keluhan klasik

Atau

Pemeriksaan HbA1C \geq 6,5% dengan menggunakan metode *high-performance liquid chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). (derajat rekomendasi B)

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau DM dapat digolongkan ke dalam kelompok prediabetes. Prediabetes

mencerminkan kegagalan kompensasi sel beta pankreas pada keadaan resistensi insulin. Pemeriksaan yang dilakukan untuk mendiagnosis prediabetes adalah glukosa darah puasa dan glukosa darah 2 jam setelah TTGO. Kriteria untuk diagnosis prediabetes adalah bila glukosa darah puasa 100-125 mg/dL, atau glukosa darah 2 jam setelah TTGO 140-200 mg/dL, atau HbA1c 5,7-6,4%. Prediabetes dapat dibedakan menjadi glukosa puasa terganggu (GPT), toleransi glukosa terganggu (TGT) dan campuran keduanya. Glukosa puasa terganggu (GPT) bila hasil pemeriksaan glukosa puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa 2 jam < 140 mg/dL. Toleransi glukosa terganggu (TGT) bila hasil pemeriksaan glukosa 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL.

Tabel 5. Cara pelaksanaan TTGO

1	Tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan (dengan karbohidrat yang cukup) dan melakukan kegiatan fisis seperti kebiasaan sehari-hari
2	Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan
3	Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
4	Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/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 dua jam sesudah beban glukosa
7	Selama proses pemeriksaan, subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok

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

- a. Kelompok dengan berat badan lebih (indeks massa tubuh (IMT) \geq 23 kg/m²) yang disertai dengan satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut:
 - 1) *First-degree relative* DM (terdapat faktor keturunan DM

dalam keluarga).

- 2) Kelompok ras/etnis tertentu.
 - 3) Riwayat penyakit kardio dan serebro-vaskular
 - 4) Hipertensi (tekanan darah \geq 140/90 mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi)
 - 5) HDL $<$ 35 mg/dL dan atau trigliserida $>$ 250 mg/dL
 - 6) Wanita dengan sindrom polikistik ovarium
 - 7) Aktivitas fisik yang kurang
 - 8) Kondisi klinis yang berkaitan dengan resistensi insulin, misalnya obesitas berat, *acanthosis nigricans*
- b. Pasien prediabetes (HbA1c \geq 5,7%, GDPT, TGT) harus dilakukan pemeriksaan setiap tahun
- c. Wanita yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan BB $>$ 4 kg atau mempunyai riwayat diabetes melitus gestasional (DMG), harus dilakukan pemeriksaan setiap 3 tahun selama hidupnya
- d. Untuk semua orang berusia di atas 45 tahun, tanpa faktor risiko
- e. Apabila hasil pemeriksaan normal, pemeriksaan harus diulang sekurang-kurangnya setiap 3 tahun namun dapat dilakukan lebih sering tergantung dari hasil pemeriksaan awal dan status risiko

B. Penatalaksanaan diabetes melitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes, yang meliputi tujuan jangka pendek yaitu menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut; tujuan jangka panjang yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati; dan tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM. Tujuan tersebut dapat dicapai dengan melakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

Rencana penilaian dan perawatan pasien DM tipe 2 meliputi penilaian risiko komplikasi diabetes, menetapkan tujuan dan merencanakan perawatan terapeutik. Penilaian risiko komplikasi diabetes terdiri dari informasi tentang riwayat penyakit kardiovaskular (*atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD)) dan gagal jantung sebelumnya, mengetahui faktor risiko ASCVD dan penilaian risiko kejadian ASCVD

untuk 10 tahun mendatang, menilai tahapan penyakit ginjal kronis, dan memperkirakan risiko hipoglikemia yang dapat terjadi pasien. Penjelasan tentang tujuan pengobatan yang meliputi target HbA1c dan glukosa darah yang akan dicapai, menentukan target tekanan darah dan cara pemantauan glukosa darah mandiri. Rencana perawatan terapeutik berupa manajemen gaya hidup yang sehat, terapi farmakologis untuk menurunkan glukosa darah dan penyakit kardiovaskular atau ginjal, dan melakukan rujukan bila diperlukan.

1. Langkah-langkah penatalaksanaan umum

Evaluasi medis yang lengkap pada pertemuan pertama meliputi:

a. Riwayat penyakit

- 1) Usia dan karakteristik saat onset diabetes
- 2) Pola makan, status nutrisi, status aktifitas fisis, dan riwayat perubahan berat badan
- 3) Riwayat tumbuh kembang pada pasien anak/dewasa muda
- 4) Pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap, termasuk terapi gizi medis dan penyuluhan yang telah diperoleh tentang perawatan DM secara mandiri
- 5) Pengobatan yang sedang dijalani, termasuk obat yang digunakan, perencanaan makan dan program latihan fisis
- 6) Riwayat komplikasi akut (ketoasidosis diabetik, hiperosmolar hiperglikemia, hipoglikemia)
- 7) Riwayat infeksi sebelumnya, terutama infeksi pada kulit, gigi, saluran pernapasan, dan saluran kemih
- 8) Gejala dan riwayat pengobatan komplikasi kronik pada ginjal, mata, jantung dan pembuluh darah, kaki, saluran pencernaan, dan lain-lain
- 9) Pengobatan lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah
- 10) Faktor risiko: merokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung koroner, obesitas, dan riwayat penyakit keluarga (termasuk penyakit DM dan endokrin lain)
- 11) Riwayat penyakit dan pengobatan selain DM
- 12) Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi

b. Pemeriksaan fisis

- 1) Pengukuran tinggi dan berat badan
- 2) Pengukuran tekanan darah, termasuk pengukuran tekanan darah dalam posisi berdiri untuk mencari kemungkinan adanya hipotensi ortostatik
- 3) Pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid
- 4) Pemeriksaan jantung
- 5) Evaluasi nadi dan denyut jantung baik secara palpasi maupun dengan stetoskop
- 6) Pemeriksaan kaki secara komprehensif: evaluasi kelainan vaskular, neuropati, dan adanya deformitas, pemeriksaan *ankle-brachial indeks* (ABI) pada kedua tungkai untuk mengetahui adanya komplikasi ulkus maupun *peripheral arterial disease* (PAD)
- 7) Pemeriksaan kulit (*achantosis nigricans*, bekas luka, hiperpigmentasi, *necrobiosis diabetorum*, kulit kering, dan bekas lokasi penyuntikan insulin)
- 8) Pemeriksaan tingkat aktivitas fisis melalui kuesioner *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)
- 9) Tanda-tanda penyakit lainnya yang dapat disebabkan DM tipe lain

c. Evaluasi laboratorium

- 1) Pemeriksaan kadar gula darah puasa dan 2 jam TTGO
- 2) Pemeriksaan kadar HbA1c

d. Penapisan komplikasi

Penapisan komplikasi sebaiknya dilakukan pada setiap pasien yang baru terdiagnosis DM tipe 2 melalui pemeriksaan:

- 1) Profil lipid pada keadaan puasa: kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida
- 2) Tes fungsi hati: albumin, globulin, SGOT, SGPT
- 3) Tes fungsi ginjal: ureum serum, kreatinin serum dan laju filtrasi glomerulus (LFG)
- 4) Tes urin: urinalisa rutin, albumin urin kuantitatif, rasio albumin-kreatinin
- 5) Elektrokardiografi (EKG)
- 6) Foto toraks

- 7) Pemeriksaan funduskopi dan atau foto fundus digital untuk melihat retinopati diabetik
- 8) Pemeriksaan komposisi tubuh, salah satunya dengan menggunakan *bioelectric impedance analysis* (BIA) untuk mengetahui adanya komplikasi sarkopenia.
- 9) Pemeriksaan klinis neurologis dengan menggunakan *michigan neuropathy score*, *diabetic neuropathic symptom* dan pemeriksaan keseimbangan menggunakan *berg balance scale*.

2. Langkah-langkah penatalaksanaan khusus

Penatalaksanaan DM dimulai dengan pola hidup sehat (tata laksana gizi klinis dan aktivitas fisis) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat antihiperglikemia secara oral dan/atau suntikan. Obat antihiperglikemia oral dapat diberikan sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Pada keadaan emergensi dengan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, hiperosmolar nonketotik, kondisi penyakit yang 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.

a. 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. Materi edukasi terdiri dari materi edukasi tingkat awal dan materi edukasi tingkat lanjut.

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-farmakologis dan farmakologis serta target pengobatan; interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisis, dan obat antihiperglikemia oral atau insulin serta obat-obatan lain; cara pemantauan glukosa darah dan pemahaman

hasil glukosa darah mandiri; mengenal gejala dan penanganan awal hipoglikemia; manfaat latihan fisis yang teratur; manfaat perawatan kaki, dan cara menggunakan fasilitas perawatan kesehatan.

Materi edukasi pada tingkat lanjut dilaksanakan di pelayanan kesehatan sekunder dan/atau tersier, yang meliputi pengenalan dan pencegahan penyulit akut DM; pengenalan dan pencegahan penyulit kronis DM; penatalaksanaan DM selama menderita penyakit lain; rencana untuk kegiatan khusus (misalnya perjalanan haji, olahraga prestasi, dan lain lain); keadaan khusus yang dihadapi (seperti kehamilan, menyusui, puasa, menderita penyakit yang berat); hasil penelitian dan pengetahuan masa kini dan teknologi mutakhir tentang DM; dan edukasi perawatan kaki yang diberikan secara rinci pada semua pasien DM dengan ulkus maupun neuropati perifer atau PAD. Elemen edukasi perawatan kaki dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Elemen edukasi perawatan kaki

1)	Tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk di pasir dan di 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, 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)	Jika sudah ada kelainan bentuk kaki, gunakan alas kaki yang dibuat khusus
11)	Sepatu tidak boleh terlalu sempit atau longgar, jangan gunakan hak tinggi
12)	Jangan gunakan bantal atau botol berisi air panas/batu untuk kaki

Perilaku hidup sehat bagi pasien DM adalah dengan memenuhi anjuran mengikuti pola makan sehat, meningkatkan kegiatan fisis, menggunakan obat DM dan obat-obat pada keadaan khusus secara aman dan teratur, melakukan pemantauan glukosa darah mandiri (PGDM) dan memanfaatkan data yang ada, 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, dan mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada. Prinsip yang perlu diperhatikan pada proses edukasi DM adalah memberikan dukungan dan nasihat yang positif serta hindari terjadinya kecemasan, memberikan informasi secara bertahap, dimulai dengan hal-hal yang sederhana dan dengan cara yang mudah dimengerti. Pendekatan untuk mengatasi masalah dengan cara simulasi perlu dilakukan. Program pengobatan dan hasil pemeriksaan laboratorium didiskusikan secara terbuka dan sederhana dengan memperhatikan keinginan pasien. Melakukan kompromi dan negosiasi agar tujuan pengobatan dapat diterima serta memberikan penghargaan untuk meningkatkan motivasi. Proses edukasi ini harus melibatkan keluarga dan pendamping serta memperhatikan kondisi jasmani dan psikologis serta tingkat pendidikan pasien dan keluarganya. Alat bantu audio visual dapat digunakan untuk membantu kelancaran proses edukasi.

b. Tata laksana gizi klinis

Tata laksana gizi yang tepat pada pasien diabetes dengan menerapkan pola makan sehat direkomendasikan sebagai bagian terintegrasi dalam pencegahan dan penanganan DM tipe 2. Tantangan utama pada pemberian perencanaan makan bagi pasien diabetes adalah menetapkan jenis makanan yang dapat dikonsumsi agar mendukung tercapainya kontrol glikemik, kolesterol, berat badan, dan tekanan darah, serta mencegah berbagai komplikasi DM.

Perencanaan pola makan bersifat individual karena tidak ada pola makan dengan jumlah dan jenis pilihan makanan yang sama

yang sesuai untuk semua pasien. Pola makan sehat ini bervariasi antar individu dan perlu memperhatikan berbagai faktor terkait, seperti riwayat pola makan (kebiasaan makan sehari-hari, pilihan makanannya, pemenuhan masukan zat gizinya, pemahaman akan makanan, mitos, dan sebagainya), informasi klinis pasien termasuk usia, status antropometri, aktifitas fisis, obat yang dikonsumsi, penyakit penyerta dan kondisi klinis lainnya (kondisi fisis, kemampuan menelan, status saluran cerna, dan lainnya). Pemberian tata laksana gizi pada pasien diabetes perlu juga memperhatikan masalah sosial-ekonomi, kultur budaya, kecerdasan, keinginan atau kemampuan untuk merubah pola makan yang lama, termasuk kondisi emosional khususnya pada pasien yang baru didiagnosis DM.

Tata laksana gizi klinis terkini sejalan dengan berkembangnya ilmu pengetahuan khususnya di bidang nutrigenomik, metabolomik dan mikrobiota usus, berupaya memberikan terapi gizi yang lebih tepat atau presisi untuk pasien diabetes. Asupan nutrisi dapat dirancang dengan bantuan teknologi aplikasi untuk membantu menganalisis berbagai data pasien, hingga selanjutnya diperoleh rekomendasi pola makan yang tepat. Data yang diolah meliputi data dasar pasien dan dikombinasi dengan data nutrigenomik (varian genetik, response metabolisme terhadap suatu zat gizi, dan variasi response individu terhadap suatu intervensi diet), disertai data metabolomik (data metabolik yang dapat melukiskan gambaran pola diet jangka panjang seseorang), dan mikrobiota usus (berhubungan dengan metabolisme makanan dan kontrol glikemik). Ketepatan nutrisi masih perlu dikembangkan lebih lanjut untuk dapat dipergunakan secara luas, karena metode ini masih memerlukan peralatan khusus dengan biaya yang cukup tinggi. Setelah pasien DM tersebut memperoleh terapi gizi, maka selanjutnya perlu dilakukan pemantauan dan evaluasi terhadap terapi gizi yang diberikan.

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 penurun glukosa darah atau insulin.

1) Kebutuhan energi

Baku emas penentuan kebutuhan energi pada pasien diabetes idealnya menggunakan alat kalorimetri indirek, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan maka dapat menggunakan perhitungan estimasi kebutuhan energi. Estimasi kebutuhan energi menggunakan formula atau rumus tersebut berisiko untuk mendapatkan hasil kebutuhan yang lebih ataupun kurang dari kebutuhan yang sesungguhnya, sehingga sebelum melakukan perhitungan kebutuhan energi perlu dilakukan pengukuran BB untuk mengetahui apakah pasien diabetes tersebut termasuk BB kurang, normal, BB lebih atau *obes*. Pada pasien BB kurang perhitungan kebutuhan energi menggunakan BB aktual, sedangkan pada pasien BB normal atau lebih menggunakan BB ideal.

Berikut penghitungan BB ideal seseorang dengan klasifikasi BB:

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

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

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

Berat badan ideal (BBI) = $(\text{TB dalam cm} - 100) \times 1$ kg.

(a) Normal: BB ideal $\pm 10\%$

(b) Kurus: kurang dari BBI - 10%

(c) Gemuk: lebih dari BBI + 10%

b) Perhitungan berat badan ideal menurut indeks massa tubuh (IMT)

Perhitungan BB ideal (kg) berdasarkan rumus IMT adalah tinggi badan dalam satuan meter yang dikuadratkan (m^2) dikalikan dengan $22 \text{ kg}/\text{m}^2$. Indeks

massa tubuh menggambarkan secara umum massa lemak tubuh seseorang, yang berhubungan dengan berbagai risiko komorbiditas termasuk dengan DM tipe 2. Angka IMT (kg/m^2) ini didapatkan dengan membagi berat badan (kg) dengan tinggi badan dalam meter dikuadratkan (m^2).

Berdasarkan penelitian didapatkan bahwa etnis mempengaruhi komposisi lemak, sehingga pada IMT yang sama, bisa terdapat perbedaan persentase lemak.

Tabel 7. Klasifikasi indeks massa tubuh orang Asia dewasa

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)	Risiko berdasarkan lingkar pinggang	
		<90 cm (laki-laki) <80 cm (perempuan)	≥ 90 cm (laki-laki) ≥ 80 cm (perempuan)
Berat badan kurang	< 18,5	Rendah	Cukup
Berat badan normal	18,5-22,9	Cukup	Meningkat
Berat badan lebih	≥ 23		
Berisiko	23-24,9	Meningkat	Moderat
Obesitas I	25-29,9	Moderat	Berat
Obesitas II	≥ 30	Berat	Sangat berat

Kebutuhan energi total seorang dewasa dapat dihitung menggunakan rumus praktis *rule of thumb*, yaitu 25-30 kkal/kg BB/hari pada pasien dengan aktivitas rendah, 30-35 kkal/kg BB/hari pada pasien dengan aktivitas sedang, dan 35-40 kkal/kg BB/hari pada pasien dengan aktivitas tinggi. Penggunaan rumus ini tidak perlu mengalikan dengan faktor aktivitas fisis, maupun faktor stres metabolik akibat penyakitnya.

Kebutuhan energi total dapat juga diperkirakan dengan menghitung kebutuhan energi basal (KEB) menggunakan rumus Harris Benedict yang dikoreksi dengan faktor stres dan faktor aktivitas pasien.

<p>Laki-laki.</p> $\text{KEB} = 66,5 + (13,8 \times \text{BB dalam kg}) + (5 \times \text{TB dalam cm}) - (6,8 \times \text{usia dalam tahun})$
<p>Perempuan.</p> $\text{KEB} = 665 + (9,6 \times \text{BB dalam kg}) + (1,8 \times \text{TB dalam cm}) - (4,7 \times \text{usia dalam tahun})$

Tabel 8. Klasifikasi faktor aktivitas fisis

Kelompok Aktivitas	Jenis Kegiatan	Faktor Aktivitas
RINGAN	75% waktu = duduk/berdiri 25% waktu = berdiri/bergerak	1,3
SEDANG	25% waktu = duduk/berdiri 75% waktu = aktivitas pekerjaan tertentu	1,50
BERAT	40% waktu = duduk/berdiri 60% waktu = aktivitas pekerjaan tertentu	1,70

Faktor stres:

Bedah minor 1.1-1.3; bedah mayor 1.5; infeksi ringan 1.2-1.3, infeksi sedang 1.4; sepsis 1.5-2; gagal jantung 1.0-1.3; fraktur tulang panjang 1.3; trauma mayor 1.5-1.7; cedera kepala tertutup 1.3-1.5

2) Manajemen penurunan berat badan

Sebagian besar pasien diabetes (80-90%) memiliki BB lebih

atau obes sehingga upaya pengelolaan BB dan penurunan BB penting dilakukan dan perlu dipantau berulang untuk mendukung tercapainya target terapi. Bukti yang kuat dan konsisten menunjukkan bahwa penurunan BB yang persisten dapat menghambat progresivitas penyakit diabetes, dan menurunkan HbA1c sebesar 0,3% sampai 2,0%, yang sejalan dengan penurunan dosis obat dan perbaikan kualitas hidup pasien. Pada pasien diabetes *obes* yang berhasil menurunkan BB minimal 5-10% dari BB awal akan mengalami perbaikan sensitivitas insulin, kontrol glikemik, profil lipid dan tekanan darah.

Penurunan BB dapat dicapai melalui program perbaikan gaya hidup dengan memperhatikan total kalori yang masuk. Total energi dari analisis asupan sebelumnya dikurangi 500-750 kkal/hari; atau total energi harian berkisar 1200-1500 kkal/hari untuk perempuan dan 1500-1800 kkal/hari untuk laki-laki, dan ini disesuaikan dengan BB awalnya.

Pemeriksaan komposisi tubuh juga perlu dilakukan selain dari pemantauan BB. Analisis komposisi tubuh dengan hasil yang lebih spesifik dapat dilakukan menggunakan alat seperti *bioelectric impedance analysis* (BIA), densitometri, absorpsiometri, *computer tomography*, *magnetic resonance imaging*, ultrasonografi dan lain sebagainya. Penilaian komposisi tubuh pada obesitas dan diabetes ini diperlukan untuk diagnosis, mengetahui risiko komplikasi akibat obesitas dan evaluasi program terapi pada obesitas. Upaya pengelolaan BB ini memerlukan kombinasi antara modifikasi diet, aktivitas dan perubahan perilaku sebagai bagian dari perbaikan gaya hidup pasien diabetes.

3) Pola makan, komposisi makronutrien dan perencanaan makan

Pola makan sehat seimbang dengan pemenuhan kebutuhan zat gizi yang adekuat diperlukan untuk mendukung tercapainya target terapi. Bukti penelitian menunjukkan bahwa tidak ada persentase komposisi makronutrien yang ideal untuk seluruh pasien diabetes. Beberapa pola makan sehat yang memberikan hasil yang baik untuk pasien

diabetes, diantaranya adalah pola makan mediterania dan diet pada pasien hipertensi yaitu *dietary approaches to stop hypertension* (DASH), namun dengan adanya variasi antar individu, maka perencanaan makanan perlu dibuat secara personal atau individu. Penetapan komposisi makronutrien sebaiknya disesuaikan dengan hasil penilaian status gizi, kondisi kesehatan, kebiasaan pola makan sesuai kenyamanan pasien, target terapi dan perbaikan status metabolik. Searah dengan target perbaikan metabolik, maka pola makan sehat disesuaikan dengan keinginan pasien antara lain memperhatikan tradisi, budaya, keyakinan agama, keyakinan pemahaman kesehatan dan target pengobatan serta kemampuan ekonomi. Pendekatan sederhana dan efektif pilihan pola makan untuk perbaikan kendali glikemik dan pengelolaan BB adalah melalui kontrol porsi makan dan pemilihan bahan makanan yang sehat.

Distribusi komposisi makanan harian pada diabetes yang direkomendasikan dapat meliputi makanan utama dengan makan pagi 20%, makan siang 30%, makan sore/malam 25%, dan makanan selingan terbagi atas *snack* pagi 10% dan *snack* sore 15%.

4) Kebutuhan karbohidrat

Karbohidrat yang direkomendasikan per hari pada pasien diabetes dewasa tidak kurang dari 130 gram, agar dapat memenuhi kebutuhan glukosa ke otak. Selain itu juga direkomendasikan bahwa persentase total energi harian karbohidrat minimal 45% untuk mencegah asupan asam lemak jenuh tinggi terkait dengan pengurangan risiko penyakit kronis untuk orang dewasa. Pemilihan jenis karbohidrat adalah dari sayur, buah, biji-bijian, kacang-kacangan dan produk susu lebih baik dibandingkan dari sumber karbohidrat lain terutama yang mengandung gula, lemak atau sodium. Jumlah karbohidrat yang dikonsumsi dapat saja mencapai 65% dari total energi, dan dapat tetap memberikan dampak yang baik pada kontrol glikemik dan lipid pada orang dewasa dengan DM tipe 2, jika sumber masukan karbohidrat menggunakan bahan makanan

dengan indeks glikemik (IG) rendah dan makanan berserat tinggi. Komposisi karbohidrat sederhana dan karbohidrat kompleks disesuaikan dengan kebutuhan pasien, dan asupan sukrosa kurang dari 5% total asupan karbohidrat. Perhitungan jumlah karbohidrat yang dikonsumsi pada pasien dengan terapi insulin penting juga dilakukan karena menjadi faktor yang sangat mempengaruhi respons glikemik setelah makan (*carbohydrate counting*).

Pasien diabetes dan mereka yang berisiko diabetes disarankan untuk menghindari minuman yang mengandung gula (termasuk jus buah) untuk mengendalikan kontrol glikemik dan berat badan, mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dan perlemakan hati, serta perlu meminimalkan konsumsi makanan dengan tambahan gula serta mengganti dengan pilihan makanan yang lebih sehat, lebih padat nutrisi.

5) Kebutuhan protein

Kebutuhan protein fisiologis harian minimal pada orang dewasa memerlukan asupan 0,8-1 g/kgBB per hari. Pada pasien diabetes direkomendasikan asupan protein tidak kurang dari 1,2 g/kgBB atau 10-20% total asupan kalori. Pemberian protein melebihi 2 g/kgBB tidak terbukti bermanfaat, bahkan dapat mengganggu fungsi ginjal. Bahan makanan sumber protein yang direkomendasikan antara lain ikan, ayam tanpa kulit, produk susu tanpa atau rendah lemak, kacang-kacangan dan biji-bijian. 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 konsumsinya.

Pasien dengan gangguan ginjal memerlukan konsumsi protein yang harus dimodifikasi sesuai dengan kebutuhannya, namun tidak perlu direstriksi hingga dapat membahayakan kesehatannya atau meningkatkan risiko malnutrisi dan hipoalbuminemia.

6) Kebutuhan lemak

Kebutuhan total lemak harian <30% dari total kebutuhan

energi. Komposisi perbandingan lemak jenuh (SAFA) <7%, lemak tidak jenuh tunggal (*mono-unsaturated fatty acid* (MUFA)) 12-15% dan lemak tidak jenuh ganda (*poly-unsaturated fatty acid* (PUFA)) ≤10%. Rekomendasi perbandingan lemak jenuh: lemak tak jenuh tunggal: lemak tak jenuh ganda = 0.8 : 1.2: 1.

Konsumsi tinggi MUFA memiliki efek positif terhadap kontrol glikemik dan faktor risiko kardiovaskular, sehingga dapat direkomendasikan sebagai alternatif yang efektif.

Konsumsi PUFA yang disarankan adalah asam lemak omega-3 yaitu *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) yang berasal dari ikan dan tumbuhan seperti *chia seed*. Konsumsi *alpha lipoic acid* (ALA) dianjurkan pada pasien diabetes karena dapat mencegah penyakit jantung dan memiliki efek positif terhadap kesehatan secara umum, sehingga disarankan untuk mengkonsumsi ikan setidaknya 2 kali seminggu sebanyak 2 porsi.

Pembatasan konsumsi bahan makanan tinggi lemak jenuh, kolesterol dan lemak trans pada pasien diabetes, sama seperti pada populasi umumnya yaitu <300mg/hari atau <200 mg/hari pada individu dengan LDL >100 mg/dL. Sumber lemak dari tumbuhan berupa stanol dan sterol dapat menurunkan kolesterol total dan kolesterol LDL. Pada pasien diabetes dengan dislipidemia, jumlah lemak stanol dan sterol dapat yang direkomendasikan yaitu 1,6-3g/hari.

7) Kebutuhan vitamin

Suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan pada pasien diabetes bila dibutuhkan atau terdapat defisiensi vitamin.

8) Konsumsi garam

Konsumsi natrium yang disarankan sama dengan orang sehat, yaitu ≤1500 mg per hari. Pada pasien diabetes yang juga menderita hipertensi perlu dilakukan pengurangan natrium. 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.

9) Konsumsi serat

Jumlah konsumsi serat yang disarankan adalah 14 gram/1000 kal atau 20-35 gram per hari, karena efektif dalam memperbaiki hiperglikemia postprandial. Serat dari makanan yang tidak diproses seperti sayuran, buah-buahan, biji-bijian dan polong-polongan disarankan, namun jika diperlukan maka dapat ditambahkan suplemen serat seperti inulin, β -glucan, dan lain-lain.

Tabel 9. Rekomendasi terapi gizi medik

Topik	Rekomendasi	Level
Efektivitas terapi gizi	Program terapi gizi medik individual pada diabetesi direkomendasikan sebagai bagian terintegrasi dan efektif bersamaan dengan terapi lainnya untuk mencapai target terapi DM dan untuk pencegahan terjadinya DM	A
	Pada pasien diabetes dengan BB lebih dan <i>obes</i> , pemberian pola makan sehat seimbang dengan penurunan masukan energi total perlu dilakukan untuk mencapai penurunan BB ataupun menjaga BB yang sehat.	A
Keseimbangan energi	Penurunan berat badan 5% dapat dicapai dengan kombinasi pengurangan asupan kalori dan perbaikan gaya hidup. Program pengelolaan BB pada pasien diabetes direkomendasikan	A
Pola makan dan distribusi makronutrien	Berbagai jenis variasi pola makan dapat diterima untuk tata laksana pada pasien diabetes tipe 2 dan prediabetes.	B
Karbohidrat	Jumlah karbohidrat dan pemakaian insulin menjadi faktor yang sangat mempengaruhi response glikemik setelah makan.	A
	Untuk individu yang menggunakan insulin maka waktu dan dosis insulin harus disesuaikan dengan waktu dan jumlah karbohidrat yang diberikan untuk meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi risiko hipoglikemia.	B
	Indeks glikemik (<i>glycemix index</i>) dan <i>glycemic load</i> merupakan faktor penting yang harus diperhitungkan oleh pasien dalam pemilihan makanan. Konsumsi makanan dengan indeks glikemik yang	B

	rendah antara lain <i>whole grain</i> , kacang-kacangan, buah, salad hijau dan sayuran.	
Karbohidrat	Konsumsi karbohidrat sederhana atau <i>grain</i> yang diproses terutama makanan yang manis, pasta, roti putih, nasi putih, sereal rendah serat dan kentang sebaiknya dibatasi	B
Serat	Jumlah konsumsi serat direkomendasikan 14 gram/1000 kal (20-35 gram) per hari namun jika dapat ditoleransi, maka masih dapat diberikan hingga 50 gram/hari.	A
Pemanis alternatif	Pemanis alternatif dapat digunakan sebagai pengganti gula, asal tidak melebihi batas aman konsumsi harian (<i>accepted daily intake</i> (ADI)).	B
Protein	Pada pasien diabetes direkomendasikan asupan protein tidak kurang dari 1,2 gram/kgBB atau 10-20% total asupan kalori	B
	Rekomendasi jumlah konsumsi protein pada pasien diabetes tanpa gangguan ginjal masih belum ada bukti yang konklusif, sehingga target bersifat individual.	C
	Pasien diabetes dengan gangguan ginjal tidak direkomendasikan untuk mengurangi jumlah asupan protein di bawah normal karena tidak meningkatkan kadar glikemik, risiko kardiovaskular ataupun menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus.	A
Lemak	Persentase total lemak dibatasi <30% dari total asupan harian.	B
	Konsumsi sumber lemak tak jenuh dari ikan 2 kali seminggu sebagai sumber asam lemak omega 3 direkomendasikan. Asupan kolesterol dibatasi <300 mg/hari atau pada individu dengan kolesterol LDL >100 mg/dL dibatasi menjadi <200 mg/hari.	B
Suplementasi mikronutrien	Tidak ada bukti jelas bahwa suplemen makanan dengan vitamin, mineral (seperti kromium dan vitamin D), atau rempah-rempah (seperti kayu manis atau lidah buaya) dapat meningkatkan hasil terapi diabetes, kecuali memang diperlukan pada seseorang yang mengalami defisiensi mikronutrien.	C
Sodium	Rekomendasi asupan garam pada diabetes ≤1500 mg/hari. Pada pasien diabetes dengan hipertensi perlu dilakukan restriksi asupan sodium namun bersifat individual.	B

Rekomendasi terapi nutrisi pada pasien DM dengan ulkus

- a) Kebutuhan energi adalah 30-35 kkal/kgBB/hari. Rumus tersebut sudah disesuaikan menurut penurunan berat badan, peningkatan berat badan atau level obesitas. Pasien dengan *underweight* atau

mengalami penurunan berat badan yang bermakna memerlukan tambahan kalori.

- b) Kebutuhan protein antara 1,25-1,5 g/kgBB/hari untuk mencegah atau meminimalisir *muscle wasting* (protein >2 g/kgBB/hari memiliki dampak negatif terhadap fungsi ginjal dan hati dan dapat menyebabkan dehidrasi.
- c) Kebutuhan cairan adalah 30-35 ml/kgBB/hari atau 1 ml/kkal/hari. Tambahan cairan diperlukan jika mengalami dehidrasi, demam, muntah, keringat berlebih, diare atau luka dengan *high output drainase*.
- d) Intervensi nutrisi sebaiknya dimulai dengan modifikasi asupan makan dan penambahan dengan menggunakan suplementasi nutrisi oral sebelum dipertimbangkan untuk nutrisi enteral.
- e) Pemberian suplementasi multivitamin dan mineral untuk mereka yang memiliki risiko tinggi terjadinya malnutrisi, dimana mikronutrien yang adekuat tidak diperoleh dari makanan.
- f) Suplemen yang mengandung arginine dapat diberikan pada pasien dengan ulkus stadium II atau lebih.

c. Latihan fisis

Tata laksana latihan fisis untuk pasien diabetes dibagi menjadi tiga kelompok yaitu:

1) Latihan fisik untuk preventif

Tujuan umum tindakan preventif adalah untuk meningkatkan regulasi insulin terutama pada pasien prediabetes, yang dapat dicapai melalui strategi meningkatkan dan memelihara kebugaran fisik, meningkatkan dan mempertahankan performa otot dan mengendalikan faktor risiko. Target capaian yang diharapkan adalah pasien mengerti tingkat aktivitas fisik dan intensitas latihan aerobik yang efektif untuk mencegah terjadinya komplikasi diabetes melitus, membantu penurunan berat badan, serta mencapai kualitas hidup yang optimal.

2) Latihan fisik untuk pasien DM tanpa komplikasi

Prinsip tata laksana rehabilitasi medik pada pasien DM tanpa komplikasi, adalah untuk menunda atau mencegah komplikasi kardiovaskular dan neuromuskuloskeletal. Target capaian pada program rehabilitasi medik adalah perbaikan uji kebugaran kardiorespirasi dan otot, mempertahankan massa otot, meningkatkan aktivitas fisik menjadi kategori sedang, dan mencapai kualitas hidup yang optimal.

Program rehabilitasi medik dalam upaya mencegah komplikasi, meliputi

- a) Edukasi pada pasien diabetes dengan penekanan pada panduan diet, latihan, modifikasi perilaku. Metode edukasi dapat dilakukan dengan cara tatap muka dan *cognitive reframing teaching*. Tujuan utama dari edukasi diharapkan dapat memperbaiki kadar HbA1c terutama pada 1-6 bulan pasca edukasi.
- b) 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. Kegiatan sehari-hari atau aktivitas sehari-hari bukan termasuk dalam latihan jasmani. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. 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 jasmani. Pasien dengan kadar glukosa darah

<100 mg/dL harus mengkonsumsi karbohidrat terlebih dahulu dan bila >250 mg/dL dianjurkan untuk menunda latihan jasmani.

Pasien diabetes asimtomatik tidak diperlukan pemeriksaan medis khusus sebelum memulai aktivitas fisik intensitas ringan-sedang, seperti berjalan cepat. Subyek yang akan melakukan latihan intensitas tinggi atau memiliki kriteria risiko tinggi harus dilakukan pemeriksaan medis dan uji latih sebelum latihan fisik.

3) Latihan fisik untuk pasien DM dengan komplikasi

Komplikasi pada pasien DM yang sering terjadi adalah neuropati, angiopati, artropati, kaki diabetes, ulkus diabetes. Prinsip tata laksana rehabilitasi medik untuk mencegah komplikasi adalah mengendalikan kadar glukosa darah dan penyakit premorbid, menurunkan risiko disabilitas, serta memperbaiki kualitas hidup.

Strategi yang dilakukan adalah peresapan latihan yang aman dan efektif untuk meningkatkan mobilitas dan aktivitas kehidupan sehari-hari, mengurangi nyeri, kontrol glukosa darah, mempertahankan integritas sistem muskuloskeletal, mencegah sindrom dekondisi akibat imobilisasi, serta rekondisi pasca imobilisasi.

Target capaian program rehabilitasi medik adalah kemandirian dalam mobilitas dan aktivitas kehidupan sehari-hari yang optimal, kontrol nyeri, kemandirian pasien saat dirawat, serta menghindari re-hospitalisasi. Latihan fisik yang dianjurkan adalah *resistance training* (latihan beban) 2-3 kali per minggu sesuai dengan petunjuk dokter. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani.

d. Intervensi farmakologis

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

1) Obat antihiperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia oral

dibagi menjadi lima golongan:

a) Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidinedion (TZD)

(1) Metformin

Metformin mempunyai efek menurunkan glukosa darah dengan cara memperbaiki resistensi insulin, namun tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Cara kerja metformin adalah mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa perifer.

Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Metformin dapat dilanjutkan dan ditambahkan dengan obat hipoglikemik oral lainnya maupun insulin, selama dapat ditoleransi dan tidak ada kontraindikasi.

Metformin terbukti efektif, aman, murah, dan dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular dan kematian. Sediaan metformin dapat berupa sediaan *immediate-release* yang diberikan dua kali sehari ataupun sediaan lepas lambat (*extended release*) yang diberikan hanya sekali sehari.

Penurunan HbA1c pada pemberian metformin juga cukup efektif, yaitu sekitar 1-1,3%.

Metformin juga dapat menurunkan berat badan sehingga dapat digunakan untuk pasien prediabetes dengan indeks massa tubuh lebih besar dari 35 kg/m². Kombinasi metformin dengan insulin juga sering dilakukan untuk mencegah peningkatan berat badan akibat terapi insulin. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian metformin adalah gangguan gastrointestinal. Hal ini dapat diatasi dengan pemberian dosis rendah pada awal terapi dan dilakukan titrasi secara perlahan-lahan, atau menggunakan sediaan *extended-release*. Pemberian metformin setelah makan juga merupakan salah satu cara untuk mengurangi risiko gangguan gastrointestinal.

Penggunaan metformin dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan defisiensi vitamin B12, sehingga pemeriksaan kadar vitamin B12 secara berkala perlu dipertimbangkan, terutama pada pasien dengan anemia atau neuropati perifer.

Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Pada laju filtrasi glomerulus (LFG) 60-90 mL/menit/1,73 m² dapat diberikan 2000 mg per hari, LFG 45-60 mL/menit/1,73 m² diberikan 1000 mg per hari, LFG 30-45 mL/menit/1,73 m² diberikan 500 mg per hari, dan dikontraindikasikan bila LFG <30 mL/menit/1,73 m². Pasien dengan gangguan hati berat, serta dengan kecenderungan hipoksemia, misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), gagal jantung kelas III-IV sesuai klasifikasi *New York Heart Association*, perlu diperhatikan risiko terjadinya asidosis laktat, meskipun pengumpulan data Cochrane pada 347 penelitian membuktikan tidak terjadi kasus asidosis laktat pada lebih dari 70.000 pasien per tahun yang menggunakan metformin.

(2) Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion (TZD) merupakan obat yang bekerja sebagai agonis dari enzim *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR- γ), yaitu reseptor insulin yang terdapat di sel otot, lemak, dan hati. Golongan obat ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di sel otot dan lemak, serta menurunkan produksi glukosa di hati. Penurunan HbA1c pada pemberian tiazolidinedion juga cukup efektif, yaitu sekitar 0,5-1,4%.

Obat ini dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450

di dalam hati, sehingga harus diperhatikan bila diberikan bersamaan dengan obat yang bekerja sebagai induktor atau inhibitor sitokrom P450 lainnya. Obat ini juga dapat menyebabkan edema dan penambahan berat badan, sehingga tidak boleh diberikan pada pasien gagal jantung kelas III atau IV *New York Heart Association* (NYHA). Obat yang termasuk dalam golongan tiazolidinedion adalah pioglitazone dan rosiglitazon, namun pada tahun 2013 Badan Pengawas Obat dan Makanan dari Amerika Serikat (*Food Drug Administration*) telah melarang penggunaan obat rosiglitazon karena dapat mengakibatkan gagal jantung. Tiazolidinedion juga dapat menyebabkan gangguan hati, sehingga perlu dilakukan pemantauan laboratorium untuk fungsi hati secara berkala.

Pada tahun 2011, FDA memberikan peringatan untuk penggunaan pioglitazone pada pasien dengan kanker kandung kemih aktif dan riwayat kanker kandung kemih. Hal ini karena data hasil studi kohort menunjukkan peningkatan risiko kanker kandung kemih pada pasien yang terpapar pioglitazone.

Obat tiazolidinedion dapat mengakibatkan peningkatan risiko patah tulang terutama pada bagian distal ekstremitas atas dan bawah, sehingga sebaiknya tidak diberikan pada pasien osteoporosis ataupun osteopenia.

b) Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

(1) Sulfonilurea

Sulfonilurea (SU) merupakan obat golongan insulin sekretagog yang bekerja memacu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Mekanisme kerja SU adalah menstimulasi sel beta pankreas untuk mensekresi insulin, dengan cara mengikat reseptor SU (SUR), yang merupakan subunit kanal kalium

yang tergantung pada ATP (*potassium ATP-dependent* (K_{ATP})) dan terdapat di membran sel beta pankreas. Ikatan antara SU dengan SUR akan mengakibatkan kanal kalium tertutup dan kanal kalsium terbuka sehingga memfasilitasi influks Ca^{2+} ke dalam sel. Hal ini akan mengakibatkan sel beta pankreas mengalami depolarisasi dan memicu eksositosis insulin.

Golongan SU merupakan obat antidiabetik yang paling efektif dalam menurunkan glukosa darah, namun keefektifan obat ini akan berkurang bila fungsi sel beta pankreas sudah menurun. Penurunan HbA1c pada pemberian SU juga cukup efektif, yaitu sekitar 0,4-1,2%.

Sulfonilurea dapat dikombinasikan dengan obat antidiabetik oral lainnya ataupun insulin. Pemberian SU sebagai obat lini pertama bahkan perlu dipertimbangkan pada pasien DM tipe 2 yang tidak mengalami kelebihan berat badan (*overweight*) dan ada riwayat keluarga juga menderita DM tipe 2.

Golongan sulfonilurea juga memiliki risiko hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Obat ini harus diberikan 30 menit sebelum makan, karena bekerja pada sekresi insulin fase pertama. Pasien DM memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi untuk mengalami gangguan kardiovaskular dan serebrovaskular. Obat SU generasi modern seperti glimepiride, gliclazide dan glibenclamide, selain dapat mengurangi risiko gangguan vaskular, juga dapat melindungi jantung setelah serangan infark miokard melalui mekanisme *ischaemic cardiac preconditioning*. Keadaan prekondisi iskemik (*ischemic preconditioning* (IP)) merupakan mekanisme kardioprotektif endogen yang melindungi jantung dari kerusakan yang mematikan bila terjadi iskemia atau infark.

Penggunaan SU pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (*chronic kidney disease* (CKD)) stadium 3 harus dilakukan penyesuaian dosis karena dapat terjadi risiko hipoglikemia.

Pada keadaan penyakit hati kronik, juga dapat terjadi peningkatan kejadian hipoglikemia karena metabolisme inaktivasi obat menurun dan masa paruh obat lebih panjang, kadar albumin darah menurun (hipoalbuminemia) sehingga jumlah obat bebas (*free drug*) di dalam plasma darah meningkat, dan terdapat deplesi cadangan glikogen serta gangguan glukoneogenesis.

(2) Meglitinide (Glinid)

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Metabolisme utama glinid terjadi di dalam hati dengan enzim CYP 3YP3A4 dan enzim CYP2C9. Obat ini diabsorbsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Efikasi penurunan HbA1c dapat mencapai 0.5-1%, dan mampu menurunkan glukosa darah puasa maupun prandial.

Efek samping yang dapat terjadi adalah hipoglikemia. Obat dihentikan bila LFG kurang dari 30 mL/menit.

c) Penghambat absorpsi glukosa: inhibitor alfa glukosidase

Golongan inhibitor alfa glukosidase bekerja dengan cara memperlambat absorpsi karbohidrat pada saluran cerna, sehingga bermanfaat untuk menurunkan glukosa darah setelah makan. Contoh obat golongan ini adalah acarbose dan voglibose. Efikasi penurunan HbA1c dapat mencapai 0.5-0,8%, dan lebih efektif bila

diberikan dengan makanan tinggi serat.

Efek samping yang sering dilaporkan oleh pengguna obat ini adalah gangguan pada saluran cerna, seperti rasa kembung, sering buang angin (flatus) dan diare. Penyesuaian dosis tetap perlu dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan dihentikan bila LFG kurang dari 30 mL/menit/1,73m². Risiko hipoglikemia terkait penggunaan obat ini relatif lebih rendah dibandingkan obat antidiabetik lainnya. Pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang berat dan *irritable bowel syndome*, obat ini sebaiknya juga tidak diberikan.

d) Penghambat dipeptidil peptidase-4 (*dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor*)

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 alanine atau proline di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan membran *brush border* ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut di dalam plasma. Inhibitor DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide (GLP)-1*. Proses inhibisi ini akan menyebabkan meningkatnya kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)* dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, mempertinggi responss insulin, dan mengurangi sekresi glukagon.

Inhibitor DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin. Pemberian DPP-4 inhibitor untuk monoterapi atau bersamaan dengan metformin memiliki risiko hipoglikemia yang rendah, sehingga tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis. Pemberian DPP-4 inhibitor bersama dengan insulin atau golongan

sulfonilurea, harus dilakukan penyesuaian dosis karena dapat terjadi hipoglikemia. Obat ini tidak menyebabkan peningkatan berat badan, sehingga dapat dipergunakan pada pasien dengan berat badan normal ataupun berat badan berlebih (*overweight*). Penurunan HbA1c pada pemberian DPP-4 inhibitor 0,5-0,9%.

Efek samping yang dapat terjadi adalah pankreatitis, namun angka kejadiannya sangat kecil. Potensi obat ini juga tidak terlalu tinggi dalam menurunkan HbA1c yaitu sekitar 0,5-0,9% dan relatif lebih mahal dibandingkan dengan obat antidiabetik lainnya.

- e) Penghambat *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2)
Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2 inhibitor) adalah protein pada manusia yang memfasilitasi reabsorpsi glukosa dalam ginjal. Cara kerja obat inhibitor SGLT-2 adalah menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin sehingga kadar glukosa darah akan menurun. Obat di kelas inhibitor SGLT-2 termasuk empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin dan ipragliflozin.

Penurunan HbA1c pada pemberian SGLT-2 inhibitor 0,5-0,9%.

Obat golongan ini mempunyai manfaat juga untuk menurunkan berat badan 0,7 – 3,5 kg, sehingga banyak digunakan pada pasien DM tipe 2 dengan berat badan berlebih. Beberapa penelitian juga menunjukkan kemampuannya untuk menurunkan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital, yang terjadi akibat peningkatan ekskresi glukosa melalui urin. Pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan bila LFG kurang dari 45 mL/menit. Ketoasidosis juga dapat terjadi akibat penggunaan SGLT-2 inhibitor, yang disebabkan karena efek

penurunan volume intravaskular.

Rekomendasi terbaru dari *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2019 juga menempatkan SGLT-2 inhibitor sebagai terapi setelah metformin dan perubahan pola hidup, pada pasien DM tipe 2 yang disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung atau penyakit ginjal kronik.

f) DLBS3233

DLBS3233 adalah fraksi bioaktif yang mengandung *Lagerstroemia speciosa* dan *Cinnamomum burmannii*. Uji klinis membuktikan bahwa obat ini dapat meningkatkan ekspresi PI3 kinase, Akt, GLUT-4, PPAR γ dan PPAR- δ pada level mRNA pada sel-sel 3T3 swiss albino pre-adiposit. Fraksi bioaktif ini juga mampu mengurangi ekspresi gen resistin, meningkatkan GLUT-4 dan adiponektin pada level mRNA. DLBS3233 bekerja dengan cara menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan asupan glukosa di sel otot dan lemak. Pada pasien DM tipe 2 terbukti bahwa pemberian DLBS3233 dapat mengontrol glukosa darah, kadar insulin dan lipoprotein termasuk LDL, HDL dan trigliserida. Obat ini dapat digunakan sebagai monoterapi atau terapi kombinasi dengan obat hipoglikemik oral maupun insulin. Dosis pemberian yang dianjurkan adalah 1 kali sehari. Obat ini cukup aman dikonsumsi dan tidak ada efek samping obat yang dilaporkan.

Tabel 10. Profil obat antihiperqlikemia 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%
Tiazolidinedion	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 glucagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
SGLT-2 inhibitor	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%
DLBS3233	Meningkatkan asupan glukosa di sel otot dan lemak; dan menurunkan resistensi insulin	Tidak ada	Belum ada data

2) Obat antihiperglikemia suntik

a) Insulin

Dasar pemikiran terapi insulin adalah sekresi insulin fisiologis terdiri dari sekresi insulin basal dan sekresi insulin prandial. Terapi insulin diupayakan mampu meniru pola sekresi insulin yang fisiologis. Defisiensi insulin yang terjadi pasien DM tipe 2 umumnya dimulai dengan defisiensi insulin basal yang menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, namun dengan perjalanan penyakit dapat terjadi defisiensi insulin prandial sehingga terjadi pula keadaan hiperglikemia setelah makan. Terapi insulin untuk substitusi ditujukan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi.

Insulin diperlukan pada keadaan:

- (1) Ketoasidosis diabetik
- (2) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik
- (3) Hiperglikemia dengan asidosis laktat
- (4) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, *stroke*)
- (5) Kehamilan dengan DM atau diabetes melitus gestasional (DMG) yang tidak terkendali dengan perencanaan makan
- (6) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat

- (7) Penurunan berat badan yang cepat
- (8) Gagal dengan kombinasi obat antihiperglikemia oral dosis optimal
- (9) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap obat antihiperglikemia oral
- (10) Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Pemberian insulin harus dipertimbangkan jika pasien sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes dosis optimal namun HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$, atau saat pertama diperiksa HbA1c $>9\%$ (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L), atau terdapat gangguan metabolisme (katabolisme) seperti penurunan berat badan yang cepat, atau HbA1c $>9\%$ (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L).

Berdasarkan asalnya, insulin terbagi menjadi 3 jenis, yakni:

- (1) Insulin manusia

Istilah 'insulin manusia' lebih merupakan penamaan untuk menjelaskan bahwa insulin buatan ini memiliki cara kerja yang serupa dengan insulin yang diproduksi oleh tubuh manusia. Baik insulin manusia maupun analog diproduksi dengan cara memperbanyak protein insulin di dalam bakteri *E. coli*.

- (2) Insulin analog

Insulin analog merupakan upaya untuk membuat insulin yang lebih menyerupai profil insulin yang fisiologis (normal) di tubuh kita. Insulin analog telah mengalami proses modifikasi genetik sehingga cara dan waktu kerjanya bisa diatur sedemikian rupa

- (3) Insulin biosimilar

Saat ini juga terdapat insulin biosimilar yang dibuat menyerupai produk insulin original, dengan susunan asam amino yang sama namun cara

pembuatannya berbeda dengan originatornya.

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 9 jenis, yakni:

- (1) Insulin kerja pendek (*short acting insulin*)
- (2) Insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*)
- (3) Insulin kerja sangat cepat (*ultra-fast acting insulin*)
- (4) Insulin kerja menengah (*intermediate acting insulin*)
- (5) Insulin kerja panjang (*long acting insulin*)
- (6) Insulin kerja ultra panjang (*ultra-long acting insulin*)
- (7) Insulin campuran tetap, kerja pendek dan menengah (*mixtard*)
- (8) Insulin campuran tetap, kerja cepat dan menengah (*premixed insulin*)
- (9) Insulin campuran tetap, kerja cepat dan ultra panjang (*co-formulation insulin*)

Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia (penatalaksanaan hipoglikemia dapat dilihat dalam bagian komplikasi akut DM) dan reaksi imunologi terhadap insulin atau resistensi insulin.

Cara penyuntikan insulin: insulin umumnya diberikan dengan suntikan di bawah kulit (subkutan), dengan arah alat suntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit.

Lokasi penyuntikan, cara penyuntikan dan rotasi tempat suntik harus dilakukan dengan benar. Penyuntikan dilakukan pada daerah: perut sekitar pusat sampai ke samping, kedua lengan atas bagian luar (bukan daerah deltoid) dan kedua paha bagian luar.

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. 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 U-100 artinya 100 unit/mL dan U-300 yang berarti 300 unit/mL.

Penggunaan insulin berdasarkan mekanisme hiperglikemianya:

(1) Insulin basal

Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa atau sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal, yaitu insulin kerja menengah, kerja panjang atau ultra panjang; atau insulin campuran tetap (*mixtard insulin*, *premixed insulin* dan *co-formulation insulin*).

Mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh insulin basal adalah melalui stimulasi *uptake* glukosa di perifer, terutama di sel otot dan sel lemak dan menghambat produksi glukosa di hati. Insulin basal untuk pasien rawat jalan dimulai dengan dosis 10 unit/hari atau 0,2 unit/kgBB, dan penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan menambah atau mengurangi 2-4 unit setiap 3-5 hari bila sasaran terapi glukosa darah puasa belum tercapai. Obat antihiperglikemia oral tetap dilanjutkan meskipun pasien sudah menggunakan insulin basal. Pada keadaan glukosa darah basal sudah mencapai kurang dari 130 mg/dL tetapi glukosa darah prandial masih lebih dari 180 mg/dL, maka insulin basal dapat dikombinasikan dengan insulin kerja cepat atau agonis GLP-1.

(2) Insulin prandial

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 pendek (*short acting*) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan, insulin kerja cepat (*rapid acting*) dan insulin kerja sangat cepat (*ultra-fast acting*) yang disuntikkan 5 - 10 menit sebelum makan atau insulin campuran (*premix insulin dan co-formulation insulin*).

Dosis insulin prandial disesuaikan dengan kadar glukosa darah, waktu pemberian makan dan konsumsi karbohidrat. Dosis awal umumnya 4 unit atau 10% dari dosis basal, yang diberikan setiap sebelum makan. Penyesuaian dosis dilakukan setiap 3-4 hari dengan menambahkan atau mengurangi 1-2 unit atau 10-15% dari dosis sebelumnya.

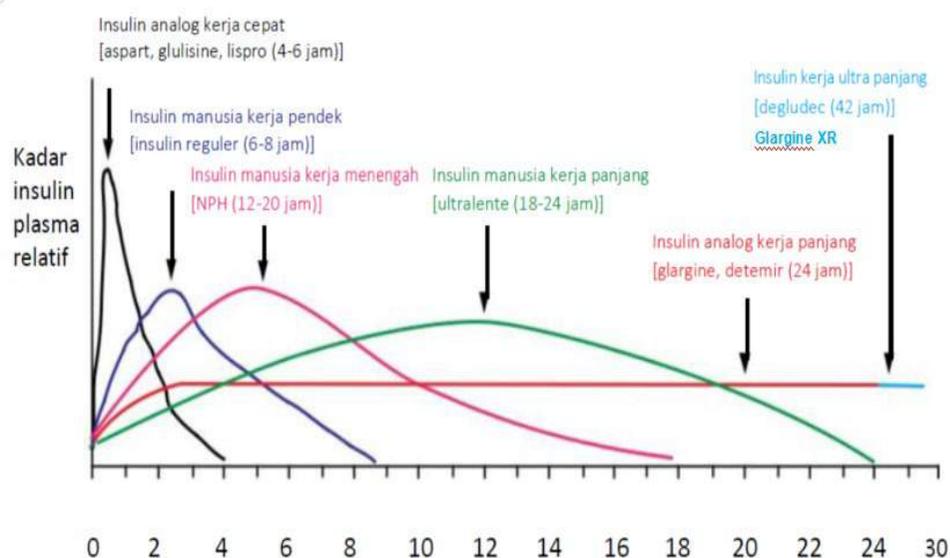
Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan responss individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian.

Insulin kerja cepat, kerja sangat cepat atau kerja pendek sering juga digunakan untuk mengatasi keadaan hiperglikemia akut, karena selain kerjanya yang cepat, larutannya juga jernih sehingga bisa diberikan secara intravena baik bolus ataupun drip.

Tabel 11. Masa kerja insulin

Jenis Insulin	Onset	Puncak	Durasi Aksi
Insulin kerja pendek (<i>short acting insulin</i>)	± 30 menit-1 jam	2-4 jam	6-8 jam
Insulin kerja cepat (<i>rapid-acting insulin</i>)	± 15 menit	1-2 jam	3-6 jam

Insulin kerja sangat cepat (<i>ultra-fast acting insulin</i>)	± 9 menit	1-2 jam	3-6 jam
Insulin kerja menengah (<i>intermediate acting insulin</i>)	1-2 jam	6-10 jam	± 12 jam
Insulin kerja panjang (<i>long-acting insulin</i>)	1-1,5 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam
Insulin kerja ultra panjang (<i>ultra-long acting insulin</i>)	30-90 menit	Tanpa puncak	36-42 jam
Insulin campuran tetap kerja pendek dan menengah	30-60 menit	2-12 jam	18-24 jam
Insulin campuran tetap kerja cepat dan menengah (<i>premix insulin</i>)	10-20 menit	1-4 jam	18-24 jam
Insulin campuran tetap kerja cepat dan ultra panjang (<i>co-formulation insulin</i>)	± 15 menit	72 menit	± 24 jam



Gambar 1. Pola farmakokinetik berbagai jenis insulin

b) Agonis reseptor GLP-1 / *incretin mimetic*

Saluran pencernaan memiliki sel-sel enteroendokrin yang terdapat di sepanjang usus kecil dan usus besar, yang berkontribusi untuk mengontrol homeostasis energi dengan mensekresi hormon yang penting untuk regulasi rasa kenyang, motilitas usus dan mengatur fungsi pulau langerhans pankreas. 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 *glucagon-like peptide* (GLP)-1.

Hormon GIP adalah suatu peptida asam amino 42 tunggal yang terletak di kromosom 17 pada manusia. Hormon GIP ini disekresikan dalam satu bentuk bioaktif tunggal oleh sel K dan dilepaskan dari usus kecil bagian atas (duodenum dan jejunum proksimal) sebagai respons terhadap metabolisme karbohidrat dan lipid. Hormon GLP-1 adalah suatu produk gen proglukagon, terletak di rantai panjang kromosom 2, yang mengkode GLP-1 dan glukagon. Hormon GLP-1 terekspresikan di sel-sel L mukosa yang terletak di usus bagian distal (ileum dan kolon), dan juga terekspresikan di sel alfa pankreas, serta di neuron dari beberapa bagian otak yaitu hipotalamus, hipofisis, nukleus saluran solitaires dan nukleus retikuler. Hormon GIP dan GLP-1 juga beraksi pada tipe-tipe sel lain yang mempengaruhi homeostasis energi. Hormon GIP ini meningkatkan penyimpanan energi dalam adipositas, sedangkan GLP-1 mengatur homeostasis glukosa melalui inhibisi sekresi glukagon dan pengosongan lambung, dan menyebabkan rasa kenyang sebagai pengontrol berat badan. Aksi insulinotropik kedua hormon ini melalui reseptor spesifik pada sel beta untuk meningkatkan biosintesis dan sekresi insulin, sehingga memelihara kemampuan endokrin pankreas untuk mengatur pembuangan dan penyimpanan energi setelah absorpsi nutrisi. Hormon GLP-1 dan GIP juga meningkatkan proliferasi dan ketahanan hidup sel beta. Pada orang normal setelah pencernaan makanan, sekresi glukagon oleh sel alfa pankreas ditekan dan sekresi insulin dari sel-sel beta dinaikkan dengan perantara sinyal endokrin GLP-1 dan GIP, dan

perantara sinyal neural seperti saraf adrenergik dan kolinergik. Pada pasien DM tipe 2 stimulasi sekresi insulin oleh GLP-1 dan GIP mengalami penurunan. Hormon GLP-1 *naive* mempunyai keterbatasan kegunaan karena waktu paruhnya hanya 1-2 menit pada orang sehat dan pasien diabetes, karena GLP-1 dan GIP akan dipecah oleh enzim DPP-4 yang terekspresikan di hampir seluruh jaringan tubuh.

Golongan obat yang termasuk agonis reseptor GLP-1 ini memiliki mekanisme kerja meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glukagon, sehingga dapat menurunkan HbA1c dengan cara menurunkan glukosa darah setelah makan. Sediaan obat yang termasuk dalam golongan ini berupa injeksi yang dapat disuntikkan 1-2 kali sehari atau 1 kali seminggu. Beberapa golongan obat agonis reseptor GLP-1 yang sudah banyak digunakan adalah liraglutide (disuntik satu kali sehari), lixisenatide (disuntik satu kali sehari), albiglutide (disuntik satu kali seminggu), dulaglutide (disuntik satu kali seminggu), exenatide (disuntik dua kali sehari), exenatide *extended-release* (disuntik satu kali seminggu), semaglutide (disuntik satu kali seminggu). Cara kerja agonis reseptor GLP-1 adalah juga memperlambat pengosongan lambung, sehingga dihindari pada pasien dengan gastroparesis. Pemakaian agonis reseptor GLP-1 dibatasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang berat, yaitu LFG kurang dari 30 mL per menit per 1,73 m².

Hormon GLP-1 juga memberikan efek proliferasi sel β dan supresi apoptosis pada pankreas, yang terbukti pada percobaan dengan hewan percobaan. Massa sel β tikus yang diterapi selama dua hari sampai dua minggu dengan agonis reseptor GLP-1 mengalami peningkatan 1,4-6,2 kali. Dosis liraglutide dimulai 0,6 mg dan dinaikkan menjadi 1,2 mg setelah 1 minggu kemudian, selanjutnya dapat mencapai dosis 1,8 mg sesuai toleransi pasien untuk mencapai kendali glikemik yang

optimal.

Penelitian pada binatang tikus mendapatkan kejadian kanker tiroid medular pada penggunaan albiglutide, dulaglutide, exenatide *extended-release* dan liraglutide, namun kejadian ini belum terbukti pada manusia. Oleh karena itu obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat penyakit atau riwayat keluarga menderita penyakit *multiple endocrine neoplasia* tipe 2 atau kanker tiroid medular. Risiko kejadian pankreatitis juga perlu diperhatikan pada pemakaian agonis reseptor GLP-1 seperti halnya yang dapat terjadi pada penggunaan golongan DPP-4 inhibitor.

Penurunan HbA1c pada pemberian agonis reseptor GLP-1 juga efektif, yaitu sekitar 0,8-2%. Efek GLP-1 terhadap pengosongan lambung dan perasaan kenyang juga memberikan manfaat lain yaitu menurunkan berat badan 1-4 kg.

Efek ekstrapetabolik GLP-1 pada kardiovaskular, pernafasan dan sistem hipotalamus-hipofisis juga bermanfaat untuk pasien DM dengan gangguan kardiovaskular. Rekomendasi terbaru dari *American Diabetes Association* (ADA) dan *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) juga menempatkan agonis reseptor GLP-1 sebagai terapi setelah metformin dan perubahan pola hidup, pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerosis atau penyakit ginjal kronik.

Pasien DM tipe 2 yang sudah menderita penyakit jantung aterosklerotik, penggunaan obat SGLT-2 inhibitor dan agonis reseptor GLP-1, memiliki manfaat kardiovaskular yang sudah jelas. Pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit ginjal kronis, maka dipertimbangkan untuk pemberian SGLT-2 inhibitor dan agonis GLP-1, karena terbukti dapat mengurangi progresifitas penyakit ginjal kronis dan menurunkan kejadian kardiovaskular. Pemberian obat injeksi agonis reseptor GLP-1 lebih bermanfaat dalam menurunkan

glukosa darah daripada obat injeksi insulin.

- c) Kombinasi insulin basal dengan agonis reseptor GLP-1. Manfaat insulin basal terutama adalah untuk menurunkan glukosa darah puasa, sedangkan agonis reseptor GLP-1 menurunkan glukosa darah setelah makan, dengan target akhir adalah menurunkan HbA1c. Manfaat lain dari kombinasi insulin basal dengan agonis reseptor GLP-1 adalah risiko hipoglikemia dan potensi peningkatan berat badan yang rendah.

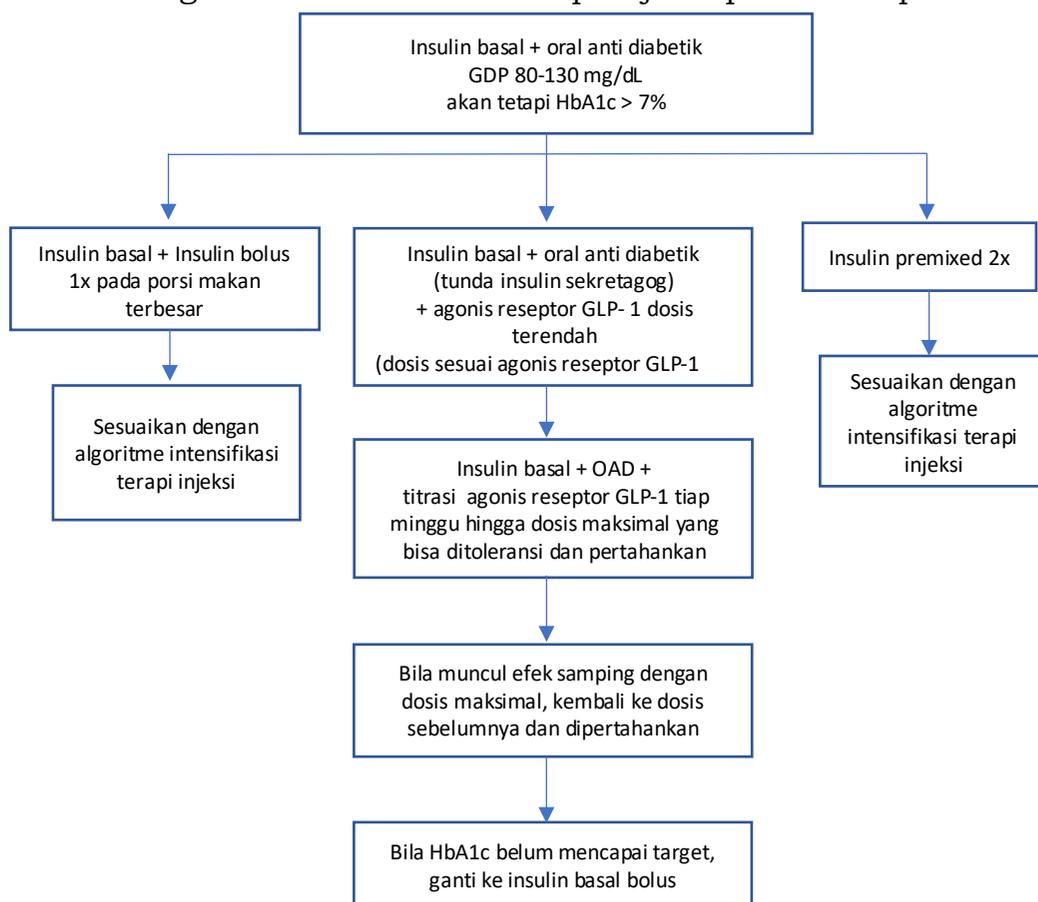
Kombinasi insulin basal dan agonis reseptor GLP-1 dapat diberikan secara terpisah atau dengan kombinasi dosis tetap (*fixed ratio combination*). Keuntungan pemberian secara terpisah adalah pengaturan dosis yang fleksibel dan terhindar dari kemungkinan interaksi obat, namun pasien kurang nyaman karena harus menyuntikkan 2 obat sehingga dapat mengakibatkan *clinical inertia*. Kombinasi tetap insulin dan agonis reseptor GLP-1 yang tersedia saat ini adalah IDegLira dan IGlarLixi.

IDegLira adalah kombinasi rasio insulin degludec dan liraglutide dalam rasio suntikan prefabrikasi 3 mL yang berisi 100 unit/mL (U/mL) degludec dan 3,6 mg/mL liraglutide. Degludec adalah insulin basal kerja panjang dengan waktu paruh sekitar 25 jam yang mekanismenya adalah pembentukan monomer dari multiheksamer, dengan penurunan glukosa berlangsung stabil. Liraglutide adalah analog agonis reseptor GLP-1 manusia dan 97% menjadi GLP-1 endogen, dengan waktu paruh sekitar 13 jam sehingga dapat diberikan sekali sehari. Dosis awal umumnya diberikan 16 unit, yang berarti 16 unit degludec dan 0,58 mg liraglutide. Dosis maksimal 50 unit, yang berarti 50 unit degludec dan 1,8 mg liraglutide. Pengaturan dosis dilakukan seminggu sekali, disesuaikan dengan kadar glukosa darah sebelum

sarapan.

IGlarLixi adalah kombinasi rasio glargine dan lixisenatide insulin, yang mengandung 100 U/mL glargine dan 33 lg/mL lixisenatide dalam pena injeksi 3 mL. Glargine U100 adalah insulin basal kerja panjang dengan waktu paruh sekitar 12,5 jam. Lixisenatide adalah agonis reseptor GLP-1 yang menghambat pelepasan glukagon, dengan waktu paruh 2-4 jam. Pemberian IGlarLixi juga cukup sekali sehari, umumnya saat pagi hari. Dosis awal umumnya diberikan 15 unit yang berarti 15 unit glargine dan 5 mcg lixisenatide, namun pada pasien yang sebelumnya tidak terkontrol dengan 30-60 unit insulin basal maka dosis awal dapat diberikan 30 unit yang berarti 30 unit glargine dan 10 mcg lixisenatide. Dosis maksimal 60 unit, yang berarti 60 unit glargine dan 20 mcg lixisenatide. Pengaturan dosis dilakukan sekali seminggu, disesuaikan dengan kadar glukosa darah sebelum sarapan

Algoritma intensifikasi terapi injeksi pada DM tipe 2



Gambar 2. Algoritma intensifikasi terapi injeksi pada DM tipe 2

3) Terapi kombinasi

Pemberian obat antihiperqlikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan responss kadar glukosa darah. Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan pemberian obat antihiperqlikemia oral tunggal atau kombinasi.

Intensifikasi pengobatan untuk pasien DM tipe 2 yang tidak mencapai target pengobatan tidak boleh ditunda dan harus segera dilakukan. Terapi kombinasi dapat pula dipertimbangkan pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosa namun dengan HbA1c $\geq 1,5\%$ (12,5 mmol/mol) di atas target glikemiknya.

Terapi dengan obat antihiperqlikemia oral kombinasi baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination* dalam bentuk tablet tunggal, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu dapat terjadi sasaran kadar glukosa darah yang belum tercapai, sehingga perlu diberikan kombinasi tiga obat antihiperqlikemia oral dari kelompok yang berbeda atau kombinasi obat antihiperqlikemia oral dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dengan kombinasi tiga obat antihiperqlikemia oral dapat menjadi pilihan. (lihat gambar 1 tentang algoritma pengelolaan diabetes melitus tipe 2).

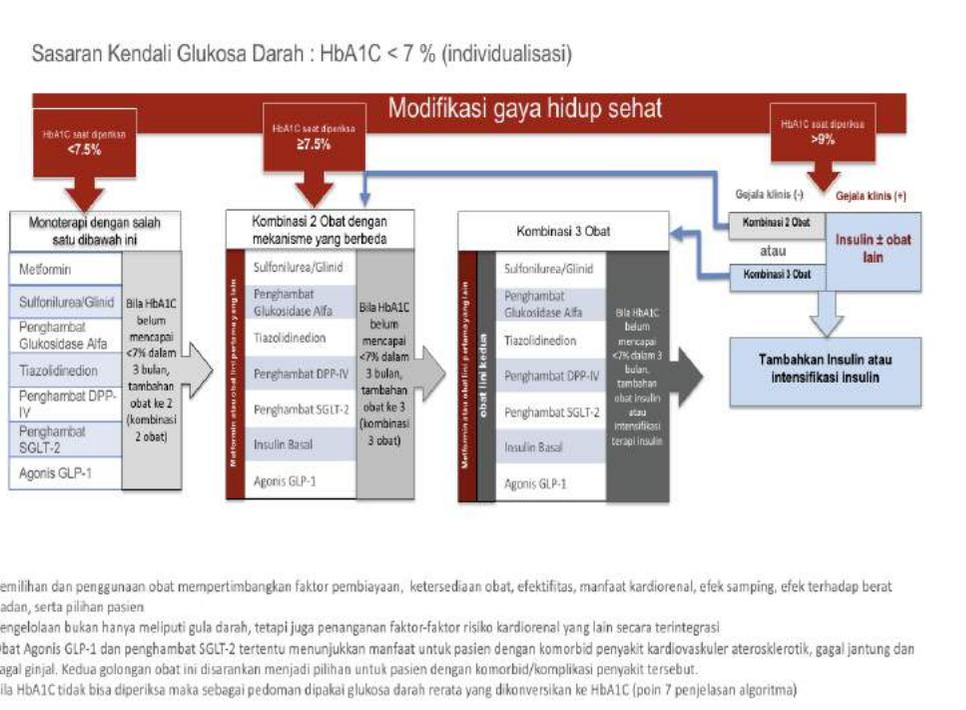
Kombinasi obat antihiperqlikemia oral dan insulin yang banyak dipergunakan adalah kombinasi obat antihiperqlikemia oral dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang), yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal adalah 10 unit yang diberikan sekitar jam

22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Pada keadaan di mana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial. Obat antihyperglikemia oral dapat dilanjutkan bila penggunaan insulin prandial hanya satu kali, tapi harus dihentikan bila menggunakan insulin prandial 2-3 kali sehari. Pada keadaan tertentu pemberian insulin basal dan prandial dapat dikombinasikan dengan metformin atau SGLT-2 inhibitor atau agonis GLP-1, dengan tujuan untuk mencegah peningkatan berat badan akibat insulin.

e. Individualisasi Terapi

Manajemen diabetes melitus harus bersifat individual. Pelayanan yang diberikan berbasis pada individu dimana keinginan, kebutuhan, dan kemampuan pasien menjadi komponen penting dan utama dalam menentukan pilihan dan 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).

Regimen pengobatan harus dievaluasi secara berkala setiap 3-6 bulan, dan disesuaikan dengan kebutuhan pasien dengan memperhatikan faktor risiko yang baru.



Gambar 3. Algoritme pengelolaan DM Tipe 2 yang baru terdiagnosis
Penjelasan untuk algoritma pengelolaan DM tipe 2

- a) Untuk pasien DM tipe 2 dengan HbA1c saat diperiksa $< 7,5\%$ maka pengobatan dimulai dengan modifikasi gaya hidup sehat dan monoterapi oral.
- b) 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 yang ditambah dengan obat lain dengan mekanisme kerja yang berbeda.
- c) Kombinasi 3 obat perlu diberikan bila pasien sudah mendapat terapi 2 macam obat selama 3 bulan namun tidak mencapai target HbA1c $< 7\%$
- d) Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa $> 9\%$ namun tanpa disertai dengan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan yang cepat, maka boleh 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.
- e) Untuk pasien dengan HbA1c saat diperiksa $> 9\%$ dengan disertai gejala dekompensasi metabolik maka diberikan terapi kombinasi insulin dan obat hipoglikemik lainnya.
- f) 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.
- g) Jika pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan, maka keputusan pemberian terapi dapat menggunakan pemeriksaan glukosa darah.
- h) HbA1c 7% setara dengan rerata glukosa darah sewaktu 154 mg/dL. HbA1c $7-7,49\%$ setara dengan rerata glukosa darah puasa atau sebelum makan 152 mg/dL, atau rerata glukosa

darah post prandial 176 mg/dL. HbA1c > 9% setara dengan rerata glukosa darah sewaktu \geq 212 mg/dL.

- 1) Pertimbangan pemilihan obat monoterapi
 - a) Metformin dianjurkan sebagai obat pilihan pertama pada sebagian besar pasien DM tipe 2. Pemilihan ini dengan alasan atau pertimbangan sebagai berikut :
 - (1) Efektivitasnya relatif baik;
 - (2) Efek samping hipoglikemianya rendah;
 - (3) Netral terhadap peningkatan berat badan;
 - (4) Memperbaiki luaran kardiovaskular;
 - (5) Harganya murah.
 - b) 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.
 - c) Sulfonilurea dapat dipilih sebagai obat pertama jika ada keterbatasan biaya, obat tersedia di fasilitas kesehatan dan pasien tidak rentan terhadap hipoglikemia.
 - d) 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.
 - e) Tiazolindinedion 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.
 - f) 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.
 - g) Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan pilihan

pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (PKVAS) atau memiliki risiko tinggi untuk mengalami PKVAS, gagal jantung atau penyakit ginjal kronik. Pemilihan obat ini juga harus mempertimbangkan ketersediaan dan harga.

h) Obat golongan agonis reseptor GLP-1 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.

2) Pertimbangan dalam memilih terapi kombinasi obat hipoglikemik oral

a) Permasalahan biaya

Bila harga obat atau pembiayaan menjadi pertimbangan utama, dan tidak terdapat komorbid penyakit kardiovaskular aterosklerotik (penyakit jantung koroner, *stroke* dan penyakit arteri perifer), gagal jantung dan penyakit ginjal kronik, maka untuk kombinasi dengan metformin pertimbangkan SU generasi terbaru dengan risiko hipoglikemia yang rendah, atau TZD, atau acarbose. Bila pasien sudah mendapatkan kombinasi 3 obat hipoglikemik oral namun tidak mencapai target HbA1c < 7% maka dimulai terapi kombinasi dengan insulin atau pertimbangkan kombinasi dengan penghambat DPP-4 atau penghambat SGLT-2.

b) 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 agonis GLP-1.

c) 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 agonis GLP-1.

- 3) Pengelolaan DM tipe 2 dengan komorbid penyakit kardiovaskular aterosklerotik (penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer), gagal jantung dan penyakit ginjal kronis

- a) Pasien dengan komorbid penyakit kardiovaskular aterosklerotik

Obat yang disarankan untuk kombinasi dengan metformin adalah penghambat SGLT-2, dan agonis reseptor GLP-1 yang terbukti mempunyai manfaat proteksi terhadap kardiovaskular. Pemberian kedua obat tersebut tetap harus mempertimbangkan fungsi ginjal. Pada keadaan dimana agonis reseptor GLP-1 atau penghambat SGLT-2 tidak dapat diberikan atau tidak tersedia, maka dianjurkan pilihan kombinasi dengan obat lain yang telah menunjukkan keamanan terhadap kardiovaskular seperti insulin.

- b) Pasien dengan komorbid gagal jantung dan penyakit ginjal kronik

Terapi kombinasi yang disarankan adalah metformin dan penghambat SGLT-2 bila fungsi ginjal baik, karena terbukti menurunkan progresivitas gagal jantung dan penyakit ginjal kronik pada *cardiovascular outcome trial* (CVOT). Pada keadaan dimana terdapat kontraindikasi pemberian penghambat SGLT-2 (pasien dengan LFG < 60 ml/menit) maka alternatif kombinasi yang disarankan adalah agonis reseptor GLP-1 yang juga terbukti mempunyai manfaat proteksi kardiovaskular. Selanjutnya bila diperlukan intensifikasi terapi karena belum mencapai target HbA1c < 7%, maka untuk penambahan obat berikutnya:

- (1) Pertimbangkan menambah obat kelas lain yang terbukti mempunyai manfaat kardiovaskular
- (2) Sulfonilurea generasi modern dengan risiko hipoglikemia rendah
- (3) Insulin

- (4) Penghambat DPP-4, namun pada pasien dengan gagal jantung hindari pemberian saxagliptin.
- (5) Hindari TZD bila ada gagal jantung

Keterangan mengenai obat:

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

f. Monitoring

Pada praktek sehari-hari, hasil pengobatan diabetes melitus tipe 2 harus dipantau secara terencana dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan jasmani, dan pemeriksaan penunjang.

Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah:

1) Pemeriksaan kadar glukosa darah

Tujuan pemeriksaan glukosa darah:

- a) Mengetahui apakah sasaran terapi telah tercapai
- b) Melakukan penyesuaian dosis obat, bila belum tercapai sasaran terapi

Waktu pelaksanaan pemeriksaan gula darah:

- a) Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
- b) Glukosa 2 jam setelah makan, atau
- c) Glukosa darah pada waktu yang lain secara berkala sesuai dengan kebutuhan.

2) Pemeriksaan HbA1c

Strategi diagnostik dan prognostik pada diabetes saat ini didasarkan pada dua tes historis, yaitu glukosa plasma atau kapiler dan glikohemoglobin. Tes hemoglobin terglisosilasi, yang disebut juga sebagai glikohemoglobin, atau hemoglobin glikosilasi (disingkat sebagai HbA1C), merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8-12 minggu sebelumnya. HbA1c diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun pada pasien yang telah mencapai sasaran terapi dan memiliki kendali glikemik stabil.

Pemeriksaan HbA1c dilakukan setiap 3 bulan pada pasien yang mendapat perubahan terapi atau glukosa darah tidak

terkontrol.

Untuk kondisi tertentu seperti anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak bisa dipakai sebagai alat evaluasi. Pengukuran kadar glukosa darah rentan terhadap sejumlah variabel pra-analitik termasuk konsumsi makanan baru-baru ini, penyimpanan sampel, variabilitas biologis yang tinggi, stres akut dan variasi diurnal, serta obat-obatan yang memengaruhi metabolisme glukosa seperti kortikosteroid, fibrat, siklosporin, penghambat beta, sulfametoksazol, diuretik tiazid dan hormon tiroid. Pemeriksaan HbA1c mempunyai kelemahan pada populasi tertentu seperti wanita hamil, lansia dan orang kulit hitam non-hispanik, anemia defisiensi besi yaitu, kadar hemoglobin lebih rendah dari 13 g/dL pada pria dan 12 g/dL pada wanita, dan pada pasien yang secara genetik cenderung mengalami hiperglikasi, peningkatan pergantian sel darah merah (misalnya anemia hemolitik, banyak kehilangan darah dan pada atlet), penyakit ginjal tahap akhir, konsumsi alkohol yang berat, dan hemoglobinopati yang berpotensi menyebabkan ketidaktepatan analitis yang lebih besar pada metode pengukuran kromatografi cair tekanan tinggi (*high performance liquid chromatography* (HPLC)), dan biaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan pengukuran glukosa.

Varian genetik seperti hemoglobin S dan C atau peningkatan hemoglobin janin bersama dengan turunannya yang dimodifikasi secara kimiawi dari hemoglobin (misalnya hemoglobin karbamatilasi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal) secara substansial juga dapat mengurangi keakuratan pengukuran HbA1c.

Rekomendasi ADA menyatakan bahwa pada pasien yang HbA1c dan glukosa darahnya tidak dapat diandalkan terutama pasien dengan hemoglobinopati, pasien yang mengalami perubahan sel eritrosit atau gangguan fungsi ginjal, maka disarankan untuk menggunakan pemeriksaan fruktosamin dan albumin terglikasi (*glycated albumin* (GA)).

Fruktosamin dan GA meningkat pada kadar glukosa tinggi yang abnormal seperti diabetes, dan karenanya dapat digunakan untuk menilai kontrol glukosa dalam jangka waktu pendek hingga menengah yaitu sekitar 14-21 hari. Hal ini berarti bahwa HbA1c memberikan informasi tentang kontrol glikemik jangka panjang yaitu selama periode 2-3 bulan, sedangkan pengukuran fruktosamin atau GA memberikan informasi tentang kontrol glukosa pada 2 minggu sebelumnya. Perbedaan penting dengan HbA1c adalah tingkat glikasi nonenzimatik albumin, yang kira-kira 9 hingga 10 kali lipat lebih tinggi dari hemoglobin manusia. Sebagai konsekuensi dari glikasi albumin yang lebih sensitif dibandingkan dengan hemoglobin, maka kadar darah GA menunjukkan fluktuasi yang lebih jelas daripada HbA1c, sehingga memungkinkan deteksi dini perubahan kadar glukosa darah. Pengukuran fruktosamin dan GA dengan demikian tampaknya tidak hanya berguna sebagai alternatif pemeriksaan kontrol glikemik dalam kondisi dimana HbA1c tidak dapat diandalkan, tetapi juga untuk mengidentifikasi gangguan kontrol glukosa darah sebelum terjadi perubahan pada HbA1c, serta untuk memantau pasien diabetes dengan glukosa darah yang berfluktuasi dan atau tidak terkontrol dengan baik.

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 10). 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.

3) Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan kadar glukosa darah dapat menggunakan darah kapiler. Saat ini banyak dipasarkan alat pengukur kadar glukosa darah cara reagen kering yang umumnya 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. Pemeriksaan ini dianjurkan bagi pasien dengan pengobatan insulin dosis multipel atau 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 ekskresi maksimal 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*. Prosedur PGDM dapat dilihat pada tabel 12.

Pemantauan glukosa darah mandiri terutama dianjurkan pada pasien DM yang direncanakan mendapat terapi insulin dan pasien DM dengan terapi insulin berikut:

- a) Wanita yang merencanakan hamil
- b) Wanita hamil dengan hiperglikemia
- c) Kejadian hipoglikemia berulang
- d) Pasien dengan HbA1c yang tidak mencapai target setelah terap

Tabel 13. Prosedur pemantauan glukosa darah mandiri (PGDM)

<ol style="list-style-type: none">(1) Pemeriksaan dilakukan pada waktu (tergantung tujuan pemeriksaan)<ol style="list-style-type: none">(a) Sebelum makan(b) 2 jam sesudah makan(c) Sebelum tidur malam(2) Pasien dengan kendali buruk/tidak stabil dilakukan pemeriksaan setiap hari(3) Pasien dengan kendali baik/stabil sebaiknya pemeriksaan 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 juga untuk penyesuaian dosis insulin dan memantau terjadinya hipoglikemia. (derajat rekomendasi B)(5) Pemeriksaan lebih sering dilakukan pada pasien yang melakukan aktivitas tinggi, pada keadaan krisis, ataupun pada pasien yang sulit mencapai target terapi (selalu tinggi, atau sering mengalami hipoglikemia), juga pada saat perubahan dosis terapi. (derajat rekomendasi B)

4) Pemantauan benda keton

Pemantauan benda keton dalam darah maupun dalam dalam urin cukup penting terutama pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang terkontrol buruk (kadar glukosa darah >300mg/dl). Pemeriksaan benda keton juga diperlukan pada pasien DM yang sedang hamil. Tes benda keton urin mengukur kadar asetoasetat, sementara benda keton yang penting adalah asam beta hidroksibutirat. Saat ini telah dapat dilakukan pemeriksaan kadar asam beta hidroksibutirat dalam darah secara langsung dengan menggunakan strip khusus. Kadar asam beta hidroksibutirat <0,6 mmol/L dianggap normal, diatas 1,0 mmol/L disebut ketosis dan melebihi 3,0 mmol/L indikasi adanya KAD. Pengukuran kadar glukosa darah dan benda keton secara mandiri, dapat mencegah terjadinya penyulit akut DM, khususnya KAD.

Kriteria pengendalian DM

Komplikasi kronik DM dapat dicegah dengan pengendalian DM yang baik. Definisi DM yang terkontrol baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi dan tekanan darah sesuai kriteria normal. Kriteria keberhasilan pengendalian DM dapat dilihat pada Tabel 13.

Tabel 14. Sasaran Pengendalian DM

	Sasaran
IMT (kg/m ²)	18,5 – 22,9
Tekanan darah sistolik (mmHg)	< 140 (B)
Tekanan darah diastolik (mmHg)	< 90 (B)
Glukosa darah preprandial kapiler (mg/dL)	80-130
Glukosa darah 1-2 jam PP kapiler (mg/dL)	<180
HbA1c (%)	< 7 (atau individual) (B)
Kolesterol LDL (mg/dL)	<100 (B) (<70 bila risiko KV sangat tinggi (B))
Kolesterol HDL (mg/dL)	Laki-laki >40 Perempuan >50 (B)
Trigliserida (mg/dL)	<150 (C)
Apo B (mg/dL)	< 90

Keterangan : KV = Kardiovaskular, PP = Post prandial

C. Kelainan komorbid

1. Dislipidemia pada diabetes melitus

Dislipidemia pada pasien DM lebih meningkatkan risiko timbulnya penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Pada pasien dewasa pemeriksaan profil lipid sedikitnya dilakukan setahun sekali dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Pada pasien yang pemeriksaan profil lipidnya menunjukkan hasil yang baik (LDL <100 mg/dL; HDL >50 mg/dL; trigliserida <150 mg/dL), maka pemeriksaan profil lipid dapat dilakukan 2 tahun sekali.

Gambaran dislipidemia yang sering didapatkan pada pasien diabetes adalah peningkatan kadar trigliserida, dan penurunan kadar kolesterol HDL, sedangkan kadar kolesterol LDL normal atau sedikit meningkat. Perubahan perilaku yang tertuju pada pengurangan asupan kolesterol dan lemak jenuh serta peningkatan aktivitas fisis terbukti dapat memperbaiki profil lemak dalam darah.

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 fisis, yang bertujuan untuk memperbaiki profil lipid dan mengurangi risiko terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik pada pasien DM.

Terapi farmakologis perlu dilakukan sedini mungkin bagi pasien diabetes yang disertai dislipidemia. Pada pasien DM dengan kadar trigliserida tinggi (≥ 150 mg/dL) dan/atau kolesterol HDL rendah (<40 mg/dL untuk pria, <50 mg/dL untuk wanita) harus dilakukan intensifikasi terapi gaya hidup dan mengoptimalkan kontrol glikemik.

Tabel 15. Rekomendasi pemberian statin pada pasien diabetes

Usia	Penyakit kardiovaskular aterosklerosis (ASCVD)	Rekomendasi pemberian statin
<40 tahun	Tidak Ada	Tidak diberikan
	Ada	Diberikan statin dengan target LDL <70 mg/dL. Bila LDL tetap ≥ 70 mg/dL meskipun sudah mendapat terapi statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi, pertimbangkan pemberian terapi tambahan dengan ezetimibe.
>40 tahun	Tidak ada	Pemberian statin perlu dipertimbangkan bila terdapat faktor risiko penyakit kardiovaskular aterosklerosis (LDL ≥ 100 mg/dL, hipertensi, merokok, penyakit ginjal kronis, albuminuria, dan riwayat keluarga menderita penyakit jantung aterosklerosis pada usia muda)
	Ada	Diberikan statin dengan target LDL <70 mg/dL. Bila LDL tetap ≥ 70 mg/dL meskipun sudah mendapat terapi statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi, pertimbangkan pemberian terapi tambahan dengan ezetimibe.

Sasaran terapi:

- a. Pada pasien DM, target utamanya adalah penurunan LDL.
- b. Pada pasien diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular, target LDL <100 mg/dL
- c. Pada pasien diabetes disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik, target LDL <70 mg/dL
- d. Pada wanita hamil penggunaan statin merupakan kontra indikasi

Rendahnya kadar kolesterol HDL dan disertai dengan peningkatan kadar trigliserida merupakan hal yang sering dijumpai pada pasien DM tipe 2. Penggunaan obat untuk meningkatkan HDL ataupun menurunkan trigliserida dalam hal menurunkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, tidak terbukti bermanfaat. Kadar trigliserida ≥ 500 mg/dL perlu segera diturunkan dengan terapi fibrat untuk mencegah timbulnya pankreatitis. Terapi kombinasi statin dengan obat pengendali lemak yang lain mungkin diperlukan untuk mencapai target terapi, dengan memperhatikan peningkatan risiko timbulnya efek samping.

Hipertrigliseridemia merupakan faktor risiko signifikan penyakit kardiovaskular, namun hubungannya masih lebih lemah dibandingkan dengan hiperkolesterolemia. Risiko tersebut lebih berhubungan dengan keadaan hipertrigliseridemia *moderate* dan *very severe* (≥ 900 mg/dL/ >10 mmol/L). Kadar trigliserida puasa ≥ 150 mg/dL ($>1,7$ mmol/L) dipertimbangkan sebagai peningkatan risiko,

namun kadar ≤ 150 mg/dL bukan merupakan kadar target terapi yang berbasis bukti.

2. Hipertensi pada diabetes melitus

Definisi hipertensi bila tekanan darah sistolik lebih dari 140 dan atau tekanan darah diastolik lebih dari 90. Hipertensi merupakan faktor risiko mayor untuk terjadinya komplikasi makro dan mikrovaskular.

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. Semua pasien DM tipe 2 dengan hipertensi harus melakukan pemeriksaan tekanan darah secara rutin di rumahnya.

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 dan tekanan darah diastolik < 90 mmHg. Pada pasien dengan risiko risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahun ke depan $> 15\%$, harus mencapai target tekanan darah sistolik < 130 mmHg dan tekanan darah diastolik < 80 mmHg. Pada wanita hamil dengan diabetes, dan sebelumnya menderita hipertensi dan sudah mendapat terapi antihipertensi maka target tekanan darah adalah $\leq 135/80$ mmHg untuk mengoptimisasi kesehatan ibu dan mengurangi risiko gangguan pertumbuhan janin. Pemberian terapi obat antihipertensi harus mempertimbangkan faktor risiko kardiovaskular, efek samping obat dan keinginan pasien.

Pengelolaan:

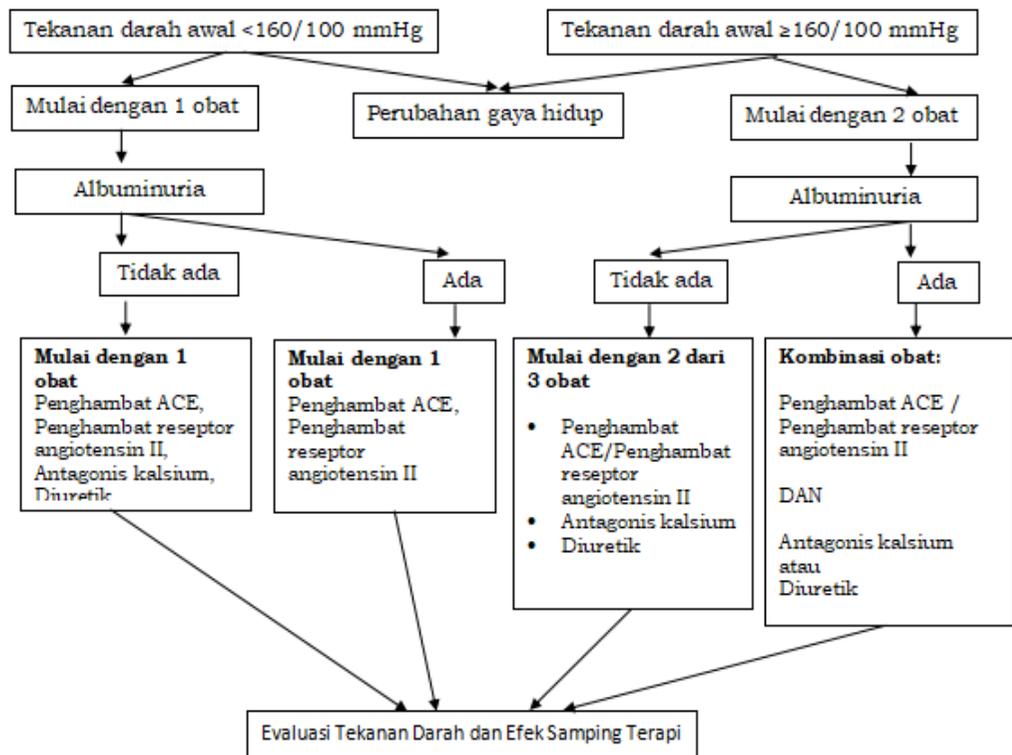
a. Non-farmakologis:

Pada pasien dengan tekanan darah $> 120/80$ mmHg diharuskan melakukan perubahan gaya hidup.

Modifikasi gaya hidup dengan cara menurunkan berat badan, meningkatkan aktivitas fisis, menghentikan merokok dan alkohol serta mengurangi konsumsi garam (≤ 1500 mg/hari), meningkatkan konsumsi buah dan sayuran (8-10 porsi per hari), produk *dairy low-fat* (2-3 porsi per hari)

b. Farmakologis:

- 1) 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.
- 2) Pada pasien dengan tekanan darah $\geq 160/100$ mmHg maka langsung diberikan terapi antihipertensi kombinasi.
- 3) Jenis antihipertensi yang digunakan:
 - a) Penghambat angiotensin converting enzyme (ACE inhibitor)
 - b) Penghambat reseptor angiotensin II (*angiotensin receptor blocker* (ARB))
 - c) Antagonis kalsium
 - d) Penghambat reseptor beta (*beta blocker*) selektif, dosis rendah
 - e) Diuretik dosis rendah



Gambar 4. Rekomendasi terapi hipertensi pada pasien diabetes

- c. 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.

3. Obesitas pada diabetes melitus

Prevalansi obesitas pada DM cukup tinggi, demikian pula kejadian DM dan gangguan toleransi glukosa pada obesitas cukup sering dijumpai. Obesitas dapat disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, dan perilaku, yang mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Obesitas, terutama obesitas sentral secara bermakna berhubungan dengan sindrom dismetabolik (dislipidemia, hiperglikemia, hipertensi) yang didasari oleh resistensi insulin. Resistensi insulin pada diabetes dengan obesitas membutuhkan pendekatan khusus.

Tujuan dari 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:

- a. Tahap 0 (IMT tinggi tanpa komplikasi obesitas)
- b. Tahap 1 (IMT tinggi disertai dengan 1 atau 2 komplikasi obesitas ringan hingga sedang)
- c. Tahap 2 (IMT tinggi disertai dengan ≥ 1 komplikasi obesitas yang berat, atau >2 komplikasi obesitas ringan hingga sedang)

Penatalaksanaan obesitas lebih diutamakan pada perubahan gaya hidup, dan bila diperlukan dapat diberikan terapi medis atau tindakan pembedahan.

Pada pasien DM tipe 2 dengan obesitas terapi nutrisi medik, aktivitas fisis dan perubahan perilaku harus dilakukan 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 Diet harus bersifat individual, yaitu dengan pembatasan kalori tetapi terdapat perbedaan dalam komposisi karbohidrat, lemak dan protein yang bertujuan untuk mencapai penurunan berat badan. 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.

Pada pasien dengan IMT ≥ 27 kg/m² yang memiliki komplikasi atau pasien dengan IMT ≥ 30 kg/m² dengan atau tanpa komplikasi, maka selain perubahan gaya hidup diperlukan pula terapi medikamentosa untuk lebih mengintensifkan terapi. Pada tahun 2016, Badan Registrasi Obat dan Makanan di Amerika (*Food and Drug Administration* (FDA)) telah menyetujui 8 obat sebagai tambahan terapi gaya hidup pada pasien dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Diethylpropion, phendimetrazine, dan phentermine dapat digunakan untuk penggunaan jangka pendek (≤ 3 bulan), sedangkan orlistat, phentermine/topiramate (ER), lorcaserin, naltrexone ER/bupropion ER, dan liraglutide 3 mg telah disetujui untuk terapi penurunan berat badan jangka panjang. Operasi bariatrik harus dipertimbangkan untuk pasien dengan IMT ≥ 35 kg/m² dan komorbiditas, terutama jika target belum tercapai setelah menggunakan modalitas lainnya.

Operasi bariatrik direkomendasikan pada pasien DM tipe 2 dengan IMT $\geq 37,5$ kg/m² dan pada orang dewasa dengan IMT 32,5-37,4 kg/m² yang tidak berhasil dalam menurunkan atau mempertahankan penurunan berat badan, dan atau disertai komorbiditas (termasuk hiperglikemia), dengan metode non-bedah. Operasi bariatrik dapat dipertimbangkan pada pasien DM tipe 2 dengan IMT 27,5-32,4 kg/m² yang tidak berhasil dalam menurunkan atau mempertahankan penurunan berat badan, dan atau disertai komorbiditas (termasuk hiperglikemia), dengan metode non-bedah.

4. Gangguan koagulasi pada diabetes melitus

Terapi aspirin 75-162 mg/hari diberikan sebagai strategi pencegahan sekunder bagi pasien DM dengan riwayat pernah mengalami penyakit kardiovaskular.

Terapi aspirin 75-162 mg/hari digunakan sebagai strategi pencegahan primer pada pasien DM yang berusia ≥ 50 tahun yang memiliki sekurang-kurangnya satu faktor risiko utama yaitu riwayat keluarga dengan PJK, hipertensi, dislipidemia, merokok, atau penyakit ginjal kronis/albuminuria, namun tidak memiliki risiko perdarahan seperti usia lanjut, anemia, penyakit ginjal.

Pada pasien DM yang berusia < 50 tahun dan tidak memiliki faktor risiko PJK, maka pemberian aspirin sebagai terapi pencegahan

tidak dianjurkan karena manfaatnya tidak lebih baik dibandingkan dengan risiko perdarahan yang dapat terjadi. Penggunaan aspirin pada pasien berusia <21 tahun juga merupakan kontraindikasi karena terkait risiko sindrom Reye.

Clopidogrel 75 mg/hari dapat digunakan sebagai pengganti aspirin pada pasien yang mempunyai alergi dan atau kontraindikasi terhadap penggunaan aspirin. Terapi kombinasi antiplatelet dapat dipertimbangkan pemberiannya sampai satu tahun setelah sindrom koroner akut.

D. Penyulit diabetes melitus

1. Penyulit akut

a. Ketoasidosis diabetik (KAD)

Komplikasi akut diabetes 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 terjadi peningkatan anion gap.

b. Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH)

Pada keadaan ini terjadi peningkatan glukosa darah sangat tinggi (600-1200 mg/dL), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 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.

c. Hipoglikemia

1) Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 70 mg/dL.

2) Penurunan kesadaran yang terjadi pada pasien diabetes 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 bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama.

- 3) Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala adrenergik (berdebar-debar, banyak keringat, gemetar, dan rasa lapar) dan gejala neuroglukopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma).
- 4) Hipoglikemia harus segera mendapatkan pengelolaan yang memadai. Pasien dengan kesadaran yang masih baik, diberikan makanan yang mengandung karbohidrat atau minuman yang mengandung gula berkalori atau glukosa 15-20 gram melalui intra vena. Pemeriksaan ulang glukosa darah dilakukan setiap 15 menit setelah pemberian glukosa.
- 5) Pasien diabetes yang tidak sadar, sementara dapat diberikan glukosa 40% intravena terlebih dahulu sebagai tindakan darurat, sebelum dapat dipastikan penyebab menurunnya kesadaran

2. Penyulit menahun

a. Makroangiopati

- 1) Pembuluh darah tepi: penyakit arteri perifer yang sering terjadi pada pasien DM. Gejala tipikal yang biasa muncul pertama kali adalah nyeri pada saat beraktivitas dan berkurang saat istirahat (*claudicatio intermittens*), namun sering juga tanpa disertai gejala. Ulkus iskemik pada kaki merupakan kelainan yang dapat ditemukan pada pasien.
- 2) Pembuluh darah otak: stroke iskemik atau stroke hemoragik
- 3) Pembuluh darah jantung: penyakit jantung koroner

b. Mikroangiopati

- 1) Retinopati diabetik
Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresi retinopati.

- 2) Nefropati diabetik
Kendali glukosa dan tekanan darah yang baik akan mengurangi risiko atau memperlambat progresi nefropati.

c. Neuropati

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

E. Pencegahan diabetes melitus tipe 2

1. Pencegahan primer 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 mendapat DM dan kelompok intoleransi glukosa. Faktor risiko diabetes sama dengan faktor risiko untuk intoleransi glukosa yaitu:

a. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi

- 1) Ras dan etnik
- 2) Riwayat keluarga dengan DM (anak pasien DM)
- 3) Risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia >45 tahun harus dilakukan

pemeriksaan DM.

- 4) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG).
- 5) 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 lahir dengan BB normal.

b. Faktor risiko yang bisa dimodifikasi:

- 1) Berat badan lebih (IMT ≥ 23 kg/m²).
- 2) Kurangnya aktivitas fisis
- 3) Hipertensi (tekanan darah >140/80 mmHg)
- 4) Dislipidemia (HDL <35 mg/dL dan/atau trigliserida >250 mg/dL)
- 5) Diet tak sehat (*unhealthy diet*). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan diabetes melitus tipe 2.

c. Faktor lain yang dengan risiko diabetes mellitus

- 1) Pasien polycystic ovary syndrome (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin
- 2) Pasien sindrom metabolik yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
- 3) Pasien yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau *peripheral arterial diseases* (PAD)

2. Pencegahan sekunder diabetes melitus tipe 2

Pencegahan sekunder adalah upaya mencegah atau menghambat timbulnya penyulit pada pasien yang telah terdiagnosis DM. Tindakan pencegahan sekunder adalah dengan pemberian pengobatan yang cukup, pengendalian kadar glukosa darah, dan deteksi dini penyulit, yang dilakukan sejak awal pengelolaan penyakit DM. Program penyuluhan memegang peran penting untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani program pengobatan dan dalam menuju perilaku hidup sehat.

Pencegahan sekunder ditujukan terutama pada pasien baru. Penyuluhan dilakukan sejak pertemuan pertama dan perlu selalu diulang pada setiap kesempatan pertemuan berikutnya. Materi penyuluhan pada tingkat pertama dan lanjutan dapat dilihat pada

materi edukasi (promosi perilaku sehat) dan materi tentang edukasi tingkat lanjut (pada bagian kelainan komorbid). Salah satu penyulit DM yang sering terjadi adalah penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien diabetes. Pengobatan terhadap tingginya kadar glukosa darah merupakan hal yang utama, disertai pengendalian berat badan, tekanan darah, profil lipid dalam darah serta pemberian antiplatelet untuk menurunkan risiko timbulnya kelainan kardiovaskular pada pasien diabetes.

3. Pencegahan tersier diabetes melitus tipe 2

Pencegahan tersier ditujukan pada kelompok pasien diabetes yang telah mengalami penyulit dalam upaya mencegah terjadinya kecacatan lebih lanjut. 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. Kolaborasi yang baik antara para ahli diberbagai disiplin (jantung, ginjal, mata, saraf, bedah ortopedi, bedah vaskular, radiologi, rehabilitasi medis, gizi, podiatris, dan lain-lain.) sangat diperlukan dalam menunjang keberhasilan pencegahan tersier.

BAB IV MASALAH KHUSUS DIABETES MELITUS

A. Diabetes dengan Infeksi

Infeksi pada pasien sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kerentanan atau memperburuk infeksi. Oleh karena itu kadar glukosa yang tidak terkontrol 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, glikosuria, dan dismotilitas gastrointestinal dan saluran kemih. Sarana untuk pemeriksaan penunjang harus lengkap seperti pemeriksaan kultur dan tes resistensi antibiotik.

1. 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 mempengaruhi hasil pengobatan TB akibat perlambatan reaksi mikrobiologis terhadap obat, percepatan perkembangan infeksi, serta peningkatan risiko kematian dan risiko TB berulang (*relapse*).

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:

- a. Pada pasien dengan DM perlu dilakukan skrining untuk infeksi TB, dan sebaliknya pada pasien dengan tuberkulosis perlu dilakukan skrining diabetes.
 - b. Skrining tuberkulosis yang direkomendasikan adalah penilaian gejala-gejala tuberkulosis seperti batuk lebih dari 2 minggu pada setiap pasien diabetes. Skrining lengkap dengan pemeriksaan penunjang belum disarankan karena belum ada bukti yang mendukung.
 - c. Pasien DM yang menunjukkan gejala tuberkulosis perlu mendapatkan pemeriksaan lanjutan berupa pemeriksaan foto toraks dan pemeriksaan sputum tuberkulosis sebanyak tiga kali untuk menegakkan diagnosis.
 - d. 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.
 - e. Pasien dengan TB direkomendasikan untuk mendapatkan skrining diabetes dengan pemeriksaan kadar gula darah saat diagnosis TB ditegakkan.
 - f. 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 mempengaruhi efektifitas OAT
 - g. Hati-hati dengan penggunaan etambutol, karena pasien DM sering mengalami komplikasi pada mata.
 - h. Pemberian INH dapat menyebabkan neuropati perifer yang dapat memperburuk atau menyerupai diabetik neuropati maka sebaiknya diberikan suplemen vitamin B 6 atau piridoksin selama pengobatan.
2. Diabetes dengan infeksi saluran kemih
- Infeksi saluran kemih 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 inadkuat, 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.

3. Diabetes dengan infeksi saluran pernafasan

Infeksi *Streptococcus pneumonia* 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 6 bulan.

4. 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. Pemberian vaksinasi hepatitis B perlu dilakukan pada pasien dengan diabetes berusia 19-59 tahun, dan dipertimbangkan pada pasien DM berusia di atas 60 tahun.

5. 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.

6. 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 mempengaruhi prognosis penyakit DM.

7. Diabetes dengan infeksi telinga

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

8. 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.

Pemeriksaan HbA1c terkadang tidak akurat karena nilainya lebih rendah dari yang sebenarnya, sehingga tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan skrining ataupun monitoring.

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 diduga dapat meningkatkan resistensi insulin akibat tingginya kadar sitokin antiinflamasi dan menyebabkan apoptosis sel-sel beta pankreas. Obat ARV golongan NRTI juga mempengaruhi distribusi lemak tubuh, baik berupa lipohipertrofi maupun lipotrofi, 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.

B. Kaki diabetes

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

Deteksi dini kelainan kaki pada pasien diabetes dapat dilakukan

dengan penilaian karakteristik:

1. Kulit kaku yang kering, bersisik, dan retak-retak serta kaku
2. Rambut kaki yang menipis
3. Kelainan bentuk dan warna kuku (kuku yang menebal, rapuh, *ingrowing nail*).
4. Kalus (mata ikan) terutama di bagian telapak kaki.
5. Perubahan bentuk jari-jari dan telapak kaki dan tulang-tulang kaki yang menonjol.
6. Bekas luka atau riwayat amputasi jari-jari
7. Kaki baal, kesemutan, atau tidak terasa nyeri.
8. Kaki yang terasa dingin
9. 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 (*peripheral arterial disease*), 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:

- a. Hindari berjalan tanpa alas kaki di dalam ataupun luar ruangan
- b. Hindari penggunaan sepatu tanpa kaus kaki.
- c. Tidak disarankan penggunaan zat kimia ataupun *plasters* untuk membuang kalus.
- d. Inspeksi dan palpasi harian perlu dilakukan pada bagian dalam sepatu. Jangan menggunakan sepatu ketat atau dengan tepi tajam.
- e. Penggunaan minyak dan krim pelembab dapat diberikan pada kulit kering, tetapi tidak pada sela-sela jari kaki.

- f. Penggantian kaus kaki setiap hari.
 - g. Hindari penggunaan kaus kaki yang ketat atau setinggi lutut.
 - h. Kuku kaki dipotong tegak lurus
 - i. Kalus dan kulit yang menonjol harus dipotong di layanan kesehatan,
 - j. Kewaspadaan pasien untuk memastikan kaki diperiksa secara reguler oleh penyedia layanan kesehatan.
 - k. 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. Klasifikasi kaki diabetes dengan ulkus

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.

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 sesuai dengan yang tercantum di tabel 16.

Tabel 17. 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 : 1) Teraba hangat di sekitar luka 2) Eritema >0,5-2cm 3) Nyeri lokal 4) Indurasi/bengkak lokal 5) Sekret purulen Penyebab inflamasi lain harus disingkirkan
Derajat 3 (sedang)	Eritema >2 cm serta satu dari temuan: Infeksi yang menyerang jaringan di bawah kulit/jaringan subkutan Tidak ada responss inflamasi sistemik
Derajat 4 (berat)	Minimal 2 dari tanda responss sistemik : 1) Temperatur >39° C atau <36° C 2) Frekuensi nafas >90 x/menit 3) PaCO ₂ <32 mmHg 4) Leukosit >12.000 atau <4.000 U/L 5) Limfosit imatur >10%

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

- a. Kendali metabolik (*metabolic control*):
Pengendalian keadaan metabolik sebaik mungkin seperti pengendalian kadar glukosa darah, lipid, albumin, hemoglobin dan sebagainya.
- b. Kendali vaskular (*vascular control*):
Perbaikan asupan vaskular (dengan operasi atau angioplasti), biasanya dibutuhkan pada keadaan ulkus iskemik.
- c. Kendali infeksi (*infection control*):
- d. Pengobatan infeksi harus diberikan secara agresif jika terlihat tanda-tanda klinis infeksi. Kolonisasi pertumbuhan organisme pada hasil usap, namun tidak disertai tanda-tanda klinis, bukan merupakan infeksi.
- e. Kendali luka (*wound control*): pembuangan jaringan terinfeksi dan nekrosis secara teratur. Perawatan lokal pada luka, termasuk kontrol infeksi, dengan konsep TIME:
 - 1) *Tissue debridement* (membersihkan luka dari jaringan mati)
 - 2) *Inflammation and infection control* (kontrol inflamasi dan

infeksi)

- 3) *Moisture balance* (menjaga keseimbangan kelembaban)
 - 4) *Epithelial edge advancement* (mendekatkan tepi epitel)
- f. 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.
- g. Penyuluhan (*education control*): penyuluhan yang baik. Seluruh pasien dengan diabetes perlu diberikan edukasi mengenai perawatan kaki secara mandiri.

Terapi rehabilitasi medik untuk komplikasi diabetik seperti miopati, neuropati dan artropati, dapat menggunakan berbagai modalitas seperti laser (*high intensity laser* dan *low intensity laser*), elektrostimulasi (*transcutaneous electro nerve stimulation, galvanic electro stimulation, faradic electro stimulation, functional electro stimulation*), dan diatermi (*ultra sound diathermy, microwave diathermy, short wave diathermy, infra red radiation*).

a. Terapi sinar

- 1) *High intensity laser treatment* (HILT)

Indikasi aplikasi modalitas HILT pada komplikasi DM, antara lain pada ulkus diabetik dan keluhan nyeri neuropati, yang dapat berlanjut terjadi penurunan fungsi tubuh. Terapi laser intensitas tinggi (HILT) ini memiliki intensitas kekuatan yang tinggi (3 kW) dan panjang gelombang 1.064 nm yang membantu memberikan efek termal, kimia dan mekanik. Sejumlah penelitian telah melaporkan efek terapeutik HILT yang berkontribusi dalam proses terapi gangguan muskuloskeletal dan neurologis. Terapi HILT berperan dalam mengendalikan rasa nyeri, mengurangi edema dan inflamasi, serta menstimulasi proses regenerasi jaringan. Pemberian terapi HILT perlu dikombinasi dengan terapi latihan untuk meningkatkan fungsi tubuh yang mengalami penurunan. Beberapa penelitian telah membuktikan efektivitas dalam pemulihan fungsi saraf, regenerasi jaringan luka, penurunan kadar prostaglandin dalam darah,

serta mengurangi perlengketan jaringan. Modalitas HILT dapat dianggap sebagai pilihan perawatan yang aman untuk pasien dengan ulkus diabetik. Kombinasi HILT dan terapi medis standar secara signifikan meningkatkan luaran terapi, bila dibandingkan dengan *sham laser*. Terapi HILT merupakan laser kelas IV yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik, dan penyembuhan luka yang dapat membantu dalam manajemen pasien dengan gangguan muskuloskeletal. Selain itu, terapi laser juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan sirkulasi darah lokal, permeabilitas pembuluh darah dan metabolisme sel.

2) *Low-level laser therapy* (LLLT)

Indikasi aplikasi modalitas LLLT pada komplikasi DM, sama dengan penggunaan HILT antara lain pada ulkus diabetik dan keluhan nyeri neuropati, yang dapat berlanjut terjadi penurunan fungsi tubuh. Modalitas LLLT memiliki intensitas yang rendah, sehingga disebut sebagai terapi laser dingin, maka diperlukan waktu terapi yang lebih lama dibandingkan dengan menggunakan modalitas HILT. Terapi LLLT menyuplai energi cahaya biostimulatif langsung ke sel-sel dalam tubuh. Kekuatan Intensitas LLLT adalah rendah, yaitu berkisar antara 10 mW-500 mW. Energi laser yang diserap merangsang molekul dan atom sel namun tidak menyebabkan peningkatan suhu jaringan yang cepat atau signifikan. Sebagian besar perangkat LLLT memberi cahaya pada area perawatan dari jarak tertentu. Metode LLLT sama dengan metode akupunktur laser (jarum laser). Panjang gelombang laser yang berbeda memiliki kedalaman penetrasi yang berbeda terhadap jaringan manusia. Laser sinar merah memiliki kedalaman penetrasi yang lebih dalam daripada violet, biru, hijau, atau kuning. Panjang gelombang LLLT adalah berkisar 685 - 785 nm). Kedalaman penetrasi di kulit manusia mencapai 2-3 cm. Cahaya biru (405 nm) memiliki efek bakterisidal pada permukaan jaringan. Efek LLLT sama dengan efek HILT yaitu regenerasi jaringan luka, yang dapat diukur dengan terjadinya kontraksi luka. Suatu penelitian dengan menggunakan kontrol plasebo, didapatkan hasil

pada kelompok laser terjadi penyempitan area luas luka. Selain itu terjadi efek penyembuhan pada jaringan di sekitarnya. Sinar LLLT menstimulasi pembelahan sel dan pertumbuhan sel fibroblas, yang berperan penting dalam penyembuhan luka. Laser merah (630 nm) serta laser biru (470 nm) dapat meningkatkan perfusi dengan melepaskan oksida nitrat dari kompleks nitrosil dengan hemoglobin, peningkatan epitelisasi, dan peningkatan level keratin-10 mRNA. Cahaya biru juga memfasilitasi pemulihan mitokondria yang dihambat oleh gas NO dengan melepaskan NO dari kompleks mitokondria, sehingga penyembuhan luka yang ditingkatkan melalui jalur NO menginduksi migrasi sel endotel dengan mengaktifkan faktor pertumbuhan, menghasilkan peningkatan ekspresi keratin. Efek anti-inflamasi dari terapi laser dapat dijelaskan dengan penghambatan prostaglandin, interleukin dan sitokin dalam model sel dan hewan. Eksperimen in vitro dengan laser daya rendah (415 nm) menunjukkan efek antibakteri langsung pada *S. aureus* dan *E. coli* dengan induksi *reactive oxygen species* (ROS). Terapi LLLT juga dapat meningkatkan diameter dan kecepatan aliran darah arteriol perifer dan dapat meningkatkan sirkulasi mikro.

3) *Infra red radiation* (IRR)

Indikasi terapi IRR pada luka adalah untuk meningkatkan regenerasi jaringan, mengurangi nyeri, mengurangi kekakuan jaringan, serta inflamasi sendi. Modalitas IRR adalah jenis radiasi elektromagnetik, yang memiliki panjang gelombang antara 780 nm sampai 1000 mikrometer. Terdapat tiga jenis IRR, yaitu IRR pendek dengan panjang gelombang 0,78-3,0 mikro meter, IRR sedang dengan panjang gelombang 3,0-50,0 mikro meter, dan IRR jauh dengan panjang gelombang 50,0-1000,0 mikrometer, berdasarkan standar ISO 20473:20007.

b. Stimulasi elektrik

1) *Electro stimulation* (ES)

Indikasi pemberian modalitas elektrostimulasi pada komplikasi DM, yaitu neuropati, miopati, artropati dan

angiopati. Keluhan yang ditimbulkan pada keadaan ini antara lain adalah perasaan nyeri atau tidak nyaman, seperti rasa kebas dan tidak nyaman saat disentuh, serta keluhan lemah dan tidak berdaya. Telah terbukti bahwa elektrostimulasi memberi efek peningkatan sirkulasi darah kulit, peningkatan faktor pertumbuhan endotel vaskular (*vascular endothel growth factor* (VEGF)), peningkatan beta endorfin dan met-enkephalin, peningkatan ekspresi gen kalsitonin yang mengatur protein di radiks dorsal, mengurangi penanda inflamasi, dan peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan saraf (*brain derived neurotrophic factor* (BDNF)). Faktor pertumbuhan endotel vaskular merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang dianggap sebagai faktor angiogenik primer, yang menyebabkan terjadinya peningkatan angiogenesis dan mikrosirkulasi, sehingga merangsang peningkatan meningkatkan fungsi saraf.

2) *Transcutaneous electro nerve stimulation* (TENS)

Indikasi penggunaan modalitas TENS adalah untuk mengurangi keluhan nyeri pada neuropati perifer. Modalitas TENS memiliki efek analgesia dengan cara menghambat aktivitas serabut saraf nosiseptif, sehingga menekan keluhan nyeri. Stimulasi saraf listrik transkutan (TENS) merupakan terapi non-farmakologis, non-invasif yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi nyeri. Modalitas TENS mengurangi rasa nyeri melalui mekanisme perifer dan sentral. Modalitas ini melibatkan stimulasi saraf dengan menerapkan arus listrik ke distribusi serat saraf melalui elektroda permukaan kulit, yang memicu pelepasan opioid endogen, memodifikasi transmisi listrik, dan melebarkan pembuluh darah, yang pada akhirnya menghasilkan reduksi nyeri neuropatik. Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), terdapat 3 kategori TENS, yaitu konvensional (intensitas rendah, panjang gelombang rendah, frekuensi tinggi), akupunktur (intensitas tinggi, panjang gelombang tinggi, frekuensi rendah), intens (intensitas tinggi, panjang gelombang tinggi, frekuensi tinggi). Terapi TENS konvensional memiliki

frekuensi tinggi yaitu 50-100 Hz, intensitas rendah, dan panjang gelombang yang pendek 50-200 ms. Terapi TENS konvensional menstimulasi saraf aferen noksius yang memiliki ambang rangsang rendah (A-beta), sehingga menghambat aktivitas saraf nosiseptif tingkat 2. Akupunktur TENS memiliki frekuensi rendah yaitu 2-4 Hz, intensitas tinggi dan panjang gelombang yang panjang 100-400 ms. Akupunktur TENS menstimulasi saraf aferen noksius yang memiliki ambang rangsang tinggi (A-delta), sehingga mengaktifasi jalur desende inhibisi nyeri ekstra segmental. Intens TENS memiliki frekuensi tinggi di atas 200 Hz dan intensitas tinggi yang dapat ditoleransi pasien, dan diaplikasikan dalam waktu yang singkat. Intens TENS digunakan untuk menstimulasi saraf noksius diameter kecil dan memiliki ambang rangsang tinggi (A-delta), sehingga terjadi blokade transmisi nosiseptif pada saraf perifer. Selain itu dapat juga memberi efek anti iritasi, sehingga digunakan sebelum perawatan luka.

c. Diatermi (pemanasan dalam)

Mekanisme kerja modalitas diatermi adalah menghasilkan energi panas yang memiliki efek terapi pada spindel otot sehingga menurunkan spasme otot. Ketika suhu spindel otot meningkat, aktivitas mekanisme yang menyampaikan informasi peregangan statis ke sumsum tulang belakang akan berkurang. Pada saat yang sama, luaran organ tendon Golgi meningkat, mencegah kontraksi otot yang berlebihan. Hal ini akan memberi pengaruh pada kornu anterior tulang medula spinalis, yaitu inhibisi alfa motor neuron yang menyebabkan terjadinya relaksasi otot. Penurunan rangsang spindel otot akan mengakibatkan relaksasi otot yang difasilitasi oleh penurunan aktivitas eferen gamma.

Efek pemanasan dalam menggunakan diatermi dapat memanaskan lapisan jaringan dalam (lebih dari 5 cm) dan jaringan superfisial, sedangkan pemanasan superfisial (bantalan panas) hanya memberi efek pada jaringan superfisial, yaitu pada jaringan kulit dan subkutan. Respons fisiologis yang terjadi tergantung pada besarnya kenaikan suhu, laju kenaikan, volume dan jenis jaringan, jenis kelainan jaringan, onset inflamasi

jaringan, dan mekanisme homeostatik individu dalam distribusi panas.

Indikasi pemberian diatermi pada komplikasi DM, antara lain pada spasme otot yang terjadi akibat nyeri kronis, kekakuan sendi, dan peradangan sendi kronis. Pemberian modalitas diatermi akan memberi efek berupa terjadinya kenaikan suhu pada jaringan dibawahnya, dan akan menyebabkan terjadinya penurunan spasme otot dan penurunan nyeri. Terdapat beberapa jenis modalitas diatermi, yaitu *microwave diathermy* (MWD) dan *shortwave diathermy* (SWD) serta *ultrasound diathermy* (USD)

1) *Microwave diathermy* (MWD) dan *shortwave diathermy* (SWD)
Modalitas diatermi yang menggunakan gelombang elektromagnetik frekuensi tinggi, yang dapat memanaskan jaringan sampai kedalaman lebih dari 5 cm. Modalitas MWD memiliki frekuensi 2456 Hz dan 915 MHz, dan efek pemanasan terutama dihasilkan oleh medan elektrik. Modalitas SWD memiliki frekuensi 10-100 MHz, dan efek pemanasan terutama dihasilkan oleh medan magnetik.

2) *Ultrasound diathermy* (USD)

Modalitas diatermi yang menggunakan gelombang suara dengan frekuensi 800 KHz-1MHz. Gelombang suara ditransfer ke jaringan tubuh melalui media yang sesuai seperti air atau jeli. Gelombang suara ultra menyebar pada jaringan tubuh secara longitudinal, kemudian diabsorpsi jaringan dan berubah menjadi energi panas. Besaran absorpsi pada tiap jaringan berbeda, yaitu sangat sedikit diabsorpsi pada jaringan lemak, diabsorpsi moderat pada jaringan otot, dan diabsorpsi paling banyak pada jaringan tulang. Kedalaman penetrasi adalah 7 cm.

Modalitas terapi rehabilitasi medik diberikan berdasarkan diagnosis yang tepat, dengan memperhatikan indikasi serta kontraindikasi pada setiap individu. Aplikasi pemberian modalitas wajib mengikuti prosedur teknik pelaksanaan yang tepat untuk setiap modalitas, dengan mengutamakan keselamatan pasien dan tenaga medis. Kombinasi beberapa modalitas dapat diterapkan sesuai indikasi, dan untuk menghasilkan peningkatan fungsi jaringan, maka perlu

dikombinasi dengan terapi latihan, serta perawatan kaki diabetes sesuai kondisi pasien.

3. Osteomielitis

Osteomielitis adalah infeksi pada jaringan tulang. Pada kaki diabetik biasanya terjadi akibat penyebaran infeksi dari luka. Gejala klinis akut biasanya disertai demam dan ditemukan adanya luka. Sedangkan pada yang kronis, biasanya *port d'entree* tidak jelas. Pada pemeriksaan fisis 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.

Pemeriksaan penunjang terdapat leukositosis dan peningkatan LED. Pemeriksaan foto tulang baru akan terlihat abnormal setelah 10-14 hari terkena infeksi. Diagnosis osteomielitis yang akurat dapat ditegakkan dengan pemeriksaan MRI tulang. Pemeriksaan kultur jaringan tulang yang mengalami osteomielitis berguna untuk menentukan patogen penyebab infeksi. 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.

4. Penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral arterial disease (PAD)*)

Penyakit pembuluh darah perifer 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:

- a. Klaudikasio intermiten (*claudicatio intermitent*), yaitu nyeri yang terjadi pada saat latihan fisis dan hilang pada saat istirahat
- b. Penyembuhan luka di kaki yang lama
- c. Suhu kaki menurun
- d. Jumlah bulu pada kaki menurun
- e. 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 dapat dilihat di Tabel 17.

Tabel 18. Penilaian hasil pemeriksaan *ankle brachial index* (ABI)

Nilai ABI	Keterangan
$\leq 0,4$	PAD berat (<i>Critical Limb Ischaemia</i>)
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 klaudikasio dan pemeriksaan pulsasi pedis. Perlu dipertimbangkan pemeriksaan ABI karena banyak pasien PAD adalah asimtomatik. Pemeriksaan PAD dapat dilakukan di pusat dengan sarana memadai untuk pemeriksaan USG *doppler duplex* 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. Keadaan *critical limb ischemia* (CLI) adalah penyumbatan berat pada arteri di daerah ekstremitas bawah, yang ditandai dengan berkurangnya aliran darah di daerah tersebut. Keadaan ini lebih serius dari PAD, karena merupakan kondisi kronik yang sangat parah pada kaki, sehingga pasien tetap mengeluh nyeri walaupun dalam keadaan istirahat. 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 iskemia. Pada pemeriksaan fisis tidak didapatkan pulsasi nadi pada tungkai bawah atau kaki. 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. Pasien dengan diagnosis CLI direkomendasikan untuk mendapatkan tindakan revaskularisasi segera untuk mempertahankan jaringan yang terkena. Pada pasien CLI dengan infeksi kaki, perlu pemberian antibiotik terlebih dahulu untuk penanganan infeksi sebelum melakukan revaskularisasi.

5. Selulitis dan *fasciitis necroticans*

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 anestesi umum. Kuman golongan anaerob dan MRSA dapat menyebabkan perluasan infeksi jaringan lunak sepanjang fascia otot (*fasciitis necroticans*) sehingga perlu dilakukan tindakan debridement yang luas dengan membuang seluruh fascia otot yang mengalami infeksi.

Tindakan amputasi pada kaki diabetik dilakukan atas indikasi:

- a. Kerusakan jaringan kaki yang luas atau infeksi yang meluas dan mengancam nyawa.
- b. Luka pada *critical limb ischemia* yang tidak memungkinkan dilakukan tindakan revaskularisasi.
- c. Jika berdasarkan aspek rehabilitatif tindakan amputasi lebih bermanfaat.

C. Penyakit ginjal diabetik

Berdasarkan data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2017, nefropati diabetik merupakan penyebab kedua terbanyak dari penyakit ginjal kronik (PGK) tahap 5 di Indonesia, yaitu sebesar 29%, dan sekitar 20-40% pasien diabetes akan mengalami nefropati diabetik.

Penapisan dan evaluasi penyakit ginjal diabetik

Pemeriksaan laboratorium termasuk pemeriksaan kreatinin serum dan rasio albumin kreatinin urin (*albumin to creatinine ratio*, ACR) sebaiknya dilakukan minimal setiap sekali dalam setahun pada semua pasien DM dan atau terdapat hipertensi sebagai penyakit komorbid. Penapisan proteinuria dapat dimulai dengan pemeriksaan disptik urin, jika

hasil pemeriksaan negatif maka pemeriksaan dilanjutkan dengan penapisan terhadap mikroalbuminuria. Hasil pemeriksaan mikroalbuminuria yang positif harus dikonfirmasi dalam 3-6 bulan. Hasil pemeriksaan mikroalbuminuria yang negatif, maka penapisan terhadap mikroalbuminuria harus dilakukan minimal setahun sekali atau dilakukan pemeriksaan ACR. Pemeriksaan ini membutuhkan urin yang diambil pada pagi hari. Diagnosis nefropati diabetik ditegakkan jika didapatkan kadar albumin >30 mg dalam urin 24 jam pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3- 6 bulan atau dari pemeriksaan ACR urin, tanpa penyebab albuminuria lainnya.

Rekomendasi: Penapisan dan Evaluasi

1. Penapisan proteinuria disarankan untuk dilakukan saat awitan DM dan minimal sekali dalam setahun, dimulai dengan pemeriksaan disptik urin. Jika hasil pemeriksaan disptik urin negatif, dapat dilakukan pemeriksaan penapisan terhadap mikroalbuminuria. (C)
2. Jika hasil pemeriksaan mikroalbuminuria negatif, pemeriksaan dilanjutkan dengan pemeriksaan ACR atau mengulang pemeriksaan mikroalbuminuria setahun sekali. (C)
3. Jika hasil pemeriksaan mikroalbuminuria positif, ulangi pemeriksaan dalam 3-6 bulan. (C)
4. Pemeriksaan kreatinin serum dan LFG disarankan untuk dilakukan setahun sekali. Pengukuran LFG dilakukan dengan rumus CKD-EPI 2009. (C)
5. Biopsi ginjal rutin tidak direkomendasikan. (C)

Klasifikasi nefropati diabetik tidak lagi menggunakan istilah mikroalbuminuria dan makroalbuminuria tetapi albuminuria saja. Nefropati diabetik dibagi atas albuminuria persisten pada kadar 30-299 mg/24 jam dan albuminuria persisten pada kadar ≥ 300 mg/24 jam. Pasien yang disertai dengan albuminuria persisten pada kadar ≥ 300 mg/24 jam sering berlanjut menjadi gagal ginjal kronik stadium akhir.

Pemeriksaan laju filtrasi glomerulus (LFG) dilakukan minimal sekali dalam setahun, disesuaikan berdasarkan ras, jenis kelamin, usia, dan kreatinin serum, serta menggunakan rumus CKD-EPI 2009.

Biopsi ginjal secara rutin tidak direkomendasikan. Biopsi ginjal disarankan pada kondisi hematuria makroskopik, terdapat silinder eritrosit pada pemeriksaan urinalisis, dan proteinuria masif tanpa adanya

riwayat mikroalbuminuria

Tata laksana penyakit ginjal diabetik

Optimalisasi kontrol glukosa darah dengan target HbA1c sebesar 7%. Pemberian obat hipoglikemik oral (OHO) maupun insulin disarankan, tergantung kepada indikasinya. Beberapa OHO sebaiknya diberikan dengan perhatian yaitu golongan sulfonilurea kerja panjang dan metformin yang sebaiknya dihindari pada pasien dengan LFG <30 ml/menit/1,73 m². Penyesuaian dosis juga harus dilakukan pada pemberian inhibitor DPP-4.

Kontrol tekanan darah dilakukan melalui pemberian ACE inhibitor atau ARB dengan target tekanan darah sebesar <140/90 mmHg dan perlu dilakukan evaluasi kadar serum kreatinin dan kalium serum secara berkala. Kombinasi obat golongan ACE inhibitor dan ARB secara bersamaan tidak direkomendasikan karena dapat mengakibatkan hiperkalemia dan memperberat fungsi ginjal. Pemberian ACE inhibitor atau ARB sebaiknya dilanjutkan meskipun target tekanan darah telah tercapai jika terjadi proteinuria masif atau mikroalbuminuria. Obat diuretik, penyekat kanal kalsium, dan penghambat beta dapat diberikan sebagai terapi tambahan ataupun pengganti pada pasien yang tidak dapat mentoleransi ACE inhibitor dan ARB.

Modifikasi gaya hidup yang perlu dilakukan antara lain berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisis, modifikasi diet dengan konsumsi garam sebesar ≤100 mEq/hari, dan menghindari makanan tinggi lemak. Pengurangan diet protein pada pasien diabetes dengan penyakit ginjal kronik tidak direkomendasikan karena tidak mengubah kadar glikemik, risiko kejadian kardiovaskuler, atau penurunan LFG. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) tahap 5 maka konsumsi protein dibatasi sebesar <0,8 g/kg/hari, tapi pada pasien yang sudah dialisis konsumsi protein dapat lebih tinggi.

Rekomendasi: Tata laksana

1. Kontrol glukosa darah dengan target HbA1c sebesar 7%. (C)
2. Target tekanan darah sebesar <140/90 mmHg. Antihipertensi yang direkomendasikan antara lain ACE inhibitor atau ARB, dan tetap dilanjutkan meskipun target tekanan darah telah tercapai, yang bertujuan untuk mengatasi proteinuria. (A)
3. Edukasi kepada pasien tentang modifikasi gaya hidup yaitu berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisis, membatasi asupan protein dan garam serta menghindari makanan tinggi lemak. (C)

Kriteria merujuk pasien dengan nefropati diabetik antara lain

hipertensi resisten, LFG <30 ml/menit/1,73m², hematuria, proteinuria sebesar ≥3 g/hari, pasien diduga mengalami stenosis arteri renalis, pasien yang hamil atau sedang merencanakan kehamilan, penurunan fungsi ginjal terjadi secara cepat, atau pasien yang diduga mengalami penyebab lain dari penyakit ginjal.

Dialisis dapat dilakukan pada pasien dalam keadaan akut yang memerlukan terapi dialisis jangka pendek atau pada pasien gagal ginjal tahap akhir yang memerlukan terapi jangka panjang atau permanen. Indikasi dialisis pada pasien gangguan ginjal adalah bila laju filtrasi glomerulus kurang dari 15 mL/menit, hiperkalemia, anuria, kadar ureum lebih dari 200 mg/dL atau kelebihan cairan yang disertai dengan edema paru.

Cara dialisis yang umum dilakukan di Indonesia adalah hemodialisis dengan menggunakan mesin dialiser yang berfungsi sebagai ginjal buatan, dan dialisis peritoneal yang menggunakan membran selaput rongga perut (peritoneum). Pada hemodialisis darah dipompa keluar dari tubuh, masuk ke dalam mesin dialiser untuk dibersihkan melalui proses difusi dan ultrafiltrasi dengan dialisat (cairan khusus untuk dialisis), kemudian dialirkan kembali ke dalam tubuh. Dialisis peritoneal (cuci darah melalui perut) adalah metode cuci darah dengan bantuan membran peritoneum, dan darah tidak perlu lagi dikeluarkan dari tubuh untuk dibersihkan seperti yang terjadi pada mesin dialisis, sehingga dapat dilakukan pada di rumah pada malam hari sewaktu tidur dengan bantuan mesin khusus yang sudah diprogram terlebih dahulu. Dialisis peritoneal jenis *continuous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD) tidak membutuhkan mesin khusus tersebut, sehingga dapat dikatakan sebagai cara dialisis mandiri yang dapat dilakukan sendiri di rumah atau di kantor.

Cangkok atau transplantasi ginjal adalah terapi yang paling ideal untuk mengatasi gagal ginjal terminal. Ginjal yang dicangkokkan dapat berasal dari dua sumber, yaitu donor hidup atau donor yang baru saja meninggal (donor kadaver). Paska transplantasi ginjal pasien akan mendapat terapi immunosupresif, termasuk steroid, yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah, sehingga perlu diberikan insulin untuk mengatur kendali glikemiknya.

D. Diabetes dengan disfungsi ereksi

Prevalens disfungsi ereksi (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.

Tabel 19. Kuesioner *International Index of Erectile Function (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	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:

- 1) Skor 1-7: Disfungsi ereksi berat
- 2) Skor 8-11 : Disfungsi ereksi sedang
- 3) Skor 12-16 : Disfungsi ereksi sedang-ringan

Prevalens disfungsi ereksi (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 ereksi, fungsi orgasme, nafsu seksual, kepuasan hubungan seksual, dan kepuasan umum, dengan menggunakan instrumen sederhana yaitu kuesioner *International Index of Erectile Function 5* (IIEF-5).

Pada pria dengan DM yang memiliki gejala atau tanda-tanda hipogonadisme seperti penurunan keinginan atau aktivitas seksual (libido), atau disfungsi ereksi, maka perlu dipertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan testosteron serum pada pagi hari.

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 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 phosphodiesterase tipe 5 (sildenafil, taldanafil, 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 dimana 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.

E. Diabetes pada lanjut usia

Diabetes adalah kondisi kesehatan yang penting bagi populasi lanjut usia (lansia), karena sekitar 25% orang yang berusia di atas 65 tahun mengidap diabetes dan 50% dari lansia menderita pradiabetes, dan proporsi ini diperkirakan akan meningkat dengan cepat pada dekade

mendatang. Orang lanjut usia pasien DM memiliki tingkat kematian dini yang lebih tinggi, ketidakmampuan fungsional, percepatan kehilangan otot, dan penyakit lain yang menyertai seperti hipertensi, penyakit jantung koroner dan stroke, dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes. Orang lansia dengan DM juga memiliki risiko yang lebih besar daripada lansia tanpa diabetes untuk beberapa sindrom geriatri yang umum, seperti polifarmasi, gangguan kognitif, inkontinensia urin, cedera, jatuh dan nyeri persisten. Kondisi ini dapat memengaruhi kemampuan manajemen diri

Penyaringan untuk komplikasi diabetes pada lansia harus individual dan dievaluasi secara berkala, karena hasil tes tersebut dapat berdampak pada pendekatan dan target terapi. Para lansia berisiko lebih tinggi untuk mengalami depresi dan gangguan kognitif sehingga harus di-skrining dan diobati sesuai dengan keadaan itu. Manajemen diabetes memerlukan penilaian medis, psikologis, fungsional dan sosial. Perhatian khusus harus diberikan pada komplikasi yang dapat berkembang dalam periode waktu yang singkat dan atau secara signifikan dapat merusak status fungsional, seperti komplikasi visual dan ekstremitas bawah.

Penilaian dengan menggunakan *Mini-Mental State Examination* dan *Montreal Cognitive Assessment*, dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memerlukan evaluasi neuropsikologis, terutama mereka yang dicurigai demensia yaitu mengalami kehilangan dan penurunan memori, dan gangguan dalam melakukan aktivitas dasar (*activity daily living*) dan aktivitas kompleks (*instrumental activity daily living*) untuk kehidupan sehari-hari. Penapisan tahunan untuk gangguan kognitif diindikasikan untuk orang dewasa yang berusia 65 tahun, namun dapat dilakukan lebih segera bila terdapat penurunan status klinis yang signifikan, termasuk peningkatan kesulitan kegiatan perawatan diri, seperti kesalahan dalam menghitung dosis insulin, kesulitan menghitung karbohidrat, melewatkan makan, melewatkan dosis insulin, dan kesulitan mengenali, mencegah, atau mengobati hipoglikemia.

Orang lanjut usia berisiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia karena defisiensi insulin yang memerlukan terapi insulin dan insufisiensi ginjal yang progresif. Defisit kognitif juga cenderung lebih tinggi dan sering tidak teridentifikasi, sehingga menyebabkan kesulitan untuk kegiatan perawatan diri yang kompleks misalnya pemantauan glukosa, penyesuaian dosis insulin. Defisit kognitif ini dikaitkan dengan peningkatan risiko hipoglikemia, dan, sebaliknya hipoglikemia berat juga dikaitkan dengan

peningkatan risiko demensia. Oleh karena itu penting untuk secara rutin melakukan penapisan disfungsi kognitif dan mendiskusikan temuan dengan pasien dan pengasuh mereka. Kejadian hipoglikemik harus dipantau dan dihindari, sedangkan target glikemik dan intervensi farmakologis mungkin perlu disesuaikan untuk mengakomodasi perubahan kebutuhan orang lanjut usia. Hasil penelitian ACCORD MIND membuktikan bahwa kontrol glukosa yang intensif pada lansia tidak terbukti bermanfaat untuk struktur otak atau fungsi kognitif. Perawatan lansia dengan DM dipersulit oleh heterogenitas klinis, kognitif dan fungsional. Beberapa orang lansia mungkin telah menderita diabetes bertahun-tahun dan memiliki komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, sementara yang lain baru didiagnosis atau mungkin telah bertahun-tahun menderita diabetes yang tidak terdiagnosis namun telah mengalami komplikasi yang diakibatkan oleh DM.

F. Diabetes dengan kehamilan dan diabetes melitus gestasional (DMG)

Hiperglikemia ibu yang dideteksi saat kehamilan berkaitan dengan meningkatnya risiko penyulit kehamilan maupun persalinan, seperti abortus spontan, kelainan janin, kematian janin intrauterin, preeklamsia, kelahiran preterm, distosia bahu, makrosomia dan seksio sesarea. Peningkatan kadar glukosa darah ibu dalam kehamilan dikelompokkan menjadi dua yaitu hiperglikemia yang sudah diketahui sebelum kehamilan (pragestasi) seperti yang terjadi pada pasien DM tipe 1 atau DM tipe 2 yang mengalami kehamilan, atau yang baru diketahui pada saat hamil (masa gestasi) yaitu diabetes melitus gestasional (DMG) dan diabetes melitus dalam kehamilan (DMH).

Hiperglikemia pada DMH terjadi lebih dini yakni sejak prakonsepsi, dan tingkatan hiperglikemia umumnya lebih tinggi serta memerlukan intervensi melalui pemberian insulin sejak diagnosis ditegakkan. Hiperglikemia pada DMG umumnya mulai terjadi di akhir trimester dua kehamilan, dengan tingkatan hiperglikemia yang tidak terlalu tinggi. Pengelolaan utama DMG adalah melalui pengaturan nutrisi serta aktifitas fisis ibu hamil. Intervensi farmakologis perlu dilakukan bila pengaturan nutrisi dan aktifitas fisis telah dilakukan secara optimal tetapi kendali glukosa darah belum mencapai target.

Masalah kesehatan dan pengelolaan selama kehamilan dan persalinan pada ibu DMH lebih kompleks dibandingkan dengan DMG. Komplikasi

kronik baik makroangiopati, mikroangiopati, maupun neuropati perlu dipertimbangkan sebagai keadaan biologis dasar pada ibu DMH yang telah terjadi saat konsepsi dan selama kehamilan. Keadaan ini memerlukan evaluasi dan pengelolaan klinis yang tepat demi keselamatan ibu, keberlangsungan kehamilan serta kualitas janin dan bayi yang dilahirkan. Gangguan toleransi glukosa yang terjadi dalam kehamilan merupakan ketidakmampuan adaptasi hemostasis energi ibu dalam menghadapi kehamilan.

Masalah kesehatan terkait DMH dan DMG sangat penting karena memiliki dampak jangka pendek maupun jangka panjang. Dampak jangka pendek adalah risiko terjadinya kesulitan saat persalinan karena bayi lebih besar dari usia kehamilan (*large for gestation age* (LGA)), hiperbilirubinemia, dan kejadian hipoglikemia perinatal karena hiperinsulinemia intrauterin. Dampak jangka panjang yang dapat terjadi adalah risiko obesitas dan DM pada anak yang dilahirkan.

Diagnosis DM dalam kehamilan

Diabetes melitus dalam kehamilan didiagnosis apabila memenuhi satu atau lebih kriteria diabetes melitus.

Diagnosis DM gestasional

Pemeriksaan skrining DMG dilakukan pada semua wanita hamil usia kehamilan 24-28 minggu. Pemeriksaan yang dilakukan adalah tes toleransi glukosa terganggu (TTGO) setelah puasa 8-14 jam, diberikan 75 gram glukosa dalam 250-300 mL air. Perempuan hamil dengan risiko tinggi diabetes dilakukan pemeriksaan skrining untuk diabetes pada kunjungan prenatal pertama. Faktor risiko diabetes diantaranya overweight atau obes dan memiliki faktor risiko tambahan seperti aktivitas fisis yang kurang, keluarga dengan diabetes, pernah melahirkan bayi ≥ 4000 g, atau pernah didiagnosis DMG, hipertensi ($\geq 149/90$ mmHg) atau dalam terapi hipertensi, wanita dengan sindrom polikistik ovarium, riwayat penyakit serebrovaskular. Apabila pada kunjungan pertama didapatkan hasil negatif, pemeriksaan ulang dilakukan antara 24-28 minggu kehamilan.

Prosedur diagnostik DMG yang ideal adalah melakukan analisis glukosa darah vena. 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.

Pada keadaan dimana tidak memungkinkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah vena, maka dapat diganti dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler. Pemeriksaan glukosa darah kapiler rentan terhadap bias terkait prosedur pemeriksaan dan alat yang digunakan.

Bila ibu hamil tidak mampu berpuasa, tetap dilakukan pemberian cairan glukosa 75 g dan bila dilakukan pemeriksaan glukosa darah vena maka nilai diagnostik adalah, GD 1 jam ≥ 180 mg/dL atau GD 2 jam ≥ 153 mg/dL, sedangkan kapiler adalah GD 1 jam 191 mg/dL atau GD 2 jam ≥ 162 mg/dL.

Wanita yang diidentifikasi memiliki risiko tinggi diabetes tipe 2 seharusnya dilakukan pemeriksaan HbA1c pada kunjungan antenatal di trimester pertama untuk memprediksi risiko kelainan kongenital pada janin. Pada kehamilan terjadi peningkatan pergantian eritrosit, sehingga HbA1c lebih rendah pada kehamilan. Target HbA1c pada kehamilan adalah 6-6,5%.

Pada wanita dengan hemoglobinopati atau penyakit ginjal, pemeriksaan HbA1c mungkin tidak dapat diandalkan dan penyaringan harus dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah puasa. Nilai HbA1c $\geq 6.5\%$ atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, maka harus dianggap memiliki diabetes pada kehamilan dan penatalaksanaannya sesuai dengan DMH.

Penatalaksanaan saat hamil pada DMG dan DMH

Untuk meningkatkan luaran kehamilan wanita hamil dengan diabetes, target glukosa darah yang direkomendasikan adalah: puasa < 95 mg/dL, dan 1 jam setelah makan < 140 mg/dL atau 2 jam setelah makan < 120 mg/dL. Pasien DMH harus berusaha untuk mencapai HbA1c prekonsepsi $\leq 7\%$, atau HbA1c $\leq 6,5\%$ jika tidak terdapat risiko hipoglikemia untuk mengurangi risiko aborsi spontan, anomali kongenital, preeklamsia, retinopati pada kehamilan, kematian janin intrauterin. Pasien juga harus melakukan pemeriksaan glukosa darah mandiri, baik sebelum maupun setelah makan untuk mendapatkan hasil kehamilan yang optimal.

Edukasi tentang kenaikan berat badan yang sesuai dan intervensi gaya hidup yang sehat perlu dilakukan secara teratur sepanjang kehamilan. Rekomendasi penambahan berat badan harus disesuaikan dengan indeks massa tubuh sebelum hamil untuk mencegah penambahan berat badan yang berlebihan saat kehamilan dan mengurangi risiko janin

besar sesuai masa kehamilan (*large gestational age* (LGA)), makrosomia dan seksio sesarea. Konseling nutrisi perlu dilakukan oleh ahli gizi yang profesional untuk membantu mencapai target berat badan dan glukosa darah. Wanita dengan DMG dan DMH dianjurkan mengkonsumsi makanan sehat dan mengganti makanan indeks glikemik tinggi dengan makanan indeks glikemik rendah, untuk mengurangi kebutuhan inisiasi insulin dan menurunkan berat badan bayi yang dilahirkan.

Intervensi gaya hidup yang sehat perlu dilakukan secara teratur sepanjang kehamilan, termasuk edukasi gizi. Pemberian terapi gizi melalui individualisasi perencanaan makan praktis pada pasien DMG diharapkan dapat memberikan pemahaman agar pasien dapat memilih mengkonsumsi jenis dan jumlah makanan sesuai dengan kebutuhannya. Perencanaan makan pasien DMG perlu memenuhi kebutuhan energi yang adekuat untuk mendukung kesehatan ibu dan janin, mencapai target kontrol glikemik, serta kenaikan berat badan yang sesuai dengan indeks massa tubuh ibu sebelum hamil. Kebutuhan ibu hamil dengan DMG sama dengan ibu hamil pada umumnya yaitu sesuai dengan IMT ibu sebelum hamil ditambahkan 150 kkal pada trimester pertama dan ditambahkan 300 kkal pada trimester 2 dan 3. Pasien dengan DMG direkomendasikan mengkonsumsi makanan tinggi karbohidrat kompleks (tinggi serat dan rendah indeks glikemik), serta membatasi asupan lemak jenuh, agar dapat memperbaiki profil glikemik, mencegah resistensi insulin lebih lanjut, dan menurunkan pertambahan lemak janin yang berlebihan.

Suplementasi zat gizi yang mengandung 1 mg asam folat, dianjurkan 3 bulan sebelum konsepsi dan berlanjut sampai 12 minggu kehamilan untuk mencegah anomali kongenital. Suplementasi zat gizi lain yang diperlukan pada pasien DMG antara lain vitamin C, vitamin E, vitamin D, zat besi, selenium dan omega 3. Vitamin C, Vitamin E dan selenium pada pasien DMG berperan sebagai antioksidan serta menurunkan risiko pre-eklamsia. Suplementasi vitamin D pada ibu DMG diperlukan untuk membantu penyerapan kalsium, meningkatkan sistem imun dan memperbaiki resistensi insulin. Suplementasi omega 3 berperan memperbaiki resistensi insulin pasien DMG.

Tabel 20. Rekomendasi Kenaikan Berat Badan Ibu Hamil

IMT sebelum hamil	Rekomendasi total kenaikan BB selama hamil (kg)	Rekomendasi kenaikan BB per minggu (pada trimester 2 dan 3) rata-rata (kg)
BB Kurang (<18,5 kg/m ²)	12,5-18	0,51 (0.44-0.58) kg
BB Normal (18,5-22,9 kg/m ²)	11,5-16	0,42 (0.35-0.50) kg
Overweight (23,0-24,9 kg/m ²)	7-11,5	0,28 (0.23-0.33) kg
Obes (≥ 25 kg/m ²)	5-9	0,22 (0.17-0.27) kg

Pengobatan yang berpotensi teratogenik harus dihentikan yaitu obat hipertensi golongan penghambat enzim *converting* angiotensin (ACE-inhibitor) dan penghambat reseptor angiotensin (ARB), dihentikan sebelum hamil pada wanita dengan hipertensi dan setelah deteksi kehamilan pada wanita dengan penyakit ginjal kronik. Obat kolesterol golongan statin juga dihentikan penggunaannya.

Target glukosa darah yang direkomendasikan adalah puasa <95 mg/dL, dan 1 jam setelah makan <140 mg/dL atau 2 jam setelah makan <120 mg/dL. Target glikemik yang tidak dicapai dalam 1-2 minggu dengan terapi nutrisi dan aktivitas fisis, maka terapi farmakologis harus segera dimulai.

1. Insulin dalam bentuk terapi injeksi basal-bolus dapat digunakan sebagai terapi lini pertama
2. Pada pasien yang mendapat terapi insulin, pertahankan kadar glukosa darah >70 mg/dL.
3. Insulin yang bekerja cepat baik insulin human (actrapid) maupun insulin analog (aspart dan lispro) dapat digunakan untuk menurunkan glukosa setelah makan.
4. Insulin kerja panjang baik insulin human (NPH) dan insulin analog (detemir) dapat digunakan untuk menurunkan glukosa darah puasa.
5. Metformin dapat digunakan sebagai alternatif untuk insulin, namun, harus diberikan penjelasan bahwa metformin dapat melintasi sawar-plasenta. Pemberian metformin hanya dapat dilakukan bila setelah 2 minggu perubahan gaya hidup yaitu pengaturan nutrisi dan aktivitas fisis yang memadai, namun kadar glukosa darah tidak mencapai target. Pada 40% pasien yang mendapat metformin akhirnya memerlukan penambahan insulin untuk mencapai kadar glukosa yang memadai.

6. Wanita dengan diabetes direkomendasikan menggunakan asam asetil salisilat 81 mg setiap hari pada 12-16 minggu kehamilan untuk mengurangi risiko preeklamsia. Dosis optimal belum ditentukan, namun bukti terbaru menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi mungkin lebih bermanfaat.

Penilaian dan pencegahan komplikasi

Wanita dengan DMH perlu melakukan pemeriksaan mata selama perencanaan kehamilan, trimester pertama dan dalam tahun pertama pasca persalinan untuk mengidentifikasi adanya retinopati. Pemeriksaan retina harus lebih sering dilakukan bila sudah terdapat retinopati, atau kontrol glikemik yang buruk. Pemeriksaan fungsi ginjal seperti ureum, kreatinin dan mikroalbumin urin, perlu dilakukan untuk mengetahui hipertensi dan gangguan fungsi ginjal, sehingga dapat memprediksi terjadinya preeklamsia.

Pengawasan janin dan persalinan

Penilaian kesejahteraan janin dimulai pada usia 30-32 minggu dan dilakukan setiap minggu pada usia kehamilan 34-36 minggu, serta berlanjut sampai melahirkan. Pengawasan kesehatan janin yang lebih awal dan lebih sering, dianjurkan apabila glukosa darah tidak terkontrol, atau terdapat risiko tinggi atau komorbiditas seperti preeklamsia atau pertumbuhan janin terhambat.

Induksi persalinan dapat dilakukan pada wanita dengan DMG pada usia kehamilan 38-40 minggu untuk mengurangi risiko lahir mati dan risiko operasi seksio. Induksi persalinan yang lebih cepat atau lambat dapat dipertimbangkan berdasarkan kontrol glikemik dan ada atau tidak adanya kondisi komorbiditas lainnya. Pada wanita dengan DMH tanpa komplikasi, induksi dipertimbangkan antara 38-39 minggu kehamilan untuk mengurangi risiko lahir mati. Induksi sebelum usia kehamilan 38 minggu perlu dipertimbangkan bila terdapat indikasi janin atau ibu, misalnya kontrol glikemik yang buruk atau potensi peningkatan komplikasi neonatal. Selama persalinan dan melahirkan pemeriksaan glukosa darah dilakukan secara ketat, dan kadar glukosa darah ibu harus dijaga antara 70-140 mg/dL untuk meminimalkan risiko hipoglikemia pada neonatus.

Wanita dengan terapi insulin yang menerima kortikosteroid antenatal untuk pematangan paru janin, perlu penyesuaian dosis insulin sesuai protokol untuk mencegah hiperglikemia.

Pasca persalinan

Wanita dengan DMG dimotivasi untuk menyusui segera setelah melahirkan untuk menghindari hipoglikemia neonatal, dan dilanjutkan 6 bulan pasca persalinan untuk mencegah obesitas dan diabetes pada anak dan mengurangi risiko diabetes tipe 2 dan hipertensi pada ibu. Edukasi perilaku hidup yang sehat harus dilakukan untuk mengurangi tingkat kekambuhan pada kehamilan berikutnya dan mengurangi peningkatan risiko diabetes tipe 2. Pemeriksaan ulang dengan TTGO 75 gram dilakukan antara 4-12 minggu pascapersalinan, dan kriteria diagnostik yang digunakan sesuai dengan kriteria DM dan prediabetes pada umumnya. Wanita DMG memiliki risiko diabetes, sehingga pemeriksaan ulang tiap 1-3 tahun apabila hasil pemeriksaan TTGO 4-12 minggu pasca persalinan normal. Frekuensi pemeriksaan bergantung faktor risiko lainnya seperti riwayat keluarga, indeks massa tubuh sebelum hamil, dan kebutuhan insulin atau obat untuk menurunkan gula darah selama kehamilan. Edukasi mengenai pentingnya gaya hidup sehat harus diberikan untuk menurunkan risiko DM tipe 2 maupun DMG pada kehamilan berikutnya. Pemberian metformin dapat dipertimbangkan untuk mencegah terjadinya diabetes.

Sensitivitas insulin meningkat drastis setelah plasenta lahir. Kebutuhan insulin segera setelah lahir pada wanita dengan DMH berkurang sebesar 34% dari kebutuhan insulin sebelum hamil. Dosis insulin perlu disesuaikan agar tidak terjadi hipoglikemia. Wanita dengan diabetes harus sering melakukan pemantauan kadar glukosa darah pada hari-hari pertama pascapersalinan, karena terdapat risiko hipoglikemia yang tinggi. Pemeriksaan TSHs pada 2-4 bulan pasca persalinan perlu dilakukan untuk mendeteksi kejadian tiroiditis postpartum.

Perencanaan kehamilan berikutnya

Pemilihan jenis kontrasepsi berdasarkan riwayat medis pasien dan keinginan untuk perencanaan kehamilan berikutnya. Jenis kontrasepsi jangka panjang seperti alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) dan implan dengan komponen progesteron, cukup efektif dan aman serta dapat dipertimbangkan sebagai pilihan pertama. Pengelolaan prakonsepsi perlu

dilakukan sejak dini bila berencana untuk hamil kembali, yaitu pengaturan nutrisi dan aktivitas fisis, untuk mempertahankan berat badan yang normal

G. Diabetes dengan ibadah puasa

Pasien diabetes yang melakukan puasa lebih berisiko mengalami beberapa komplikasi, antara lain hipoglikemia, hiperglikemia, ketoasidosis diabetik, serta dehidrasi dan trombosis. Pasien DM yang berencana puasa perlu mendapatkan edukasi dan penjelasan dalam 6-8 minggu sebelum bulan Ramadan mengenai pengaturan diet, aktivitas fisis, serta modifikasi obat secara komprehensif selama menjalankan ibadah puasa oleh dokter sebelum memutuskan untuk mulai puasa. Regimen terapi harus disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan tiap pasien (individualisasi terapi). Monitor kadar glukosa darah perlu dilakukan lebih sering. Nutrisi atau pengaturan diet pasien DM saat puasa tidak berbeda dengan pada saat tidak puasa. Latihan fisis dalam kadar normal, dan tidak disarankan melakukan aktifitas berlebihan. Aktivitas fisis dapat dikurangi intensitas dan lamanya selama puasa. Momentum puasa Ramadan ini digunakan untuk lebih meningkatkan pengetahuan dan ketaatan berobat para pasien diabetes. Berpuasa pada bulan Ramadan dapat mempunyai pengaruh psikologis yang baik karena dapat menciptakan rasa lebih sehat bagi pasien diabetes.

Gejala-gejala hipoglikemia perlu diketahui dan diwaspadai pada pasien yang sedang berpuasa. Puasa harus dihentikan bila muncul gejala hipoglikemia yaitu bila glukosa darah sewaktu <60 mg/dL atau kadar glukosa darah <70 mg/dL dalam beberapa jam setelah makan sahur khususnya apabila pasien menggunakan insulin, sulfonilurea dan meglitinid. Puasa juga tidak disarankan pada saat sedang sakit atau didapatkan hiperglikemia dengan glukosa darah >300 mg/dL. Pasien diabetes usia lanjut mempunyai kecenderungan dehidrasi bila berpuasa.

Pasien DM yang terkendali dengan diet berisiko kecil mengalami komplikasi, meski demikian pasien tetap disarankan tidak makan terlalu banyak saat berbuka dan sahur untuk mencegah hiperglikemia post-prandial. Selama menjalani puasa pasien disarankan memenuhi kebutuhan cairan untuk menghindari dehidrasi dengan cukup minum air diluar waktu puasa (sesudah berbuka sampai dengan waktu sahur). Pola makan selama puasa pada pasien DM sesuai kebutuhan kalori harian

dengan pola makan gizi sehat seimbang. Pembagian persentase total kalori terdiri dari *snack* sebelum sahur 10-20%, makan sahur 30-40%, makanan saat awal berbuka 10-20%, dan makan berbuka 40-50%. Segelas susu atau buah sebelum tidur dapat membantu menjaga gula darah dalam rentang normal sampai tiba waktu sahur. Pasien DM disarankan mengkonsumsi makanan cukup serat dan protein serta lemak sehat. Kadar gula darah pada pasien DM yang menjalani puasa akan lebih terkontrol dengan menghindari makanan yang digoreng, tinggi lemak jenuh, dan lemak trans, tinggi gula atau karbohidrat simpleks, serta tidak makan berlebihan pada saat berbuka.

Berdasarkan kategorisasi risiko baru yang ditentukan oleh IDF dan Diabetes Aliansi Internasional Ramadhan (IDF-DAR), maka pasien DM yang berpuasa dapat dibagi menjadi 3 kelompok:

1. *Very high risk* (risiko sangat tinggi)

Pasien pada kelompok ini tidak diperbolehkan untuk berpuasa: mengalami hipoglikemia berat, ketoasidosis, atau hiperosmolar non ketotik selama 3 bulan sebelum Ramadan, riwayat hipoglikemia berulang atau hipoglikemia yang tidak disadari, penyakit akut yang berat, DM pada kehamilan atau DM gestasional yang diobati dengan insulin, penyakit ginjal kronik stadium 4-5, penyakit ginjal kronik dengan dialisis, komplikasi makrovaskular yang berat, dan orang usia lanjut dengan komorbiditas. Pasien yang termasuk kategori risiko tinggi tidak dianjurkan untuk berpuasa, namun dokter tetap harus menghargai pilihan pasien bila tetap memaksa untuk berpuasa.

2. *High risk* (risiko tinggi)

Pasien pada kelompok ini tidak disarankan untuk berpuasa: DM tipe 2 dengan glukosa darah tidak terkontrol, DM tipe 2 yang menggunakan insulin 2-3 kali injeksi per hari (*multiple daily injection* atau *mixed insulin*), DM pada kehamilan atau DM gestasional yang diobati dengan metformin, penyakit ginjal kronik stadium 3, komplikasi makrovaskular yang stabil, memiliki penyakit penyerta yang memberikan risiko, melakukan aktivitas fisis yang berat, dan mendapatkan terapi yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif.

3. *Moderate-low risk* (risiko ringan-sedang)

Pasien boleh berpuasa tetapi harus melakukan konsultasi beberapa minggu sebelum berpuasa dengan dokter yang merawat sebelumnya, yaitu pasien DM tipe 2 yang terkontrol dengan gaya hidup sehat,

insulin basal, atau obat-obatan antidiabetik oral.

Populasi khusus

1. Usia lanjut

Banyak pasien lansia, terutama yang sudah menderita diabetes untuk jangka waktu lama, memiliki penyakit penyerta yang berdampak terhadap keamanan berpuasa. Stratifikasi risiko tidak boleh berdasarkan usia, tetapi tetap harus berdasarkan penyakit penyerta dan obat antidiabetik yang biasa diberikan. Penilaian kapasitas fungsional dan kognisi perlu dilakukan dan perawatan yang diberikan harus disesuaikan dengan kondisi pasien.

2. Wanita hamil

Wanita hamil dianjurkan untuk tidak berpuasa karena dapat berisiko pada ibu dan janinnya, namun banyak dari wanita hamil akan memilih untuk berpuasa. Faktor yang perlu diperhatikan adalah terdapat perbedaan dampak akibat berpuasa pada wanita hamil yang sudah menderita DM sebelumnya (DMH) dan DM gestasional (DMG). Puasa pada DMH lebih berisiko daripada DMG karena durasi DMG yang relatif lebih pendek dan biasanya terjadi pada trimester kedua atau ketiga.

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. 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. Tiazolidinedion

Mekanisme kerjanya mengaktifkan reseptor proliferasi 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 obat antidiabetik lainnya. 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%, diikuti oleh glimepiride (16,8%) dan gliclazide (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 sodium-glukosa co-transporter-2 (SGLT2)

Inhibitor SGLT2 termasuk dapagliflozin, canagliflozin dan empagliflozin, adalah kelas obat antidiabetik terbaru. Inhibitor SGLT2 mengurangi reabsorpsi glukosa di tubulus sehingga meningkatkan ekskresi glukosa oleh ginjal dan akibatnya menurunkan kadar glukosa darah. Inhibitor 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 mengonsumsi cairan dalam jumlah yang cukup.

6. Penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)

DPP-4 adalah enzim yang dengan cepat memetabolisme peptida-1 glukagon (GLP-1). Pemberian inhibitor 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. Agonis reseptor glukagon peptida-1 (GLP-1)

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 agonis GLP-1 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. Sedangkan 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 oleh pasien diabetes 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.

H. Diabetes pada pengelolaan perioperatif

Diabetes menyebabkan peningkatan morbiditas dan masa rawat pada pasien operasi. Pada pasien yang direncanakan untuk operasi (pre-operasi), target glukosa darah harus <180 mg/dL dan direkomendasikan untuk pemeriksaan HbA1c. Pada saat operasi, pemberian insulin intravena dilakukan bila kadar glukosa darah >180 mg/dL.

Tingkat kematian perioperatif pada pasien diabetes 50% lebih tinggi dibandingkan pada pasien tanpa diabetes. Penyebab dari kondisi ini adalah risiko hipo/hiperglikemia, faktor-faktor komorbid seperti komplikasi makro- dan mikrovaskular, pemberian obat-obatan yang kompleks termasuk insulin, kesalahan dalam proses peralihan terapi insulin intravena ke subkutan, infeksi perioperatif, perhatian yang kurang dalam pemantauan pasien diabetes, kelalaian dalam mengidentifikasi pasien diabetes, ketiadaan pedoman institusi terhadap manajemen diabetes, dan kurangnya pengetahuan manajemen diabetes pada staf tenaga kesehatan.

Beberapa faktor yang memengaruhi prognosis pasien diabetes perioperatif adalah kontrol glukosa darah yang buruk sebelum pasien masuk rumah sakit (HbA1c >8,5%), pasien tidak memiliki kemampuan untuk manajemen diri sendiri selama masa pasca operasi, periode puasa yang panjang (lebih dari satu jadwal makan terlewatkan), atau tindakan operasi yang tidak dapat segera dilakukan.

Protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) merupakan pengelolaan multi-modalitas pada pasien yang menjalani pembedahan yang saat ini direkomendasikan. Protokol ERAS berperan menurunkan stres perioperatif, resistensi insulin, komplikasi metabolik dan memperbaiki responns imun, serta meningkatkan pemulihan pasien paska pembedahan. Protokol nutrisi pada program ERAS memperhatikan aspek gizi dan metabolisme sebelum dan sesudah operasi. Beberapa perihal yang diperhatikan pada protokol ERAS ini adalah mengintegrasikan tata laksana nutrisi ke dalam manajemen keseluruhan pasien, selain itu juga memperhatikan nutrisi pra-operasi; pemberian cairan bening karbohidrat simpleks 2 jam sebelum operasi yang bertujuan untuk menghindari periode puasa yang lama sebelum operasi; pemberian terapi gizi setelah operasi diberikan sedini mungkin termasuk upaya pemberian makanan melalui jalur oral; kontrol metabolisme misalnya kadar glukosa darah; serta mengurangi faktor-faktor yang memperburuk stres katabolisme terkait pembedahan atau gangguan pencernaan fungsi. Nutrisi perioperatif pada pasien DM dapat diberikan sejalan dengan protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS). Hal khusus yang perlu diperhatikan adalah pemberian minuman karbohidrat simpleks tidak boleh diberikan pada pasien dengan diabetes berat khususnya pada pasien dengan gastroparesis untuk menghindari risiko hiperglikemia.

Pasien DM yang mendapat terapi gizi enteral atau parenteral

direkomendasikan untuk mencapai kadar gula darah dalam rentang 140-180 mg/dL, dan tidak kurang dari 70 mg/dL. Formula enteral spesifik untuk diabetes (tinggi serat dan tinggi MUFA) tidak direkomendasikan pemberiannya pada pasien dengan hiperglikemia.

Terapi insulin perioperatif umumnya dipengaruhi oleh tipe diabetes, jenis prosedur pembedahan yang akan dijalani, terapi farmakologis sebelumnya, dan status kendali glikemik sebelum pembedahan. Pada prinsipnya, regimen terapi terdiri dari insulin basal dan prandial. Jika GD terkendali baik dengan diet dan olah raga, tidak perlu intervensi preoperatif khusus.

Strategi pemberian insulin pada pasien perioperatif

Pra-operasi:

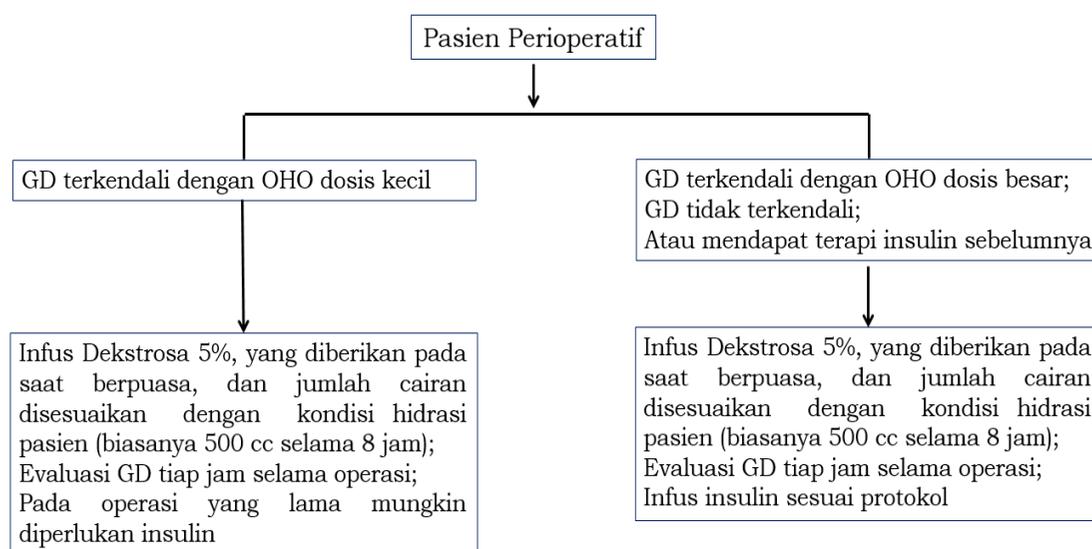
1. Pasien yang belum pernah mendapat insulin dapat diberikan insulin kerja cepat atau kerja singkat secara drip dengan dosis 0,5-1 U/jam
2. Pasien yang sudah mendapat insulin basal sebelumnya, maka lanjutkan dosis insulin basal atau kurangi 25% + insulin koreksional.
3. Pasien yang mendapat insulin kombinasi atau insulin *premixed*, maka lanjutkan dosis harian total yang biasa diberikan

Intra-operasi:

1. Bedah minor dan durasi < 6 jam lanjutkan prosedur pre-operasi
2. Prosedur yang lebih kompleks dan lama diberikan drip insulin kerja cepat atau kerja singkat

Pasca-operasi

1. Setelah kendali glikemik stabil, dari drip insulin kontinyu beralih ke insulin subkutan, biasanya dilakukan 12 hingga 24 jam pasca operasi
2. Insulin subkutan pertama diberikan 2 jam sebelum pemberian drip insulin kontinyu dihentikan.



Gambar 5. Penanganan pasien perioperatif

Perawatan pasien diabetes yang direncanakan operasi perlu memperhatikan beberapa hal penting, yakni:

1. Istilah *sliding scale* tidak lagi digunakan dan digantikan dengan konsep infus insulin intravena dengan kecepatan drip yang disesuaikan dengan kadar glukosa darah pasien. Pilihan lain adalah dengan menggunakan insulin basal ditambah insulin prandial subkutan (regimen basal bolus atau basal plus koreksi).
2. Pasien dengan waktu operasi yang singkat (melewatkan hanya satu jadwal makan) hanya dilakukan modifikasi terapi diabetesnya.
3. Pasien yang diperkirakan akan melewati lebih dari satu jadwal makan perlu mendapatkan infus insulin intravena dengan dosis bervariasi
4. Cairan yang digunakan untuk infus insulin intravena adalah natrium klorida 0,45% dengan glukosa 5% dan salah satu dari kalium klorida 0,15% atau kalium klorida 0,3 %
5. Pemberian insulin infus intravena harus dilakukan secara hati-hati dengan mempertimbangkan risiko hipoglikemia.
6. Untuk bedah minor seperti operasi katarak di mana sebelum tindakan tersebut glukosa darah sudah terkontrol baik dan pasca tindakan asupan nutrisi enteral dapat segera dimulai maka dapat diberikan obat hipoglikemik oral.

I. Diabetes yang menggunakan steroid

Hiperglikemia akibat steroid yang tidak terkontrol dengan obat hipoglikemia oral maka dapat diberikan insulin 1 kali sehari atau regimen insulin yang lebih kompleks 2-3 kali sehari, misalnya insulin *premixed* atau insulin basal bolus. Titrasi dosis insulin perlu dilakukan untuk mempertahankan kendali glikemik dengan menambahkan atau mengurangi dosis insulin. Pada pasien kritis akut dengan hiperglikemia berat kadang diperlukan infus insulin intravena (drip insulin).

1. Tetapkan target glukosa darah, yaitu pada umumnya 108-180 mg/dL
2. Pasien harus dapat mengenali dan mencegah terjadinya hipoglikemia terutama pada malam dan pagi hari
3. Pasien dengan terapi steroid 1 kali sehari diberikan insulin basal dimulai dengan dosis 10 unit/hari dan dititrasi 10%-20% sesuai kadar gula darah. Insulin basal paling baik diberikan pagi hari.
4. Pasien dengan terapi steroid lebih dari 1 kali sehari seperti hidrokortison IV atau deksametason oral dapat menyebabkan hiperglikemia sepanjang hari selama 24 jam. Regimen insulin basal bolus atau basal plus koreksi atau insulin *premixed* 2-3 kali sehari merupakan pilihan yang sesuai untuk mencapai target glukosa darah pada kebanyakan pasien
5. Monitoring glukosa darah umumnya dilakukan 1 kali sehari 1-2 jam setelah makan siang atau makan malam, namun jika GD belum terkontrol atau ≥ 200 mg/dL, maka pemeriksaan GD dapat dilakukan 4 kali sehari.

Tabel 21. Petunjuk Monitoring Glukosa Darah dengan Pemakaian Steroid

Pasien Tanpa Riwayat DM Sebelumnya
1) Cek glukosa darah 1 kali/hari sebelum makan siang atau makan malam atau 1 → 2 jam setelah makan siang atau makan malam
2) Jika glukosa darah < 216 mg/dL lanjutkan cek glukosa darah 1 kali/hari sebelum atau sesudah makan siang atau makan malam
3) Jika hasil glukosa darah selanjutnya > 216 mg/dL, naikkan frekuensi cek glukosa darah menjadi 4 kali/hari, sebelum makan dan sebelum tidur.
4) Jika glukosa darah tetap > 216 mg/dL dalam 2 kali pemeriksaan dalam 24 jam, lakukan algoritma terapi
Pasien Dengan Riwayat DM
1) Lakukan cek glukosa darah 4 kali/hari, sebelum atau sesudah makan, dan sebelum tidur.
2) Jika glukosa darah tetap > 216 mg/dL dalam 2 kali pemeriksaan dalam 24 jam, lakukan algoritma terapi.

Glukokortikoid sering memberikan efek samping metabolik karena pengaruhnya dalam beberapa proses homeostasis gula, 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.

J. Retinopati diabetik

Retinopati diabetik 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 diabetik antara lain *floaters*, pandangan kabur, distorsi, dan kehilangan ketajaman visual progresif (*progressive visual acuity loss*). Tanda-tanda retinopati diabetik 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 *imaging study*, 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.

Wanita dengan diabetes yang merencanakan kehamilan perlu mendapatkan pemeriksaan dan konseling mata komprehensif untuk

mengetahui risiko progresi retinopati.

Pasien dengan temuan retinopati diabetik dalam stadium apapun perlu dikonsultasikan ke spesialis mata. Kontrol glukosa darah dan tekanan darah secara intensif dapat mencegah kemunculan ataupun peningkatan keparahan retinopati diabetik.

Retinopati diabetik dapat dibagi atas 2 jenis, yaitu:

1. Retinopati diabetik nonproliferatif
 - a. Ringan: diindikasikan dengan setidaknya terdapat satu mikroaneurisma
 - b. Sedang: adanya perdarahan, mikroaneurisma, dan eksudat
 - c. Berat: dikarakterkan dengan perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran, dengan venous beading setidaknya pada 2 kuadran serta *intra-retinal microvascular anomalies* (IRMA) setidaknya pada 1 kuadran (4-2-1).
2. Retinopati diabetik proliferasi
 - Terdapat komplikasi berupa neovaskularisasi pada diskus optik atau di daerah retina lainnya (*elsewhere*), perdarahan preretina, perdarahan vitreus, proliferasi jaringan fibrovaskular, dan ablasi retina traksional.

Tabel 22 Rekomendasi Manajemen Retinopati Diabetik

Tingkat Keparahan Retinopati	Edema Makula	Follow-up (bulan)	Fotokoagulasi Laser Panretina	Laser Fokal dan/ atau Grid*	Terapi Anti-VEGF Intra-vitreale
Normal NPDR minimal	Tidak	12	Tidak	Tidak	Tidak
NPDR ringan	Tidak ME CSME	12 4-6 1	Tidak Tidak Tidak	Tidak Tidak Kadang-kadang	Tidak Tidak Kadang-kadang
NPDR sedang	Tidak ME CSME	6-12 3-6 1	Tidak Tidak Tidak	Tidak Tidak Kadang-kadang	Tidak Tidak Kadang-kadang
NPDR berat	Tidak ME CSME	4 2-4 1	Kadang-kadang Kadang-kadang Kadang-kadang	Tidak Tidak Kadang-kadang	Tidak Tidak Kadang-kadang
Non-high-risk PDR	Tidak ME CSME	4 4 1	Kadang-kadang Kadang-kadang Kadang-kadang	Tidak Tidak Kadang-kadang	Tidak Tidak Kadang-kadang
High-risk PDR	Tidak ME CSME	4 4 1	Dianjurkan Dianjurkan Dianjurkan	Tidak Kadang-kadang Kadang-kadang	Dipertimbangkan Biasanya Biasanya

Keterangan: Anti-VEGF = *anti-vascular endothelial growth factor*; CSME = *clinically significant macular edema*; ME = *non-clinically significant macular edema*; NPDR = *nonproliferative diabetic retinopathy*; PDR = *proliferative diabetic retinopathy*

Edema makula diabetik (DME) merupakan komplikasi retinopati diabetik yang menyebabkan penurunan penglihatan, yang terjadi pada setidaknya sepertiga kasus retinopati diabetik. Edema makula diabetik dapat terjadi baik pada retinopati diabetik non-proliferasif maupun proliferasif. Manajemen utama pada retinopati diabetik adalah kontrol glukosa darah, dengan mempertahankan HbA1C sebesar 6-7%. Edema makula diabetik yang signifikan, dapat diberikan injeksi anti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) intravitreal, atau fotokoagulasi laser fokal atau *grid*. (A) Retinopati diabetik proliferasif, pada umumnya diberikan terapi fotokoagulasi laser pan-retina (PRP). Bila terjadi komplikasi retinopati diabetik proliferasif seperti perdarahan vitreus yang tidak diserap setelah maksimal 6 bulan, atau terjadi ablasi retina traksional, maka dilakukan tindakan bedah vitrektomi (untuk membersihkan perdarahan dan/atau membebaskan retina dari jaringan fibrovaskular penyebab tarikan retina serta menempelkan retina kembali) (A).

K. Neuropati diabetik

Neuropati diabetik merupakan komplikasi kronis diabetes terbanyak dan juga merupakan penyebab tersering dari polineuropati. Berdasarkan

data tahun 2017 dari *International Diabetes Federation* (IDF) diperkirakan prevalens diabetes sebesar 425 juta di seluruh dunia dan diestimasikan setengahnya mengidap neuropati diabetik. Diabetes dapat menyerang seluruh sistem saraf pusat maupun perifer dan dipresentasikan dengan gejala klinis yang bervariasi. Neuropati diabetik merupakan sekelompok gejala klinis yang beragam pada sistem saraf dengan fitur anatomis, manifestasi klinis, dan perjalanan penyakit yang berbeda. Patofisiologi dari neuropati diabetik merupakan konsekuensi dari hiperglikemia dan mikroangiopati. Tipe yang paling sering ditemukan adalah *distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSPN)*, tetapi kelainan serabut saraf lainnya juga dapat ditemukan seperti disotonomia. Diagnosa yang cepat disertai penanganan yang tepat pada neuropati dapat membuat perbaikan gejala, pencegahan komplikasi seperti ulkus diabetik dan juga meningkatkan kualitas hidup pasien.

Klasifikasi neuropati diabetik

1. Neuropati diabetik difus (*diffuse neuropathy*)
 - a. *Distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSPN)*
 - 1) Neuropati serabut saraf kecil primer
 - 2) Neuropati serabut saraf besar primer
 - 3) Neuropati campuran serabut saraf kecil dan besar
 - b. Otonom
 - 1) Kardiovaskular
 - a) Menurunnya variabilitas nadi
 - b) Takikardia saat istirahat
 - c) Hipotensi ortostatik
 - d) Aritmia malignan
 - 2) Gastrointestinal
 - a) Gastroparesis diabetik (gastropati)
 - b) Enteropati diabetik (diare)
 - c) Hipomotilitas gastrointestinal (konstipasi)
 - 3) Urogenital
 - a) *Neurogenic bladder*
 - b) Disfungsi ereksi
 - c) Disfungsi seksual pada wanita
 - 4) Sudomotor *dysfunction*
 - a) Hipohidrosis distal / anhidrosis

b) Gustatory sweating

- 5) Ketidaksadaran kondisi hipoglikemia (hypoglycemia unawareness)
 - 6) Fungsi pupil abnormal
2. Mononeuropati (mononeuritis multipleks)
 3. Radikulopati atau poliradikulopati
 - a. Neuropati radikulopati, misalnya poliradikulopati lumbosakral, amiotrofi motorik proksimal
 - b. Radikulopati torakal

Manifestasi klinis

Sebagian besar (75%) neuropati diabetik merupakan tipe DSPN yang kronis. Pada praktik klinis DSPN didefinisikan sebagai adanya tanda dan atau gejala disfungsi saraf perifer pada pasien diabetes setelah melakukan eksklusi penyebab lainnya. Nyeri neuropatik merupakan gejala vital pada DSPN yang menyebabkan peningkatan morbiditas. Penanganan bertujuan untuk meredakan gejala diabetik neuropati, karena belum adanya penanganan yang menargetkan pada penyakitnya sendiri. Walaupun dengan penanganan glikemik yang ketat, tidak ada bukti yang dapat membuktikan adanya perbaikan gejala nyeri.

Neuropati diabetika bisa timbul dalam berbagai bentuk gejala sensorik, motorik dan otonom, harus dibuat daftar terstruktur untuk anamnesa.

1. Gejala sensorik bisa merupakan gejala negatif atau positif dengan distribusi difus atau lokal.
 - a. Gejala sensorik yang negatif adalah rasa tebal, tak merasa, gangguan berupa sarung tangan/kaus kaki, seperti berjalan diatas tongkat jangkungan dan kehilangan keseimbangan terutama bila mata ditutup dan luka-luka yang tidak merasa sakit.
 - b. Gejala sensorik positif adalah rasa seperti terbakar, nyeri yang menusuk, rasa seperti kesetrum, rasa kencang dan hipersensitif terhadap rasa halus.
2. Gejala motorik dapat menyebabkan kelemahan yang distal, proksimal atau fokal. Gejala motorik distal termasuk gangguan koordinasi halus otot-otot tangan, seperti tidak dapat membuka kaleng atau memutar kunci, sering memukul-mukul kaki sehingga mengakibatkan lecetnya jari-jari kaki. Gejala gangguan proksimal adalah gangguan menaiki

tangga, kesukaran bangun dari posisi duduk atau berbaring, jatuh karena lemasnya lutut dan kesukaran mengangkat lengan di atas pundak.

3. Gejala otonom dapat berupa gangguan sudo-motorik (kulit kering, keringat yang kurang, keringat berlebihan pada area tertentu), gangguan pupil (gangguan pada saat gelap, sensitif terhadap cahaya yang terang), gangguan kardiovaskuler (kepala terasa ringan pada posisi tertentu, pingsan), gastrointestinal (diare nokturnal, konstipasi, memuntahkan makanan yang telah dimakan), gangguan miksi (urgensi, inkontinensia, menetes) dan gangguan seksual (impotensi, gangguan ereksi dan gangguan ejakulasi pada pria; dan tidak bisa mencapai klimaks seksual pada wanita).

Tabel 22. Gejala neuropati

	Serabut saraf besar	Serabut saraf kecil
Fungsi	Keseimbangan, tekanan	Nosiseptif (nyeri), suhu
Gejala	Kesemutan, baal, gangguan keseimbangan	Nyeri seperti terbakar, tersetrum, ditusuk-tusuk

Diagnosis

Ada beberapa kriteria untuk menentukan ada komplikasi neuropati pada pasien diabetes. Diagnosis neuropati diabetik dapat ditegakkan berdasarkan konsensus San Antonio, yaitu terdapat paling sedikit 1 dari 5 kriteria:

1. *Symptom scoring.*
2. *Physical examination scoring.*
3. *Quantitative Sensory Testing.*
4. *Cardiovascular Autonomic Function Test (cAFT).*
5. *Electro-diagnosis Studies (EDS).*

Symptom scoring dan physical examination scoring

Pemeriksaan *symptom scoring* dan *physical examination scoring* telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk mendiagnosis neuropati atau polineuropati diabetik. Penilaian yang dapat digunakan adalah skor *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS) yang memiliki sensitivitas 64,41 % dan spesifisitas 80,95 %; dan skor *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE) dengan sensitivitas 96 % dan spesifisitas 51 %. Skor DNE lebih sensitif dan sebaliknya skor DNS lebih spesifik, sehingga di dalam praktek klinis dianjurkan menggunakan keduanya.

Skor *diabetic neuropathy examination* (DNE)

Sistem skoring DNE yang sensitif dan telah divalidasi dalam bahasa Indonesia ini dapat dilakukan secara cepat dan mudah di praktek klinik. Penilaian ini terdiri dari:

1. Kekuatan otot: pada otot quadrisep femoris dengan melakukan ekstensi sendi lutut dan tibialis anterior dengan melakukan dorsofleksi kaki
2. Refleks fisiologi: pada otot triseps surae atau tendon achilles.
3. Sensibilitas jari telunjuk tangan: menilai sensitivitas terhadap tusukan jarum.
4. Sensibilitas ibu jari kaki: menilai sensitivitas terhadap tusukan jarum, sentuhan, persepsi getar dengan garpu tala 128 Hz, dan sensitivitas terhadap posisi sendi.

Nilai hasil pemeriksaan:

1. Skor 0 : normal.
2. Skor 1 : defisit ringan atau sedang (kekuatan otot 3-4, reflek dan sensorik menurun).
3. Skor 2 : defisit berat (kekuatan otot 0-2, reflek dan sensorik hilang).

Nilai maksimal adalah 16.

Kriteria diagnostik untuk neuropati bila didapatkan nilai >3 dari 16 nilai tersebut.

Tabel 24. Pemeriksaan, skrining, dan skoring

Pemeriksaan	Kelebihan	Kekurangan	Tipe saraf yang dinilai
KHS	Sensitif, spesifik, mudah di reproduksi dan terstandarisasi <i>Gold standard</i>	Harus dilakukan oleh operator berpengalaman Hanya menilai serabut saraf besar	Serabut saraf besar
NDS	Prediktor yang baik untuk ulkus	Tidak dapat mendeteksi gejala sub-klinis serabut saraf besar	Serabut saraf besar dan kecil
QST	Mudah direproduksi dan dapat diandalkan	Subyektif	Serabut saraf besar dan kecil
Biopsi kulit	<i>Gold standard</i>	Invasif, butuh laboratorium khusus	Serabut saraf kecil
CCM	Cepat, mudah di reproduksi, dan tidak invasif. Dapat mendeteksi gangguan/kerusakan serabut saraf kecil dan dapat menilai progresivitas penyakit.	Harus dilakukan oleh operator berpengalaman	Serabut saraf kecil

*KHS= Kecepatan Hantar Saraf, NDS= *Neuropaty Disability Score*, QST=*Quantitative Sensory Testing*, CCM= *Corneal Confocal Microscopy*

Tabel 25. Skrining dan Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan	Kelebihan	Kekurangan	Tingkat fasilitas kesehatan	Tipe saraf yang dinilai
BPNST	Cepat, sensitif, mudah direproduksi, terstandarisasi	Serabut saraf kecil hanya dinilai dari gejala	I,II,III,IV	Serabut saraf kecil dan besar
TCSS/ mTCSS	Cepat, sensitif, spesifik, mudah direproduksi, terstandarisasi. mTCSS dapat menilai progresifitas	Serabut saraf kecil hanya dinilai dari gejala	II,III,IV	Serabut saraf kecil dan besar
NDS	Prediktor yang baik untuk ulkus	Tidak dapat mendeteksi gejala sub-klinis serabut saraf besar	II,III,IV	Serabut saraf besar dan kecil
QST	Mudah direproduksi dan dapat diandalkan	Subyektif	II, III,IV	Serabut saraf besar dan kecil
CCM	Cepat, mudah direproduksi, dan tidak invasif. Dapat mendeteksi gangguan atau kerusakan serabut saraf kecil dan dapat menilai progresivitas penyakit.	Harus dilakukan oleh operator berpengalaman	III,IV	Serabut saraf kecil

Skor *diabetic neuropathy symptom* (DNS)

Skor DNS terdiri dari 4 poin penilaian untuk gejala. Skor ini memiliki prediksi nilai yang tinggi untuk menyaring polineuropati pada diabetes. Gejala jalan tidak stabil, nyeri neuropatik, parestesi atau rasa tebal. Satu gejala dinilai 1, maksimum nilai adalah 4. Nilai 1 atau lebih berarti sebagai positif polineuropati diabetika.

Pemeriksaan elektrodagnostik (*electrodiagnostic studies*)

Pemeriksaan elektrodagnostik terdiri dari beberapa jenis pemeriksaan, seperti kecepatan hantar syaraf (KHS) motorik dan sensorik, elektromiografi (EMG), *evoked potential*. Pemeriksaan elektrodagnostik memberikan hasil yang obyektif dan mencerminkan patologis saraf yang diperiksa baik lesi demielinisasi atau aksonal. Pemeriksaan rutin untuk menilai fungsi saraf tepi adalah KHS dan EMG yang menggunakan jarum. Pemeriksaan KHS dapat menunjukkan gangguan fungsi saraf tepi tahap dini pada neuropati diabetik asimtomatik, sehingga dapat di berikan pengobatan sedini mungkin.

Berdasarkan *The Toronto Diabetik Neuropathy Expert group* DPN diklasifikasi menjadi:

1. *Confirmed* DPN: terdapat KHS abnormal dan adanya tanda ataupun gejala neuropati
2. *Probable* DPN: terdapat 2 atau lebih tanda atau gejala neuropati, penurunan sensasi distal, atau penurunan/hilangnya refleks mata kaki
3. *Possible* DPN: terdapat 1 dari tanda penurunan sensasi, gejala positif seperti rasa terbakar, rasa ditusuk-tusuk atau rasa nyeri, terutama pada jempol, jari kaki atau telapak kaki; atau tanda lain seperti penurunan sensasi distal simetrik atau penurunan/hilangnya refleks mata kaki

Skrining

Pasien dengan DM tipe 2 harus selalu dilakukan penilaian/skrining setiap tahunnya. Pasien dengan prediabetes atau toleransi glukosa terganggu (TGT) harus dilakukan skrining jika ada salah satu gejala yang dirasakan. Mayoritas pasien DM tidak akan merasakan gejala sehingga pemeriksaan fisis merupakan kunci dari diagnosis. Pemeriksaan fisis yang mudah harus dilakukan pada seluruh serabut saraf, dengan menggunakan NDS, yang telah di validasi, memiliki reabilitas yang baik, dan mudah di reproduksi. Pemeriksaan NDS terdiri dari pemeriksaan sensoris yaitu sensasi nyeri (*pinprick*), persepsi suhu (tongkat panas dan dingin) dan vibrasi (garpu tala 128Hz), yang dinilai dengan normal (0), atau menurun/hilang (1). Komplikasi dari diabetik neuropati adalah ulkus diabetikum. Skor NDS > 6/10 merupakan faktor risiko untuk terjadinya ulkus diabetikum.

Tabel 26. Pengobatan Nyeri Neuropatik pada DM

Golongan	Nama obat	Dosis		Efek samping yang umum	Adverse events	Interaksi obat
		Awal	Target efektif			
Antikonvulsan	Prega balin	25-75mg, 1-3x/hr	300-600mg/hr	Somnolen, edema tungkai, pusing, kelelahan, nyeri kepala, ataxia, kenaikan berat badan,	Angioedem, hepatotoksitas, rabdomiolisi, keinginan bunuh diri, kejang setelah penarikan obat, thrombocytopenia	Depresi pernapasan ketika digabungkan dengan opioid. Memperparah efek penurunan kognisi dan fungsi motor pada kombinasi dengan

						benzodiazepin, alcohol, atau opioid
	Gabapentin	100-300mg, 1-3x/hr	900-3600mg /hr	Somnolen, pusing, ataxia, kelelahan	Sindroma Steven-Johnson, keinginan bunuh diri, kejang setelah penarikan obat	
Antidepresan SSRI	Duloxetine	20-30mg/hr	60-120mg/hr	Mual, somnolen, pusing, konstipasi, diare, anoreksia, nyeri kepala, insomnia, kelelahan	Sindroma Steven-Johnson, hepatotoksisitas, hipertensi, perdarahan saluran cerna, delirium, infark miokard, glaukoma	Hindari penggunaan dengan MAO-inhibitor karena dapat meningkatkan sindroma serotonin. Kombinasi dengan tramadol dapat menurunkan ambang kejang. Hindari penggunaan dengan ciprofloksasin
	venlafaxine	37,5mg/hr	75-225mg/hr	Mual, somnolen, pusing, konstipasi, diare, anoreksia, nyeri kepala, diaphoresis, insomnia, libido menurun	Sama dengan duloxetine	Hindari penggunaan dengan MAO-inhibitor karena dapat meningkatkan sindroma serotonin. Hindari penggunaan dengan SSRI, SNRI, agonis reseptor serotonin
Trisiklik	Amitriptilin	10-25mg/hr	25-100mg/hr	Somnolen, kelelahan, nyeri kepala, pusing, insomnia,	Delirium, aritmia, konduksi abnormal, infark	Hindari penggunaan dengan MAO-inhibitor

				hipotensi ortostatik, anoreksia, mual, rentensi urin, konstipasi, penglihatan menurun, kenaikan berat badan	miokard, gagal jantung, stroke, kejang, penekanan sumsum tulang, keinginan bunuh diri, sindrom serotonin, hiponatremia	karena dapat meningkatkan sindroma serotonin. Penggunaan dengan obat yang membuat interval QT memanjang dapat meningkatkan aritmia. Penggunaan dengan tramadol dapat membuat terjadinya sindroma serotonin dan harus diawasi dengan ketat.
	Despiramine	10-25mg/hr	25-100mg/hr	Sama dengan diatas	Sama dengan diatas	
	Nortriptilin	10-25mg/hr	25-100mg/hr	Sama dengan diatas	Sama dengan diatas	
Opioid	Tramadol	50mg, 1-2x/hr	210mg/hr	Somnolen, mual, muntah, konstipasi, pusing, nyeri kepala,	Kejang, aritmia, hipertensi, reaksi hipersensitivitas, sindroma Steven-Johnson	Hindari penggunaan dengan MAO-inhibitor dan linezolid karena meningkatkan risiko sindroma serotonin. Kombinasi dengan SSRI, SNRI, TCA, atau antipsikotik dapat menurunkan ambang kejang.

Tabel 27. Pedoman Pengobatan Nyeri Neuropatik pada DM

Lini pengobatan	EFNS (2010)	AAN (2011)	NICE (2013)	AACE (2015)	ADA (2017)
Lini pertama	Amitriptilin Duloxetine Pregabalin Venlafexine Sodium valproate Gabapentin	Pregabalin	Amitriptilin Duloxetine Pregabalin Gabapentin	Amitriptilin SNRI Pregabalin Gabapentin Clonidine	Duloxetine Pregabalin
Lini kedua	Tramadol Opioid	Amitriptilin Duloxetine Sodium valproate Venlafexine Gabapentin Tramadol Opioids capsaicin		Tramadol Tapentadol Topiramate Oxcabazapine Lidocaine 5% Capsaicin	TCA Gabapentin
Lini ketiga			Capsaicin Tramadol		

*AACE= American Association of Clinical Endocrinologist, AAN= American Academy of Neurology, ADA= American Diabetes Association, EFNS= European Federation of Neurology Societies, NICE= National Institute of Clinical Excellence

L. Diabetes dengan penyakit kritis

Hiperglikemia sering terjadi pada penyakit kritis, bukan hanya pada pasien diabetes tetapi dapat terjadi juga pada pasien yang tidak punya riwayat DM sebelumnya (*stress hyperglycemia*). Data penelitian menunjukkan bahwa hiperglikemia meningkatkan mortalitas dan morbiditas sehingga perlu dikendalikan. Banyak faktor berperan terhadap terjadinya hiperglikemia di unit rawat intensif, seperti adanya stres metabolik berat, nutrisi enteral dan parenteral, serta obat-obatan yang dapat meningkatkan glukosa darah dan sangat tergantung pada adanya penyakit dasar diabetes melitus sebelumnya.

Glukosa darah yang direkomendasikan untuk pasien DM dengan penyakit kritis tidak boleh melebihi 180 mg/dL dan perlu dikontrol pada kisaran 140-180 mg/dL. Target yang lebih ketat seperti 110-140 mg/dL, mungkin dapat diterapkan pada pasien-pasien tertentu, namun harus

diperhatikan risiko hipoglikemia. Kejadian hipoglikemia (glukosa darah <70 mg/dL) harus dihindari melalui pemantauan kadar glukosa darah secara berulang. Pemantauan kadar glukosa darah dapat menggunakan darah kapiler tetapi dalam keadaan tertentu seperti syok, hipotermi, atau penggunaan vasopresor sebaiknya menggunakan darah vena atau arteri. Lakukan pemeriksaan HbA1c pada kasus hiperglikemia dimana sebelumnya mempunyai riwayat DM yang belum diperiksa dalam 3 bulan terakhir atau hiperglikemia yang menetap tanpa riwayat DM. Hindari pemeriksaan HbA1c pada pasien anemia atau sedang menerima transfusi darah masif.

Pada hampir seluruh kondisi klinis pasien di rawat inap, terapi insulin merupakan pilihan utama dalam kontrol glikemik. Pada pasien yang dirawat di ICU, pemberian insulin intravena umumnya lebih menjadi pilihan. Pada pasien dengan kadar glukosa darah yang stabil maka dapat dilanjutkan dengan pemberian insulin subkutan. Perlu diperhatikan risiko hiperglikemia pada transisi terapi insulin intravena ke subkutan. Pemberian insulin secara *sliding scale* sangat tidak disarankan. Pemberian insulin subkutan berupa insulin basal, prandial, dan koreksi lebih direkomendasikan karena lebih fisiologis.

Rekomendasi Pengelolaan Hiperglikemia di Unit Rawat Intensif:

Langkah 1: Lakukan pengkajian terhadap risiko terjadinya hiperglikemia

1. Identifikasi faktor-faktor yang dapat meningkatkan glukosa darah :
 - a. Riwayat diabetes melitus
 - b. Nutrisi parental total/parsial
 - c. Obat-obatan: kortikosteroid, atipikal antipsikotik (misalnya risperidone, olanzepin, haloperidol), statin, diuretik thiazid, nikotin, penghambat beta, obat retroviral untuk HIV golongan protease inhibitor, beta-agonis sintesis (albuterol), betaadrenergic agonis (epineprine, norepineprine), octreotide dan somatostatin.
 - d. Infeksi berat/sepsis
 - e. Trauma dan operasi besar
2. Pemeriksaan HbA1c jika belum diperiksakan dalam 3 bulan terakhir, dan pemantauan kurva kadar glukosa darah bila ditemukan hiperglikemia

Langkah 2: Tentukan target glukosa darah

1. Definisi hiperglikemia bila pemeriksaan glukosa darah sewaktu (darah vena) ≥ 140 mg/dL, dan hipoglikemia bila pemeriksaan glukosa darah sewaktu (darah vena) < 70 mg/dL
2. Waktu untuk memulai terapi bila glukosa darah persisten diatas 180 mg/dL
3. Rekomendasi target glukosa darah unit rawat intensif 140-180 mg/dL
4. Panduan ini terutama diterapkan apabila pasien akan dirawat di unit rawat intensif setidaknya 3 hari atau lebih
5. Untuk pasien yang diperkirakan akan dirawat kurang dari 3 hari, hemodinamik stabil dan asupan oral baik, penanganan glukosa darah diperlakukan sebagaimana penanganan di ruang rawat biasa

Langkah 3: Tentukan metode pemberian insulin

1. Obat antihiperglikemia oral (OHO) dan insulin subkutan tidak dianjurkan terutama pada hari-hari pertama perawatan unit rawat intensif dimana keadaan belum stabil
2. Direkomendasikan penggunaan infus insulin intravena untuk pasien kritis
3. Beberapa kelompok pasien yang masih memungkinkan menggunakan insulin subkutan adalah:
 - a. sedang dalam step-down dari infus insulin intravena
 - b. penyakit kritis dalam perbaikan atau tidak terlalu kritis yang sudah mendapatkan asupan nutrisi enteral
4. Inisiasi pengendalian glukosa darah dimulai bila kadar glukosa darah > 180 mg/dL (darah vena):
 - a. Jika pasien mempunyai riwayat diabetes maka regulasi glukosa darah bisa segera dimulai
 - b. Jika tidak mempunyai riwayat diabetes maka dilakukan pemeriksaan glukosa darah konfirmasi di waktu berbeda
5. Saat ini standar baku protokol pemberian infus insulin intravena belum ada, masing-masing institusi dapat membuat protokol sendiri karena sangat tergantung pada kemampuan dan fasilitas setempat
6. Saat ini standar baku protokol pemberian infus insulin intravena belum ada, masing masing institusi dapat membuat protokol sendiri karena sangat tergantung pada kemampuan dan fasilitas setempat
7. Salah satu contoh protokol infus insulin intravena adalah modifikasi

protokol Texas 7 dan Protokol Northwestern 22

8. Kecepatan penurunan glukosa darah 50-100 mg/dL/jam, kecuali pada kondisi khusus (trombolisis pada stroke iskemik akut)
9. Bila kecepatan penurunan glukosa darah 100-150 mg/dL/jam atau jika glukosa darah sudah mencapai target 140-180 mg/dL maka dosis insulin diturunkan 50%
10. Bila kecepatan penurunan glukosa darah >150 mg/dL/jam maka drip insulin dihentikan sementara. Glukosa darah diperiksa ulang 1 jam kemudian dan hasilnya disesuaikan dengan protocol
11. Pemantauan dapat dilakukan:
 - a. setiap jam pada fase awal 12 jam sejak dimulai terapi insulin atau jika dosis insulin >4 unit/jam
 - b. setiap 2-4 jam jika glukosa darah sudah stabil (140-180 mg/dL) selama 3 kali berturut turut.

Langkah 4: Tentukan dan lakukan transisi insulin intravena ke subkutan

1. Perubahan insulin intravena ke subkutan dilakukan apabila:
 - a. Hemodinamik stabil ditandai dengan penurunan dosis atau dosis kecil vasopressor
 - b. Asupan nutrisi sudah dimulai dan tidak ada rencana pasien dipuasakan
 - c. Edema perifer sudah berkurang
2. Penentuan dosis transisi dari intravena ke subkutan digunakan 80-100% kebutuhan insulin intravena yang membuat glukosa darah mencapai target, lalu dibagi dua yaitu 50% insulin basal dan 50% insulin prandial
3. Transisi ke subkutan dapat dilakukan dengan berbagai cara:
 - a. Basal dalam bentuk infus insulin intravena (sebagai pengganti insulin basal subkutan) ditambah dengan prandial insulin subkutan
 - b. Regimen basal plus koreksi: insulin basal *long-acting* subkutan ditambah dengan dosis koreksi sebelum makan besar dengan insulin prandial subkutan
 - c. Regimen basal-bolus: insulin basal *long-acting* subkutan ditambah *fixed dose* insulin prandial subkutan sebelum makan besar

Langkah 5: Penatalaksanaan hipoglikemia

1. Identifikasi pasien yang mempunyai risiko terjadi hipoglikemia misalnya gangguan ginjal atau pasien dengan dialysis, gangguan hati, malnutrisi, insufisiensi adrenal, asupan nutrisi tidak terjamin, gangguan pasase saluran cerna
2. Apabila terjadi hipoglikemia, segera hentikan pemberian insulin dan atasi hipoglikemia menggunakan dextrose 40% intravena bolus melalui rumus 321:
 - a. Glukosa darah <30 mg/dL, bolus 75 mL (3 vial) dextrose 40
 - b. Glukosa darah 30-60 mg/dL, bolus 50 mL (2 vial) dextrose 40
 - c. Glukosa darah 60-70 mg/dL, bolus 25 mL (1 vial) dextrose 40%,
3. Setelah 15 menit pemberian bolus Dextrose 40% evaluasi ulang glukosa darah
4. Sasaran penanganan hipoglikemia adalah glukosa darah >100 mg/dL dan gejala klinis akibat hipoglikemia hilang
5. Penghentian drip insulin dilakukan jika glukosa darah <100 mg/dL

Langkah 6: Hal-hal lain yang perlu diperhatikan

1. Nutrisi yaitu menyesuaikan pemberian nutrisi dengan strategi pemberian insulin:
 - a. Jika pasien dipuaskan atau TPN: infus insulin intravena, titrasi sesuai protokol modifikasi Texas
 - b. Pasien dengan enteral *feeding*:
 - 1) *Continous Feeding*:
 - a) infus insulin intravena, titrasi sesuai protokol modifikasi Texas, atau
 - b) diberikan bolus insulin basal *long acting* subkutan ditambah dosis koreksi sebelum bolus porsi besar
 - 2) *Cyclical Feeding*: insulin basal *long acting* subkutan ditambah dosis koreksi di awal siklus enteral feeding.
2. Status hidrasi dan konsentrasi kalium dalam darah
Pemberian insulin intravena diikuti dengan substitusi kalium untuk mempertahankan kalium plasma >3,5 meq/dL

Protokol Insulin Infus Modifikasi Texas untuk pasien dewasa di ICU

Insulin intravena diberikan bila glukosa di atas nilai target. Dosis bolus inisial dan kecepatan infus insulin inisial adalah nilai glukosa dibagi 100, kemudian dibulatkan ke 0,5 unit yang terdekat. Selanjutnya

kecepatan insulin intravena disesuaikan dengan kadar glukosa darah. Infus insulin harus dihentikan bila pasien mendapat dosis kurang dari 1 unit per jam atau pasien tidak mempunyai riwayat DM sebelumnya. Preparasi infus insulin intravena dilakukan dengan cara mencampur 50 U insulin regular atau insulin analog *rapid acting* atau *short acting* dengan larutan NaCl 0,9% 50 mL dalam *disposable syringe* 50 mL.

Algoritme ini tidak ditujukan untuk digunakan pada pasien DM tipe 1, ketoasidosis maupun status hiperosmolar hiperglikemia

1. Mulai insulin IV saat glukosa diatas nilai target. Insulin IV harus dihentikan saat:
 - a. Pasien tidak mempunyai riwayat diabetes dan mendapat insulin <1 unit/jam
 - b. Pasien menerima dosis pertama insulin basal subkutan + peralihan ke dosis prandial.
2. Dosis bolus inisial dan kecepatan infus insulin inisial adalah nilai glukosa/100, kemudian dibulatkan ke 0,5 unit yang terdekat untuk bolus dan kecepatan infus, contoh:
 - a. Nilai glukosa awal = 326 mg/dL: $326 \div 100 = 3,26$, dibulatkan menjadi 3,5: bolus IV 3,5 unit + mulai infus insulin 3,5 unit/jam
 - b. Nilai glukosa awal = 174 mg/dL: $174 \div 100 = 1,74$ dibulatkan menjadi 1,5: bolus IV 1,5 unit + mulai infus insulin 1,5 unit/jam
3. Sesuaikan kecepatan insulin IV:
 - a. Algoritme 1: umumnya pasien menggunakan algoritme ini
 - b. Algoritme 2: untuk pasien yang tidak terkontrol dengan algoritme 1 atau untuk pasien yang menerima terapi kortikosteroid, atau diabetes melitus yang sebelumnya mendapat >80 unit insulin per hari di rawat jalan
 - c. Algoritme 3: untuk pasien yang tidak terkontrol dengan algoritme 2, untuk memulai algoritme 3 sebaiknya lakukan konsultasi dengan ahli endokrinologi
 - d. Algoritme 4: apabila pasien tidak terkontrol dengan algoritme 3, gunakan algoritme 4 dan untuk lakukan algoritme ini sebaiknya di supervisi langsung oleh ahli endokrinologi.
4. Pindah dari satu algoritme satu ke algoritme lainnya:
 - a. Naik ke algoritme selanjutnya bila nilai glukosa masih di luar target setelah titrasi insulin

- b. Turun ke algoritme sebelumnya bila nilai glukosa <70 mg/dL sebanyak 2 kali atau penurunan glukosa >60 mg/dL dalam 1 jam.

Tabel 28. Protokol Insulin Infus Modifikasi Texas

Algoritme 1		Algoritme 2		Algoritme 3		Algoritme 4	
GD	Unit/jam	GD	Unit/jam	GD	Unit/jam	GD	Unit/jam
Jika GD <70 mg/dL = hipoglikemia, lihat protokol hipoglikemia							
<100	Off	<100	Off	<100	Off	<100	Off
100-119	0,2	100-119	0,5	100-119	1	100-119	1,5
120-149	0,5	120-149	1	120-149	2	120-149	3
150-179	1	150-179	1,5	150-179	3	150-179	5
180-209	1,5	180-209	2	180-209	4	180-209	7
210-239	2	210-239	3	210-239	5	210-239	9
240-269	2	240-269	4	240-269	6	240-269	12
270-299	3	270-299	5	270-299	8	270-299	16
300-329	3	300-329	6	300-329	10	300-329	20
330-359	4	330-359	7	330-359	12	330-359	24
>360	4	>360	8	>360	14	>360	28
Penyesuaian algoritme untuk mencapai target setiap 6 jam							

Protokol Insulin Infus Northwestern untuk pasien dewasa di ICU

1. Mulai infus insulin jika GD >110 mg/dL
2. Titiasi infus insulin berdasarkan nilai glukosa darah dan perubahan kecepatan infus insulin berdasarkan tabel 27 atau tabel 29.

Misalkan glukosa darah sebelumnya 100 mg/dL, dan glukosa saat ini adalah 170 mg/dL. Karena kenaikan glukosa darahnya adalah 70 mg/dl, maka ikuti perintah pada kolom ke-2 sebelah kanan (“peningkatan lebih dari 60 mg/dl”), sehingga kecepatan infus insulin dinaikkan 0,5 unit/jam dan bolus 2 unit. Pemeriksaan glukosa darah berikutnya 1 jam kemudian, dan titiasi kembali.

Tabel 29. Protokol Insulin Infus Modifikasi Northwestern

Nilai glukosa darah inisial	Dosis bolus inisial (unit)	Kecepatan infus (unit/jam)
110-180	2	2
181-240	3	3
241-300	4	4
301-360	5	5
361-420	6	6
421-480	7	7

Tabel 30. Protokol Insulin Infus Modifikasi Northwern jika GD naik

Nilai glukosa darah saat ini	Bolus insulin	Perubahan dari glukosa darah sebelumnya terjadi peningkatan	
		Peningkatan <60 mg/dL	Peningkatan >60 mg/dL
80-110	tidak dibolus	kecepatan infus tetap	kecepatan infus tetap
111-180	2	infus insulin tambah 0,3 unit/jam	infus insulin tambah 0,5 unit/jam
181-240	3	infus insulin tambah 0,8 unit/jam	infus insulin tambah 1 unit/jam
241-300	4	infus insulin tambah 1 unit/jam	infus insulin tambah 1,2 unit/jam
301-360	5	infus insulin tambah 1,5 unit/jam	infus insulin tambah 1,8 unit/jam
361-420	6	infus insulin tambah 2 unit/jam	infus insulin tambah 2,5 unit/jam
421-480	8	infus insulin tambah 3 unit/jam	infus insulin tambah 4 unit/jam

Tabel 31. Protokol Insulin Infus Modifikasi Northwern jika GD turun

Nilai glukosa darah saat ini	Perubahan dari glukosa darah sebelumnya terjadi penurunan		
	Lihat protokol hipoglikemia		
<70 mg/dL (hipoglikemia)	Penurunan <60 mg/dL	Bolus insulin	Penurunan >60 mg/dL
70-80	Stop infus insulin	Stop bolus	Stop infus insulin
81-110	Kecepatan infus tetap	Stop bolus	Infus insulin dikurangi 50% dari dosis sebelumnya
111-180	infus insulin tambah 0,3 unit/jam	Stop bolus	Infus insulin dikurangi 30% dari dosis sebelumnya
181-240	infus insulin tambah 0,5 unit/jam	2 unit	Infus tidak berubah, stop bolus
241-300	infus insulin tambah 1 unit/jam	3 unit	Infus tidak berubah, stop bolus
301-360	infus insulin tambah 1,2 unit/jam	4 unit	Infus tidak berubah, stop bolus
361-420	infus insulin tambah 1,5 unit/jam	5 unit	Infus tidak berubah, stop bolus
421-480	infus insulin tambah 2 unit/jam	6 unit	Infus tidak berubah, stop bolus

1. Ketoasidosis dan status hiperglikemia hiperosmolar

Status hiperglikemia hiperosmolar (SHH) dan ketoasidosis diabetik (KAD) dan merupakan komplikasi metabolik akut paling serius pada pasien DM. Status hiperglikemia hiperosmolar terjadi pada keadaan defisiensi insulin yang relatif terhadap kebutuhan insulin sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia dan hiperosmolaritas. Diagnosis SHH ditegakkan bila terdapat peningkatan glukosa darah yang sangat tinggi (600-1200 mg/dL) tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 mOs/mL), benda keton di dalam plasma bisa positif atau negatif, anion gap normal atau sedikit meningkat. Keadaan KAD terjadi bila terdapat kekurangan insulin yang berat, sehingga tidak saja menimbulkan hiperglikemia dan dehidrasi yang berat tapi juga mengakibatkan produksi keton meningkat serta asidosis. Diagnosis KAD ditegakkan bila terdapat peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dL), disertai tanda dan gejala asidosis serta terdapat benda keton di dalam plasma. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/mL) dan terjadi peningkatan anion gap.

Terapi bertujuan untuk mengoreksi kelainan patofisiologi yang mendasari, yaitu gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, kadar glukosa darah, gangguan asam basa, serta mengobati faktor pencetus. Prinsip terapi KAD dan SHH terdiri dari pemberian cairan, terapi insulin, koreksi kalium dan bikarbonat.

a. Cairan

Pada SHH terdapat kekurangan natrium 5-13 mmol/kgBB sesuai dengan kehilangan cairan 100-200 mL/kgBB. Pada KAD terjadi kekurangan natrium 7-10 mmol/kgBB sesuai dengan kehilangan cairan 100 mL/kgBB. Pemberian cairan intravena harus memperhatikan risiko terjadinya edema serebri. Pada dewasa, pemberian cairan umumnya diawali dengan infus NaCl 0,9% 1-2 L/jam untuk mengatasi syok atau 500 mL/jam selama 4 jam, kemudian dilanjutkan 250 mL/jam.

b. Koreksi kalium

Pada SHH terdapat kekurangan kalium 4-6 mmol/kg BB dan KAD sebesar 2-5 mmol/kg BB. Pada pasien dengan normo atau hipokalemi, kalium harus segera diberikan secara intravena 10-40 mmol/L dengan kecepatan maksimum 40 mmol/jam. Pada

keadaan hipokalemia berat yaitu kalium $< 3,3$ mmol/L) maka pemberian insulin harus ditunda sampai kadar kalium $> 3,3$ mmol/L.

c. Insulin

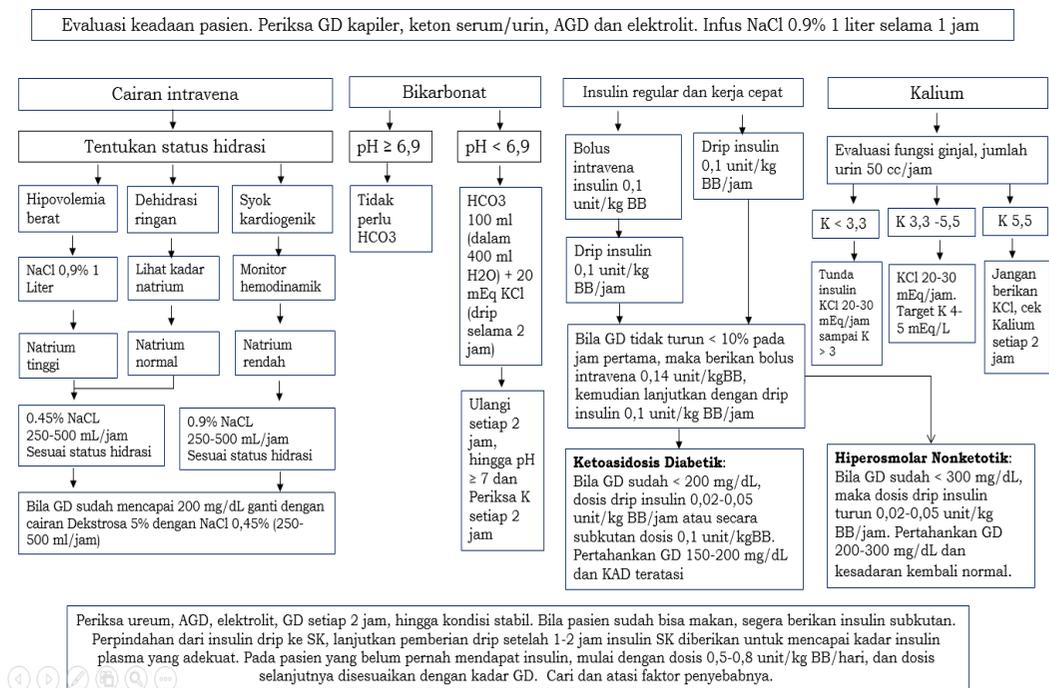
Insulin kerja cepat diberikan secara infus intravena (drip insulin). Pemberian insulin ini merupakan standar baku di sebagian besar pusat pelayanan medis. Dosis insulin yang diberikan adalah $0,1$ U/kg BB/jam atau 5 U/jam, kemudian dosis insulin ditingkatkan 1 U setiap $1-2$ jam bila penurunan glukosa darah $< 10\%$ atau bila status asam basa tidak membaik. Dosis insulin dikurangi $1-2$ U/jam bila kadar glukosa < 250 mg/dL ($0,05-0,1$ U/kg BB/jam), atau keadaan klinis membaik dengan cepat dan kadar glukosa turun > 75 mg/dL/jam. Kadar glukosa darah dipertahankan $140-180$ mg/dL. Bila kadar glukosa darah < 60 mg/dL hentikan infus insulin paling lama 1 jam, kemudian lanjutkan infus insulin. Bila kadar glukosa darah selalu < 100 mg/dL, ganti infus dengan dekstrosa 10% untuk mempertahankan kadar glukosa $140-180$ mg/dL. Bila pasien sudah dapat makan pertimbangkan pemberian insulin subkutan. Infus insulin intravena jangan dulu dihentikan pada saat insulin subkutan mulai diberikan, tetapi lanjutkan insulin intravena selama $1-2$ jam. Pada pasien yang sebelumnya telah mendapat insulin dan glukosa darahnya terkendali kembalikan seperti dosis awal insulin. Pada pasien yang sebelumnya tidak mendapat insulin berikan dosis subkutan $0,6$ U/kg BB/24 jam (50% insulin basal + 50% insulin prandial). Pemberian insulin infus intravena dosis rendah $4-8$ unit/jam menghasilkan kadar insulin sekitar 100 μ U/mL dan dapat menekan glukoneogenesis dan lipolisis sebanyak 100% .

Pada keadaan di mana tidak memungkinkan atau terdapat kesulitan untuk memantau pemberian insulin intravena, pemberian insulin subkutan masih dapat dipertimbangkan. Terapi insulin subkutan juga dapat digunakan pada pasien KAD, namun, untuk mencapai kadar insulin puncak dibutuhkan waktu yang lebih tahan lama. Cara itu dikaitkan dengan penurunan kadar glukosa darah awal yang lebih lambat serta timbulnya efek hipoglikemia lambat (*late hypoglycemia*) yang lebih sering dibandingkan dengan terapi menggunakan insulin

intramuskular.

d. Koreksi asidosis metabolik

Keadaan asidosis metabolik merupakan komponen yang umum ditemukan pada KAD namun pasien SHH hanya mengalami asidosis yang minimal atau tidak sama sekali. Pemberian terapi bikarbonat dapat dipertimbangkan bila $pH < 7,0$. Cara pemberiannya adalah 50 mmol natrium bikarbonat ditambahkan 200 mL cairan steril, diberikan dalam 1 jam dan diulang setiap 1-2 jam sampai $pH > 7,0$. Risiko pemberian sodium bikarbonat adalah hipokalemia dan alkalosis metabolik.



Gambar 6. Tata laksana Ketoasidosis dan status hiperglikemia hiperosmolar

2. Sindrom koroner akut

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan suatu 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 (STEMI) dan SKA tanpa peningkatan segmen ST (NSTEMI atau angina pectoris tidak stabil).

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, diantaranya 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:

a. Terapi antiagregasi trombosit yang agresif

1) Terapi antiplatelet:

- a) Aspirin adalah terapi dasar pada SKA
- b) Clopidogrel masih kurang didokumentasikan pada pasien DM, tapi termasuk pilihan penting.
- c) Terapi kombinasi aspirin dan klopidogrel dapat digunakan sampai setahun setelah SKA. Terapi antiplatelet yang baru, sebagai contoh prasugrel, menunjukkan keuntungan yang potensial pada pasien DM

2) Terapi antikoagulan:

- a) Terapi antikoagulan menggunakan *unfractionated heparin* atau *low molecular weight heparin* sangat disarankan
- b) Pada MI dengan STEMI, segera dilakukan *percutaneous coronary intervention* (PCI), konsultasikan dengan spesialis jantung

b. *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. Strok 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 Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007, prevalens nasional stroke adalah 8,3 per 1.000 penduduk. Hasil Riskesdas 2013 didapatkan prevalens *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 mempengaruhi 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 *transient ischemic attack* (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

Respons 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 gula darah pada pasien sepsis:

- a. Stabilisasi
- b. 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.
- c. Pasien yang menerima insulin intravena juga menerima sumber glukosa kalori
- d. 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:

- a. 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
- b. Akurasi dan produksi pada tes *point-of-care* darah kapiler

5. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah penurunan konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya gejala-gejala sistem otonom, seperti adanya *whipple's triad*:

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

Sebagian pasien dengan diabetes dapat menunjukkan gejala glukosa darah rendah tetapi menunjukkan kadar glukosa darah normal, namun di sisi lain tidak semua pasien diabetes mengalami gejala hipoglikemia meskipun pada pemeriksaan kadar glukosa darahnya rendah. Pasien dengan risiko hipoglikemia harus diperiksa mengenai kemungkinan hipoglikemia simptomatik ataupun asimtomatik pada setiap kesempatan. Hipoglikemia berat dapat disebabkan oleh

beberapa faktor antara lain kendali glikemik terlalu ketat, hipoglikemia berulang, hilangnya respons glukagon terhadap hipoglikemia, *attenuation of epinephrine, norepinephrine, growth hormone, cortisol responses*, neuropati otonom, tidak menyadari hipoglikemia, penyakit ginjal kronik stadium akhir/*end stage renal disease* (ESRD), penyakit atau gangguan fungsi hati, malnutrisi, konsumsi alkohol tanpa makanan yang tepat.

Faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko dan menyebabkan hipoglikemia adalah:

- a. Penggunaan insulin atau obat pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) misalnya sulfonilurea, meglitinide
- b. Gangguan fungsi ginjal atau hati
- c. Durasi diabetes yang lebih lama
- d. Kelemahan fisis atau mental (*frailty*) dan usia yang lebih tua
- e. Gangguan kognitif
- f. Gangguan respons hormon kontraregulasi, hipoglikemia yang tidak disadari (*hypoglycemia unawareness*)
- g. Cacat fisis atau intelektual yang dapat mempengaruhi respons perilaku terhadap hipoglikemia
- h. Penggunaan alkohol
- i. Polifarmasi (terutama penggunaan obat ACE inhibitor, penghambat reseptor angiotensin, penghambat beta nonselektif)

Rekomendasi pengobatan hipoglikemia:

- a. Pemberian konsumsi makanan tinggi gula (karbohidrat sederhana)
- b. Gula murni merupakan pilihan utama, namun bentuk karbohidrat lain yang berisi glukosa akan efektif menaikkan gula darah.
- c. Makanan yang mengandung lemak dapat memperlambat respons kenaikan gula darah.
- d. Glukosa 15-20 gram (2-3 sendok makan) yang dilarutkan dalam air adalah terapi pilihan pada pasien sadar dengan hipoglikemia
- e. Jika pada monitoring glukosa darah mandiri setelah 15 menit setelah pengobatan hipoglikemia masih ada, pengobatan dilanjutkan.
- f. Jika pada monitoring glukosa darah mandiri, kadar glukosa

sudah normal, pasien diminta untuk makan makanan berat atau untuk mencegah berulangnya hipoglikemia.

Rekomendasi pengobatan hipoglikemia berat:

- a. Jika ada neuroglukopenia, terapi parenteral diperlukan Dekstrose 40% sebanyak 25 cc diikuti dengan infus dekstrosa 5% atau dekstrosa 10%
- b. Lakukan monitoring glukosa darah setiap 1-2 jam, kalau terjadi hipoglikemia berulang pemberian dekstrose 40% dapat diulang
- c. Lakukan evaluasi terhadap pemicu hipoglikemia

Pencegahan hipoglikemia:

- a. Hentikan obat-obatan kemudian kurangi dosisnya
- b. Obati penyakit dasar
- c. Waspada terhadap hipoglikemia pada pengguna insulin dan insulin *secretagogue*
- d. Pasien dengan ≥ 1 episode hipoglikemia berat akan lebih bermanfaat jika target glikemiknya di longgarkan
- e. Edukasi mengenai gejala, pengobatan, waktu puncak kerja insulin dan obat oral lainnya, dan pengawasan gula darah di rumah
- f. Sesuaikan regimen obat dengan asupan makanan dan latihan fisis:
- g. Pasien yang menggunakan insulin: turunkan dosis insulin prandial 1-2 unit sebelum makan yang diikuti latihan
- h. Pasien yang menggunakan insulin pump: turunkan basal rate 25-50% selama latihan
- i. Pasien yang menggunakan sulfonilurea: turunkan dosis, latihan di pagi dan minum obat setelah latihan atau makan kudapan sebelum latihan.

Tabel 31. Tanda dan gejala hipoglikemia pada orang dewasa

Otonom	Rasa lapar, berkeringat, gelisah, paresthesia, palpitasi, <i>tremulousness</i>	Pucat, takikardia, <i>widened pulse-pressure</i>
Neuroglukopenia	Lemah, lesu, <i>dizziness</i> , pusing, <i>confusion</i> , perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia	<i>Cortical-blindness</i> , hipotermia, kejang, koma

Tabel 32. Klasifikasi hipoglikemia

Derajat	Kriteria
Derajat 1	Glukosa darah < 70 mg/dL hingga \geq 54 mg/dL
Derajat 2	Glukosa darah < 54 mg/dL
Derajat 3	Terjadi perubahan mental dan/atau gangguan fisis yang memerlukan bantuan

BAB V
SIMPULAN DAN REKOMENDASI

- A. Rekomendasi mengenai diagnosis diabetes melitus
1. Diagnosis Diabetes Melitus ditegakkan berdasarkan salah satu pemeriksaan di bawah:
 - a. Pemeriksaan HbA1c harus dilakukan dengan menggunakan metode yang sudah disertifikasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan terstandarisasi oleh *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). B
 - b. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. B
 - c. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 gram. B
 2. Bila terdapat perbedaan antara hasil pemeriksaan HbA1c dengan glukosa plasma, maka dapat disebabkan oleh faktor hemoglobin, misalnya hemoglobinopati. B
 3. Pada beberapa keadaan yang mengakibatkan perubahan antara nilai HbA1c dengan kadar glukosa, maka hanya kriteria glukosa darah plasma yang digunakan untuk mendiagnosis diabetes, seperti penyakit anemia sel sabit, kehamilan trimester kedua dan ketiga, pasca persalinan, defisiensi enzim glukosa-6-fosfat dehydrogenase, penyakit HIV, pasien hemodialisis, mengalami perdarahan akut, pasca transfusi darah atau mendapat terapi eritropoetin. B
 4. Pemeriksaan penyaring untuk menegakkan diagnosis DM tipe 2 dan prediabetes pada kelompok risiko tinggi yang tidak menunjukkan gejala klasik DM tipe 2 dan prediabetes perlu dilakukan pada: B
 - a. Kelompok dengan berat badan lebih (indeks massa tubuh (IMT) ≥ 23 kg/m²) yang disertai dengan satu atau lebih faktor risiko sebagai berikut:
 - 1) *First-degree relative* DM (terdapat faktor keturunan DM dalam keluarga).
 - 2) Kelompok ras/etnis tertentu.
 - 3) Riwayat penyakit kardio dan serebro-vaskular
 - 4) Hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi)
 - 5) HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL

- 6) Wanita dengan sindrom polikistik ovarium
 - 7) Aktivitas fisis yang kurang
 - 8) Kondisi klinis yang berkaitan dengan resistensi insulin, misalnya obesitas berat, *acanthosis nigricans*
- b. Untuk semua orang berusia di atas 45 tahun, tanpa faktor risiko
5. Pasien prediabetes (HbA1c \geq 5,7%, GDPT, TGT) harus dilakukan pemeriksaan setiap tahun. B
 6. Apabila hasil pemeriksaan normal, pemeriksaan harus diulang sekurang-kurangnya setiap 3 tahun namun dapat dilakukan lebih sering tergantung dari hasil pemeriksaan awal dan status risiko. B
 7. Diagnosis prediabetes dan DM tipe 2 dapat menggunakan pemeriksaan glukosa plasma puasa, glukosa plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral 75 gram dan HbA1C. B
 8. Pada pasien dengan prediabetes dan DM tipe 2, segera dilakukan identifikasi faktor risiko kardiovaskular dan diberikan terapi bila diperlukan. B
 9. Perempuan hamil dengan faktor risiko dilakukan pemeriksaan diagnosis untuk diabetes pada kunjungan prenatal pertama. B
 10. Pemeriksaan penapisan DM gestasional (DMG) dilakukan pada usia kehamilan 24-28 minggu pada semua perempuan hamil yang sebelumnya tidak memiliki riwayat DM. B
 11. Pada perempuan dengan DMG dilakukan lagi pemeriksaan TTGO 4-12 minggu setelah melahirkan, dan kriteria diagnostik yang digunakan sesuai dengan kriteria DM dan prediabetes pada umumnya. B
 12. Perempuan yang mempunyai riwayat DMG, harus dilakukan pemeriksaan untuk terjadinya risiko prediabetes atau diabetes selama hidupnya, atau sekurang-kurangnya setiap 3 tahun. B
 13. Perempuan dengan riwayat kehamilan mengalami DMG dan kemudian menjadi prediabetes, harus mendapatkan edukasi mengenai perubahan gaya hidup yang sehat dan diberikan metformin untuk mencegah terjadinya diabetes. A

B. Rekomendasi untuk pemantauan

1. Pemeriksaan HbA1c dilakukan minimal dua kali dalam setahun pada pasien yang mencapai sasaran terapi dan yang memiliki kendali glikemik stabil, dan 4 kali dalam 1 tahun pada pasien dengan perubahan terapi atau yang tidak mencapai sasaran terapi. E
2. Target HbA1c pada orang dewasa yang tidak hamil adalah 7% (53 mmol/ mol). A
3. Target HbA1c yang ketat 6,5% (48 mmol/mol) disarankan pada pasien DM tanpa risiko hipoglikemia atau tidak mengalami efek samping akibat pengobatan misalnya polifarmasi. Kelompok ini adalah pasien dengan durasi diabetes yang belum terlalu lama, hanya mendapat terapi perubahan gaya hidup atau metformin saja, memiliki harapan hidup yang baik dan tidak menderita penyakit kardiovaskular. C
4. Target HbA1c yang kurang ketat misalnya 8% (64 mmol/mol) mungkin sesuai untuk pasien dengan riwayat hipoglikemia berat, harapan hidup terbatas, mengalami komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular yang lanjut, disertai penyakit penyerta (komorbiditas) yang cukup banyak dan sudah lanjut, pasien dengan durasi diabetes yang sudah lama, sehingga sulit untuk mencapai target yang diharapkan, meskipun sudah mendapat edukasi dan obat hipoglikemik oral maupun insulin. B
5. Target glikemik pada orang usia lanjut perlu mendapat perhatian dan senantiasa dievaluasi dari waktu ke waktu. E
6. Pasien DM tipe 2 yang menggunakan terapi insulin intensif (beberapa suntikan harian atau terapi pompa insulin) perlu melakukan pemeriksaan glukosa darah secara mandiri pada saat sebelum makan besar dan makanan ringan, sebelum tidur, sebelum berolahraga dan sesekali setelah makan, serta sebelum melakukan pekerjaan penting seperti mengemudi. B
7. Pasien DM tipe 2 yang menggunakan terapi insulin yang tidak intensif, pemeriksaan glukosa darah secara mandiri juga perlu dilakukan untuk membantu penentuan dosis insulin. B

C. Rekomendasi tata laksana

1. Komunikasi yang berpusat pada pasien dengan menggunakan bahasa yang mudah dimengerti, mendengarkan keluhan pasien, memahami kepentingan dan keyakinan pasien, menilai kemampuan pasien untuk membaca, menulis dan berhitung, serta memahami hambatan potensial yang dapat terjadi, harus digunakan untuk mengoptimalkan hasil kesehatan pasien dan kualitas hidup. B
2. Evaluasi medis lengkap harus dilakukan pada awal kunjungan yang bertujuan untuk memastikan diagnosis, mengetahui komplikasi dan kondisi komorbiditas, mengetahui perawatan sebelumnya, mengontrol faktor risiko dan melakukan rencana perawatan bila diperlukan. B
3. Kunjungan tindak lanjut harus mencakup evaluasi medis yang komprehensif, termasuk penilaian pengobatan, efek samping atau intoleransi obat, pemeriksaan laboratorium untuk menilai pencapaian terapi dan risiko komplikasi, perilaku gaya hidup sehat yang sesuai, faktor psikososial, dan rujukan bila diperlukan. B
4. Intervensi gaya hidup yang intensif harus dilakukan pada pasien prediabetes dengan cara menurunkan berat badan sekurang-kurangnya 7% dari berat badan awal, dan meningkatkan aktivitas fisik intensitas sedang (seperti jalan cepat) sekurang-kurangnya 150 menit/minggu. B
5. Terapi metformin untuk pencegahan DM tipe 2 dapat dipertimbangkan pada pasien prediabetes dengan IMT ≥ 35 kg/m², berusia <60 tahun atau perempuan dengan riwayat DMG. A

D. Rekomendasi terapi gizi klinis

1. Program terapi gizi medik individual pada diabetesi direkomendasikan sebagai bagian terintegrasi dan efektif bersamaan dengan terapi lainnya untuk mencapai target terapi DM dan untuk pencegahan terjadinya DM. A
2. Pada pasien diabetes dengan BB lebih dan *obes*, pemberian pola makan sehat seimbang dengan penurunan masukan energi total perlu dilakukan untuk mencapai penurunan BB ataupun menjaga BB yang sehat. A
3. Penurunan berat badan 5% dapat dicapai dengan kombinasi pengurangan asupan kalori dan perbaikan gaya hidup. A
4. Berbagai jenis variasi pola makan dapat diterima untuk tata laksana

- pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan prediabetes. B
5. Jumlah karbohidrat dan pemakaian insulin menjadi faktor yang sangat mempengaruhi respons glikemik setelah makan. A
 6. Untuk individu yang menggunakan insulin maka waktu dan dosis insulin harus disesuaikan dengan waktu dan jumlah karbohidrat yang diberikan untuk meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi risiko hipoglikemia. B
 7. Indeks glikemik dan *glycemic load* merupakan faktor penting yang harus diperhitungkan oleh pasien dalam pemilihan makanan. Konsumsi makanan dengan indeks glikemik yang rendah antara lain *whole grain*, kacang-kacangan, buah, salad hijau dan sayuran. B
 8. Konsumsi karbohidrat sederhana atau *grain* yang diproses terutama makanan yang manis, pasta, roti putih, nasi putih, sereal rendah serat dan kentang sebaiknya dibatasi. B
 9. Jumlah konsumsi serat direkomendasikan 14 gram/1000 kal (20-35 gram) per hari. A
 10. Pemanis alternatif dapat digunakan sebagai pengganti gula, asal tidak melebihi batas aman konsumsi harian (*accepted daily intake (ADI)*).B
 11. Pada pasien diabetes direkomendasikan asupan protein tidak kurang dari 1,2 gram/kgBB atau 10-20% total asupan kalori. B
 12. Rekomendasi jumlah konsumsi protein pada pasien diabetes tanpa gangguan ginjal masih belum ada bukti yang konklusif, sehingga target bersifat individual. C
 13. Pasien diabetes dengan gangguan ginjal tidak direkomendasikan untuk mengurangi jumlah asupan protein di bawah normal karena tidak meningkatkan kadar glikemik, risiko kardiovaskuler ataupun menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus. A
 14. Persentase total lemak dibatasi <30% dari total asupan harian. B
 15. Konsumsi sumber lemak tak jenuh dari ikan 2 kali/minggu sebagai sumber asam lemak omega 3 direkomendasikan. B
 16. Tidak ada bukti jelas bahwa suplemen makanan dengan vitamin, mineral (seperti kromium dan vitamin D), atau rempah-rempah (seperti kayu manis atau lidah buaya) dapat meningkatkan hasil terapi diabetes, kecuali memang diperlukan pada seseorang yang mengalami defisiensi mikronutrien. C
 17. Rekomendasi asupan garam pada diabetes ≤ 1500 mg/hari. Pada pasien diabetes dengan hipertensi perlu dilakukan restriksi asupan

sodium namun bersifat individual. B

E. Rekomendasi terapi nutrisi pada pasien DM dengan ulkus

1. Kebutuhan energi adalah 30-35 kkal/kgBB/hari. Rumus tersebut sudah disesuaikan menurut penurunan berat badan, peningkatan berat badan atau level obesitas. Pasien dengan underweight atau terjadi penurunan berat badan yang signifikan memerlukan tambahan kalori. B
2. Kebutuhan protein antara 1,25-1,5 g/kgBB/hari untuk mencegah atau meminimalisir *muscle wasting* (protein >2 g/kgBB/hari memiliki dampak negatif terhadap fungsi ginjal dan hati dan dapat menyebabkan dehidrasi. B
3. Kebutuhan cairan 30-35 ml/kgBB/hari atau 1 ml/kkal/hari. Tambahan cairan diperlukan jika mengalami dehidrasi, demam, muntah, keringat berlebih, diare atau luka dengan high output drainase. B
4. Intervensi nutrisi dimulai dengan modifikasi asupan makan dan penambahan dengan menggunakan suplementasi nutrisi oral sebelum dipertimbangkan untuk nutrisi enteral. C
5. Pemberian suplementasi multivitamin dan mineral untuk mereka yang memiliki risiko tinggi terjadinya malnutrisi, dimana mikronutrien yang adekuat tidak diperoleh dari makanan. C
6. Suplemen yang mengandung arginine dapat diberikan pada pasien dengan ulkus stadium II atau lebih. C

F. Rekomendasi terapi farmakologi

1. Metformin merupakan terapi farmakologi pertama yang paling sering diberikan pada pasien DM tipe 2. A
2. Metformin dapat dilanjutkan dan ditambahkan dengan obat hipoglikemik oral lainnya maupun insulin, selama dapat ditoleransi dan tidak ada kontraindikasi. A
3. Penggunaan metformin dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan defisiensi vitamin B12, sehingga pemeriksaan kadar vitamin B12 secara berkala perlu dipertimbangkan, terutama pada pasien dengan anemia atau neuropati perifer. B
4. Pemberian insulin harus dipertimbangkan jika terdapat gangguan metabolisme (katabolisme) seperti penurunan berat badan, atau

terdapat gejala hiperglikemia yang jelas, atau HbA1C >9% (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L). E

5. Terapi kombinasi dapat dipertimbangkan pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosa namun dengan HbA1c $\geq 1,5\%$ (12,5 mmol/mol) di atas target glikemiknya. E
6. Pendekatan yang berpusat pada pasien harus digunakan untuk memilih terapi yang sesuai, seperti komorbiditas (penyakit jantung aterosklerotik (*atherosclerotic cardiovascular disease*), gagal jantung, penyakit ginjal kronis), risiko hipoglikemia, dampak pada berat badan, biaya pengobatan, risiko untuk terjadinya efek samping, dan keinginan pasien. E
7. Pasien DM tipe 2 yang sudah menderita penyakit jantung aterosklerotik, penggunaan obat SGLT-2 inhibitor dan agonis GLP-1, memiliki manfaat kardiovaskular yang sudah jelas. A
8. Pasien DM tipe 2 yang berisiko untuk mengalami gagal jantung atau menderita penyakit jantung aterosklerotik yang disertai gagal jantung, penggunaan obat SGLT-2 inhibitor lebih direkomendasikan. C
9. Pasien DM tipe 2 yang menderita penyakit ginjal kronis, maka dipertimbangkan untuk pemberian SGLT-2 inhibitor dan agonis GLP-1, karena terbukti dapat mengurangi progresifitas penyakit ginjal kronis dan menurunkan kejadian kardiovaskular. C
10. Pemberian obat injeksi agonis GLP-1 lebih bermanfaat dalam menurunkan glukosa darah daripada obat injeksi insulin. B
11. Intensifikasi pengobatan untuk pasien DM tipe 2 yang tidak mencapai target pengobatan tidak boleh ditunda dan harus segera dilakukan. B
12. Regimen pengobatan harus dievaluasi secara berkala setiap 3-6 bulan, dan disesuaikan dengan kebutuhan pasien dengan memperhatikan faktor risiko yang baru. E

G. Rekomendasi penyakit penyerta

1. Obesitas

- a. Pada pasien DM tipe 2 dengan obesitas terapi nutrisi medik, aktivitas fisis dan perubahan perilaku dilakukan untuk mencapai dan mempertahankan penurunan berat badan sebanyak >5%. A
- b. 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

- c. 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
 - d. 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
 - e. Operasi bariatrik direkomendasikan pada pasien DM tipe 2 dengan IMT $\geq 37,5$ kg/m² dan pada orang dewasa dengan IMT 32,5-37,4 kg/m² yang tidak berhasil dalam menurunkan atau mempertahankan penurunan berat badan, dan atau disertai komorbiditas (termasuk hiperglikemia), dengan metode non-bedah. A
 - f. Operasi bariatrik dapat dipertimbangkan pada pasien DM tipe 2 dengan IMT 27,5-32,4 kg/m² yang tidak berhasil dalam menurunkan atau mempertahankan penurunan berat badan, dan atau disertai komorbiditas (termasuk hiperglikemia), dengan metode non-bedah. A
2. Dislipidemia
- a. Target LDL <100 mg/dL pada pasien diabetes tanpa disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik. B
 - b. Target LDL <70 mg/dL pada pasien diabetes yang disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau memiliki risiko 10 tahun >20% A Terapi statin intensitas tinggi perlu diberikan selain perubahan gaya hidup. A
 - c. Pada pasien diabetes yang berusia <40 tahun namun memiliki risiko untuk mengalami penyakit kardiovaskular aterosklerotik, pertimbangkan pemberian terapi statin intensitas sedang (moderat) selain perubahan gaya hidup. C
 - d. Pada pasien diabetes yang berusia 40-75 tahun A dan >75 tahun C tanpa disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik, pertimbangkan pemberian terapi statin intensitas sedang (moderat) selain perubahan gaya hidup.
 - e. Pada pasien diabetes yang memiliki beberapa factor risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik, dipertimbangkan untuk pemberian terapi statin intensitas tinggi. C

- f. Pada pasien yang tidak dapat mentolerir dosis statin sesuai dengan intensitasnya, maka dapat diberikan statin dengan dosis maksimal yang masih dapat. E
 - g. Pada pasien diabetes dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, yang sudah mendapat terapi statin dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi namun LDL masih ≥ 70 mg/dL, pertimbangkan untuk menambahkan terapi seperti ezetimibe atau inhibitor PCSK9. A
 - h. Terapi statin dikontraindikasikan pada wanita hamil. B
 - i. Pada pasien dengan kadar trigliserida puasa ≥ 500 mg/dL, pertimbangkan pemberian terapi obat untuk menurunkan kadar trigliserida untuk mencegah terjadinya pankreatitis. C
 - j. Pada pasien dengan kadar trigliserida puasa atau sewaktu 175-499 mg/dL, maka harus dilakukan perubahan gaya hidup untuk mengatasi obesitas dan sindroma metabolik, dan dilakukan evaluasi penyebab peningkatan kadar trigliserida tersebut seperti diabetes, penyakit hati kronik, penyakit ginjal kronik, sindroma nefrotik, hipotiroid dan obat-obatan yang dapat meningkatkan kadar trigliserida. C
 - k. Terapi kombinasi statin dan fibrat belum terbukti bermanfaat memperbaiki mortalitas pada penyakit kardiovaskular aterosklerotik. A
 - l. Terapi kombinasi statin dan niasin juga terbukti tidak lebih bermanfaat dibandingkan terapi statin saja bahkan dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke dan beberapa efek samping lainnya. A
 - m. Terapi fibrat direkomendasikan pada pasien dengan risiko tinggi, untuk menurunkan trigliserida, terutama bila kadar trigliserida ≥ 200 mg/dL ($> 2,3$ mmol/L). B
3. Hipertensi
- a. 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
 - b. Semua pasien DM tipe 2 dengan hipertensi harus melakukan pemeriksaan tekanan darah secara rutin di rumahnya. B

- c. Pemberian terapi obat antihipertensi harus mempertimbangkan faktor risiko kardiovaskular, efek samping obat dan keinginan pasien. C
- d. Target pengobatan pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi tanpa disertai penyakit kardiovaskular aterosklerotik atau risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahun kedepan <15%, adalah tekanan darah sistolik <140 mmHg dan dan tekanan darah diastolik <90 mmHg. A
- e. Pada pasien dengan risiko risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik 10 tahun ke depan >15%, harus mencapai target tekanan darah sistolik <130 mmHg dan tekanan darah diastolik <80 mmHg. C
- f. 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 mengoptimisasi kesehatan ibu dan mengurangi risiko gangguan pertumbuhan janin. E
- g. Pasien DM tipe 2 dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg perlu diberikan terapi obat antihipertensi selain intervensi gaya hidup untuk mencapai target tekanan darah. A
- h. Pasien DM tipe 2 dengan tekanan darah $\geq 160/100$ mmHg perlu diberikan terapi dua obat hipertensi atau pil tunggal kombinasi selain intervensi gaya hidup untuk mencapai target tekanan darah dan mengurangi kejadian kardiovaskular. A
- i. Terapi obat antihipertensi yang dapat diberikan untuk mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien DM adalah inhibitor ACE, penghambat reseptor angiotensin, diuretik seperti tiazid, atau penghambat kalsium dihidropiridin. A
- j. Terapi kombinasi obat antihipertensi terkadang diperlukan untuk mencapai target tekanan darah, namun kombinasi penghambat ACE dan penghambat reseptor angiotensin, dan kombinasi penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin dengan penghambat renin tidak boleh digunakan. A
- k. Obat antihipertensi penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin merupakan terapi lini pertama yang direkomendasikan untuk pasien DM dengan hipertensi dan rasio albumin kreatinin urin ≥ 300 mg/g A atau rasio albumin

kreatinin urin 30-299 mg/g. B Namun jika tidak dapat ditoleransi maka harus diganti obat golongan lain. B

1. Pasien yang mendapat terapi obat antihipertensi golongan penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin atau diuretik, harus dilakukan pemeriksaan kreatinin serum, laju filtrasi glomerulus dan kadar kalium serum setidaknya setiap tahun. B
4. Gangguan koagulasi pada pasien diabetes
 - a. Terapi aspirin dengan dosis 75-162 mg/hari diberikan sebagai strategi pencegahan sekunder bagi pasien DM dengan riwayat pernah mengalami penyakit kardiovaskular. A
 - b. Clopidogrel 75 mg/hari dapat digunakan sebagai pengganti aspirin pada pasien yang mempunyai alergi dan atau kontraindikasi terhadap penggunaan aspirin. B
 - c. Terapi kombinasi antiplatelet yaitu aspirin dosis rendah dan inhibitor P2Y12 dapat dipertimbangkan pemberiannya sampai satu tahun setelah sindrom koroner akut. A
 - d. Aspirin dosis 75-162 mg/hari dapat diberikan sebagai strategi pencegahan primer pada pasien DM yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami gangguan kardiovaskular, namun perlu dipertimbangkan kemungkinan terjadinya perdarahan. C
5. Penyakit jantung
 - a. Penyaringan
 - 1) Pada pasien tanpa gejala, skrining rutin untuk mendeteksi penyakit arteri koroner tidak dianjurkan, selama faktor risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik diobati. A
 - 2) Pada pasien dengan kecurigaan penyakit jantung koroner (PJK) tanpa disertai gejala, dengan satu atau lebih faktor risiko kardiovaskular, pasien dengan gangguan fungsi ginjal (dengan LFG <60 mL/menit), riwayat dislipidemia familial dan hipertensi berat, disarankan untuk dilakukan evaluasi pemeriksaan lanjutan untukantisipasi kejadian *silent infark* pada pasien diabetes melitus.
 - 3) Pertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan PJK bila terdapat gejala-gejala seperti dispnea yang tidak dapat dijelaskan, nyeri dada; atau terdapat tanda dan gejala yang berkaitan dengan penyakit vaskular seperti bruit pada arteri

karotis, *transient ischemic attack*, stroke, klaudikasio atau penyakit arteri perifer, atau terdapat kelainan pada gambaran EKG seperti gelombang Q yang abnormal. E

b. Pengobatan

- 1) Pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, pertimbangkan untuk pemberian penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin, untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskular. B
- 2) Pasien dengan riwayat infark miokard pemberian terapi penghambat beta harus dilanjutkan minimal selama 2 tahun setelah serangan. B
- 3) Pasien dengan gagal jantung kongestif yang sudah stabil, metformin dapat digunakan jika LFG ≥ 30 mL/menit tetapi harus dihindari pada keadaan gagal jantung kongestif yang tidak stabil atau sedang dalam perawatan di rumah sakit. B
- 4) Pemberian obat antidiabetes golongan SGLT-2 inhibitor dan agonis reseptor GLP-1 pada pasien DM tipe 2 yang sudah mengalami penyakit kardiovaskular aterosklerotik terbukti bermanfaat. A
- 5) Pasien DM tipe 2 dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang memiliki risiko gagal jantung atau sedang mengalami gagal jantung, pemberian SGLT-2 inhibitor lebih diutamakan. C

6. Pasien 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

7. Retinopati diabetik

- a. Mengoptimalkan kontrol glikemik untuk mengurangi risiko atau memperlambat progresifitas retinopati diabetik. A
- b. Mengoptimalkan kontrol tekanan darah dan lipid serum untuk mengurangi risiko atau memperlambat progresifitas retinopati diabetik. A
- c. Penyaringan

- 1) Pasien DM tipe 2 harus dilakukan pemeriksaan mata yang komprehensif oleh dokter spesialis mata pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. B
 - 2) Jika tidak terdapat retinopati diabetik dan glukosa darah terkontrol dengan baik, maka pemeriksaan ulangan dapat dilakukan setiap 1-2 tahun. B
 - 3) Jika terdapat retinopati diabetik, maka pemeriksaan harus diulang oleh dokter spesialis mata setiap tahun. B
 - 4) Jika terdapat retinopati yang progresif atau keadaan yang dapat mengancam penglihatan, maka pemeriksaan harus dilakukan lebih sering. B
 - 5) Program telemedicine dengan menggunakan fotografi retina yang telah divalidasi, kemudian dibaca oleh dokter spesialis mata, dapat menjadi strategi penyaringan untuk retinopati diabetik. B
 - 6) Wanita dengan DM tipe 2 yang sedang hamil harus mendapatkan edukasi tentang risiko terjadinya retinopati diabetik saat hamil. B
 - 7) Pemeriksaan mata harus dilakukan sebelum kehamilan atau pada trimester pertama, dan dievaluasi setiap trimester serta 1 tahun pasca melahirkan untuk mengevaluasi derajat perkembangan retinopati. B
- d. Pengobatan
- 1) Pasien harus segera dirujuk ke dokter spesialis mata yang berpengalaman pada keadaan mata dengan edema makula, retinopati diabetik nonproliferatif berat, atau retinopati diabetik proliferasi semua derajat. A
 - 2) Perawatan standar seperti tindakan laser fotokoagulasi pada retina diindikasikan untuk mengurangi risiko kehilangan penglihatan pada pasien retinopati diabetik proliferasi risiko tinggi dan retinopati diabetik nonproliferatif yang berat. A
 - 3) Injeksi anti-VEGF intravitreal juga diindikasikan pada pasien retinopati diabetik proliferasi dengan risiko tinggi atau dengan edema makula bagian sentral. A
 - 4) Keadaan retinopati bukan merupakan kontraindikasi untuk pemberian aspirin karena aspirin tidak meningkatkan risiko pendarahan retina. A

8. Nefropati diabetik

a. Penyaringan

Pemeriksaan albumin dalam urin (rasio albumin kreatinin urin) dan laju filtrasi glomerulus disarankan untuk dilakukan setiap tahun pada pasien DM tipe 2. B

b. Pengobatan

- 1) Mengoptimalkan kontrol glukosa darah untuk mengurangi risiko atau memperlambat terjadinya penyakit ginjal kronis. A
- 2) Pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit ginjal kronis, pertimbangkan untuk menggunakan obat antidiabetes golongan SGLT-2 inhibitor dan atau agonis reseptor GLP-1. C
- 3) Mengoptimalkan kontrol tekanan darah untuk mengurangi risiko atau memperlambat terjadinya penyakit ginjal kronis. A
- 4) Pada pasien penyakit ginjal kronis yang belum dilakukan dialisis, asupan protein harus sekitar 0,8 g/kg berat badan per hari, namun pada pasien penyakit ginjal kronis yang sudah dilakukan dialisis, asupan protein dapat lebih ditingkatkan
- 5) Pemberian penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin direkomendasikan pada pasien DM dengan hipertensi dan rasio albumin kreatinin urin yang sedikit meningkat (30-299 mg/g kreatinin) B, atau tanpa disertai hipertensi namun rasio albumin kreatinin urin >300 mg/g kreatinin dan atau LFG <60 mL/menit/1,73m². A
- 6) Pemeriksaan kadar kreatinin dan kalium serum harus dilakukan secara teratur pada pasien yang mendapat terapi penghambat ACE, penghambat reseptor angiotensin atau diuretik. B
- 7) Pemeriksaan rasio albumin kreatinin urin juga perlu dilakukan secara teratur pada pada pasien yang mendapat terapi penghambat ACE atau penghambat reseptor angiotensin untuk menilai responss pengobatan dan perkembangan penyakit ginjal kronis. E
- 8) Terapi terapi penghambat ACE atau penghambat reseptor

angiotensin tidak dianjurkan untuk pencegahan penyakit ginjal kronis pada pasien diabetes dengan tekanan darah normal, rasio albumin kreatinin urin yang normal (< 30 mg/g kreatinin), dan laju filtrasi glomerulus yang normal. B

- 9) Pada keadaan laju filtrasi glomerulus < 60 mL/menit/1,73 m², segera lakukan evaluasi dan tata laksana komplikasi penyakit ginjal kronis. E
- 10) Pasien harus segera dirujuk untuk dilakukan terapi pengganti ginjal (dialisis atau transplantasi) bila laju filtrasi glomerulus < 30 mL/menit/1,73 m². A

9. Disfungsi ereksi

Pada pria dengan DM yang memiliki gejala atau tanda-tanda hipogonadisme seperti penurunan keinginan atau aktivitas seksual (libido), atau disfungsi ereksi, maka perlu dipertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan testosteron serum pada pagi hari. B

10. Neuropati diabetik

a. Manajemen diabetik neuropati

- 1) Pengaturan gula darah dengan target mendekati normal pada pasien dengan DM tipe 1 dapat mengurangi insidensi dari DPSN dan di rekomendasikan untuk pencegah DSPN pada diabetes tipe 1. (A)
- 2) Pada pasien DM tipe 2 yang lanjut, faktor risiko dan komorbid multipel, pengaturan gula darah yang intensif cukup efektif dalam mencegah DSPN dan dilakukan target yang bersifat *patient-centered*. (B)
- 3) Intervensi gaya hidup direkomendasikan untuk DSPN pada pasien prediabetes/sindroma metabolik dan DM tipe 2. (B)

b. Pengobatan nyeri pada neuropati diabetik

- 1) Penggunaan pregabalin atau duloxetine sebagai pengobatan simptomatik awal pada nyeri neuropatik akibat diabetes. (A)
- 2) Gabapentin dapat digunakan sebagai terapi yang efektif pada stadium awal, perlu diperhitungkan mengenai status sosio-ekonomik pasien, komorbid, dan potensial interaksi obat. (B)
- 3) Walaupun tidak disetujui oleh Badan Obat dan Makanan di Amerika (*Food and Drug Administration (FDA)*), antidepresan trisiklik juga efektif dalam penanganan nyeri neuropati pada

diabetes tetapi harus diperhitungkan mengenai risiko efek samping. (B)

11. Diabetes gestasional (DMG)

- a. Insulin dalam bentuk terapi injeksi basal-bolus dapat digunakan sebagai terapi lini pertama (A).
- b. Metformin dapat digunakan sebagai alternatif untuk insulin, namun, harus diberikan penjelasan bahwa metformin dapat melintasi sawar-plasenta, belum ada studi jangka panjang, dan pada sekitar 40% kasus tetap diperlukan penggunaan insulin untuk mencapai kontrol glikemik yang memadai. (A)

12. Penyakit kritis

- a. Terapi insulin harus segera dimulai untuk pengobatan hiperglikemia persisten pada kadar glukosa darah ≥ 180 mg/dL. Setelah terapi insulin dilakukan maka target glukosa adalah 140-180 mg/dL. A
- b. Target yang lebih ketat seperti 110-140 mg/dL, mungkin dapat diterapkan pada pasien-pasien tertentu, namun harus diperhatikan risiko hipoglikemia. C

13. Pada orang lanjut usia

- a. Deteksi dini gangguan kognitif ringan atau demensia dan depresi diindikasikan untuk orang dewasa berusia 65 tahun atau lebih pada kunjungan awal dan setiap tahun sesuai kebutuhan. B
- b. Hipoglikemia harus dihindari pada orang lanjut usia dengan DM. Hipoglikemia harus dinilai dan dikelola dengan menyesuaikan target glikemik dan intervensi farmakologis. B
- c. Orang lansia pasien DM yang sehat dengan fungsi kognitif dan status fungsional yang baik maka target glikemik HbA1C dapat kurang dari 7,5% sedangkan lansia pasien DM yang memiliki beberapa penyakit kronis, disertai gangguan kognitif, atau ketergantungan fungsional target glikemiknya kurang ketat yaitu HbA1c <8,0-8,5%. C
- d. Target glikemik untuk orang lansia pasien DM dapat lebih tidak ketat sebagai bagian dari perawatan individual, tetapi hiperglikemia yang mengarah ke gejala atau risiko komplikasi hiperglikemia akut harus dihindari pada semua pasien. C
- e. Penapisan untuk komplikasi diabetes harus disesuaikan pada lansia. Perhatian khusus harus diberikan pada komplikasi yang

akan menyebabkan gangguan fungsional. C

- f. Pengobatan hipertensi disesuaikan dengan target individual. C
- g. Pengobatan faktor risiko kardiovaskular lainnya harus disesuaikan dengan keadaan lansia, dengan mempertimbangkan jangka waktu manfaatnya. Terapi penurun lipid dan terapi aspirin dapat bermanfaat bagi mereka yang memiliki harapan hidup setidaknya sama dengan populasi pada penelitian pencegahan primer atau penelitian intervensi sekunder. E

BAB VI
AREA KOMPETENSI DAN KEWENANGAN PENANGANAN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA

Penanganan diabetes melitus tipe 2 dilaksanakan pada setiap layanan kesehatan di Indonesia dengan merujuk pada amanah dari tujuan sistem kesehatan nasional yaitu mulai dari tingkat pelayanan kesehatan primer sampai tingkat rujukan lanjut dengan melibatkan masyarakat secara komprehensif dan berkesinambungan.

1. Tingkat layanan kesehatan primer atau disebut juga fasilitas kesehatan tingkat pertama (PPK I) yang diberikan oleh puskesmas, klinik, atau dokter umum.
2. Tingkat layanan kesehatan sekunder atau disebut juga fasilitas kesehatan tingkat kedua (PPK II) atau fasilitas kesehatan rujukan tingkat lanjutan (FKRTL), yaitu pelayanan kesehatan spesialisik oleh dokter spesialis atau dokter gigi spesialis di RS kelas B, C, dan D.
3. Tingkat layanan tertier atau disebut juga fasilitas kesehatan tingkat ketiga (PPK III) atau fasilitas kesehatan rujukan tingkat lanjutan (FKRTL), yaitu rumah sakit umum dan rumah sakit khusus kelas A.

A. Tingkat masyarakat

1. Sasaran
 - a. Masyarakat
 - b. Melibatkan organisasi LSM, profesi atau seminar dengan arahan dari profesi yang terlibat dalam kemasyarakatan.
 - c. Kelompok masyarakat setingkat kecamatan atau kabupaten.
 - d. Kelompok institusi atau perusahaan baik BUMN/D ataupun perusahaan asing.
2. Tujuan :
 - a. Memahami gaya hidup sehat
 - b. Memahami bahaya akibat kadar glukosa darah tinggi.
 - c. Memahami pentingnya deteksi dini dari penyakit terkait diabetes melitus tipe 2 seperti hipertensi, obesitas, dislipdemia
 - d. Memahami pentingnya pencegahan primer, sekunder, dan tersier dalam penanganan diabetes melitus tipe 2.

3. Strategi dan langkah-langkah :
 - a. Meningkatkan tingkat edukasi dan pengetahuan dengan cara mendapat informasi yang akurat tentang diabetes melitus.
 - b. Melakukan penyuluhan secara perorangan, berkelompok, atau melalui dokter keluarga atau organisasi profesi kedokteran atau seminar.
 - c. Memberdayakan potensi di masyarakat dalam upaya perubahan pola hidup menjadi lebih sehat.
4. Kewenangan atau kompetensi
 - a. Melakukan tata cara hidup sehat.
 - b. Melakukan perencanaan dan diversifikasi makanan.
 - c. Melakukan latihan jasmani
 - d. Mentaati anjuran dari petugas kesehatan.
 - e. Mentaati tata cara pelayanan kesehatan yang berlaku.

B. Layanan kesehatan primer

1. Sasaran
 - a. Dokter di fasilitas kesehatan tingkat pertama
 - b. Dokter di klinik setingkat fasilitas kesehatan tingkat pertama
 - c. Perawat medis di fasilitas kesehatan tingkat pertama
 - d. Perawat gizi di fasilitas kesehatan tingkat pertama
 - e. Petugas rehabilitasi medik di fasilitas kesehatan tingkat pertama
 - f. Profesi Ikatan Dokter Indonesia.
 - g. Perkumpulan seminar kedokteran.
2. Tujuan
 - a. Memahami tata laksana diabetes melitus secara komprehensif
 - b. Melakukan tata laksana rujukan kasus terkait diabetes melitus.
 - c. Memahami dan melakukan upaya pencegahan primer, sekunder, dan tertier terkait diabetes melitus.
 - d. Memahami dan melakukan tata laksana pengaturan makanan terencana.
 - e. Memahami dan melakukan tata laksana aktivitas jasmani yang terencana
 - f. Memahami dan melakukan terapi obat diabetes oral.
 - g. Memahami dan melaksanakan terapi obat diabetes injeksi.

3. Strategi dan langkah-langkah
 - a. Meningkatkan pengetahuan dan keterampilan edukasi pada kasus terkait diabetes melitus.
 - b. Melakukan kerja sama dengan petugas kesehatan yang terkait dengan gizi dan rehabilitasi medis.
 - c. Meningkatkan kerja sama dengan organisasi masyarakat dalam rangka pencegahan primer, sekunder, dan tertier.
 - d. Melakukan rujukan kasus terkait diabetes melitus yang tidak terkontrol.
 - e. Melakukan rujukan kasus yang memerlukan tata laksana terapi yang kompleks dan atau adanya komorbid.
4. Kewenangan atau kompetensi
 - a. Memberikan terapi medis perencanaan makan.
 - b. Memberikan terapi obat anti hiperglikemia pada pasien baru.
 - c. Melanjutkan terapi obat anti hiperglikemia sesuai dengan jawaban rujukan balik.
 - d. Melakukan rujukan pada kasus diabetes melitus yang sulit terkontrol, adanya penyulit, dan atau adanya komorbid.
 - e. Menentukan tempat rujukan berbasis kompetensi dan kompleksitas kelainan ke PPK II atau PPK III.
 - f. Memahami dan melaksanakan terapi insulin secara subkutan.

C. Layanan kesehatan rujukan tingkat lanjutan (FKTRL) di PPK II

1. Sasaran
 - a. Dokter spesialis penyakit dalam di PPK II
 - b. Dokter spesialis penyakit dalam dengan kompetensi tambahan di PPK II
 - c. Dokter spesialis penyakit anak di PPK II
 - d. Profesi Ikatan Dokter Indonesia.
 - e. Perkumpulan seminar kedokteran.
2. Tujuan
 - a. Memahami tata laksana diabetes melitus secara komprehensif dan berkesinambungan.
 - b. Melakukan tatalaksana rujukan kasus terkait diabetes melitus yang tidak terkontrol.
 - c. Melakukan tata laksana rujuk balik ke PPK I terkait kasus diabetes melitus yang terkontrol.

- d. Memahami dan melakukan upaya pencegahan primer, sekunder, dan tersier terkait penyakit diabetes melitus.
 - e. Memahami dan melakukan tata laksana pengaturan makanan terencana.
 - f. Memahami dan melakukan tata laksana aktivitas jasmani yang terencana
 - g. Melakukan terapi obat oral berdasarkan indikasi medis.
 - h. Melakukan terapi obat injeksi berdasarkan indikasi medis.
3. Strategi dan Langkah-langkah
- a. Meningkatkan pengetahuan dan keterampilan edukasi pada kasus terkait diabetes melitus.
 - b. Melakukan kerja sama dengan spesialis penyakit lainnya yang terkait.
 - c. Meningkatkan kerja sama dengan instalasi di rumah sakit dalam rangka pencegahan primer, sekunder, dan tersier.
 - d. Melakukan rujukan kasus terkait diabetes melitus yang tidak terkontrol.
 - e. Melakukan rujukan kasus ke PPK III yang memerlukan tata laksana terapi yang kompleks, dan atau adanya komorbid, dan atau memerlukan tindakan subspecialistik.
 - f. Melakukan tata laksana rujuk balik ke PPK I yang sudah terkontrol.
4. Kewenangan dan kompetensi.
- a. Memberikan terapi medis perencanaan makan
 - b. Memberikan terapi obat anti diabetes
 - c. Melanjutkan terapi sesuai dengan jawaban rujukan balik
 - d. Melakukan rujukan pada kasus yang sulit terkontrol, atau adanya komorbid, atau memerlukan tindakan subspecialistik.
 - e. Melaksanakan terapi insulin secara subkutan maupun secara insulin intravena (*drip*)
- D. Layanan kesehatan rujukan tingkat lanjutan (FKRTL) di PPK III
1. Sasaran
- a. Dokter spesialis penyakit dalam dan spesialis penyakit dalam konsultan di fasilitas kesehatan PPK III
 - b. Dokter spesialis kesehatan anak dan spesialis kesehatan anak konsultan di fasilitas kesehatan PPK III

2. Tujuan
 - a. Memahami tata laksana diabetes melitus secara komprehensif
 - b. Melakukan tata laksana rujukan balik terkait kasus diabetes melitus yang terkontrol
 - c. Memahami dan melakukan upaya pencegahan primer, sekunder, dan tersier terkait diabetes melitus
 - d. Memahami dan melakukan tata laksana pengaturan makanan terencana
 - e. Memahami dan melakukan tata laksana aktivitas jasmani yang terencana
 - f. Melakukan terapi obat diabetes oral berdasarkan indikasi medis
 - g. Melakukan terapi obat diabetes injeksi berdasarkan indikasi medis
3. Strategi dan Langkah-langkah
 - a. Meningkatkan pengetahuan dan keterampilan edukasi pada kasus terkait diabetes melitus
 - b. Melakukan kerja sama dengan subspecialis penyakit lainnya yang terkait
 - c. Meningkatkan kerja sama dengan instalasi di rumah sakit dalam rangka pencegahan primer, sekunder, dan tersier.
 - d. Melakukan rujukan balik kasus terkontrol dan atau tindakan yang cukup dilakukan dengan tenaga dokter spesialis penyakit dalam dan atau tenaga kesehatan dokter.
 - e. Melaksanakan saran terapi kasus rujuk balik terkait diabetes melitus
4. Kewenangan dan kompetensi
 - a. Memberikan terapi medis perencanaan makan
 - b. Memberikan terapi obat anti diabetes baik oral maupun injeksi
 - c. Melakukan tata laksana pada kasus kegawatdaruratan diabetes melitus
 - d. Melakukan tata laksana pra- dan pasca operasi pasien diabetes melitus
 - e. Melakukan rujukan balik pada kasus yang terkontrol dan tidak memerlukan tindakan subspecialistik

PPK III (pemberi pelayanan kesehatan adalah dokter sub-spesialis endokrin metabolik dan diabetes melitus).

Pelayanan kesehatan rujukan menjadi patut untuk diperhatikan dengan seksama. Terpenuhinya sistem pelayanan kesehatan rujukan yang baik maka upaya peningkatan kesehatan universal dapat terpenuhi secara efisien dan rasional namun demikian pencapaian hal tersebut pada akhirnya juga amat bergantung dari kesiapan infrastruktur baik dari sisi ketersediaan fasilitas pelayanan kesehatan dan sistem kelembagaan serta 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 DMT2 di Fasilitas Kesehatan Tingkat Primer (FKTP) 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).

Indikasi rujukan dari PPK I ke PPK II bila pada pasien DM tipe 2 di PPK I terdapat salah satu dari hal-hal sebagai berikut

1. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan obat antidiabetik (OAD) tunggal maupun kombinasi, masih terdapat GDP > 80 mg/dL, GDPP > 140mg/dL atau HbA1c > 6.5 %
2. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD tunggal belum mencapai target
3. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD kombinasi belum mencapai target
4. Dislipidemia
5. Hipertensi
6. Anemia
7. Komplikasi kronis akibat diabetes seperti retinopati, nefropati
8. Usia lanjut
9. Kehamilan
10. Krisis hiperglikemia
11. Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tata laksana medis

12. Infeksi kaki berat seperti ulkus, selulitis, abses
13. TB paru atau infeksi paru lainnya

Indikasi rujukan dari PPK I ke PPK III bila pada pasien DM tipe 2 di PPK I terdapat salah satu dari hal-hal sebagai berikut:

1. Diabetes dengan tanda *unstable* angina
2. Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tata laksana medis.
3. Komplikasi akut seperti ketoasidosis, hiperglikemik hiperosmolar non-ketotik setelah diberikan tindakan awal
4. Retinopati, nefropati diabetik atau komplikasi kronis lainnya akibat diabetes yang tidak terkontrol
5. Setelah 3 bulan pengobatan dengan OAD tunggal maupun kombinasi terdapat GDP >80 mg/dL, GDPP >140mg/dL atau HbA1c >6.5 %
6. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD tunggal belum mencapai target
7. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD kombinasi belum mencapai target
8. Dislipidemia, hipertensi, anemia, infeksi yang tidak terkontrol dalam 3 bulan
9. Kehamilan dengan gula darah tak terkontrol dalam 3 bulan
10. Infeksi kaki seperti ulkus, selulitis atau abses yang tidak teratasi dalam 7 hari

Indikasi rujukan dari PPK II ke PPK III bila pada pasien DM tipe 2 di PPK II terdapat salah satu hal hal sebagai berikut:

1. Diabetes dengan tanda *unstable* angina
2. Hipoglikemia yang tidak teratasi dan tidak ada perbaikan setelah tata laksana medis
3. Komplikasi akut seperti ketoasidosis, hiperglikemik hiperosmolar non-ketotik setelah diberikan tindakan awal
4. Setelah 3 bulan pengobatan dengan OAD tunggal maupun kombinasi terdapat GDP > 80 mg/dL, GDPP > 140mg/dL atau HbA1c > 6.5 %
5. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD tunggal belum mencapai target
6. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD kombinasi belum mencapai target
7. Komplikasi kronis akibat diabetes seperti retinopati, nefropati,

8. Dislipidemia, hipertensi, anemia, infeksi tidak terkontrol dalam 3 bulan
9. Kehamilan dengan gula darah tak terkontrol dalam 3 bulan
10. Infeksi kaki seperti ulkus, selulitis atau abses yang tidak teratasi dalam 7 hari

Indikasi rujuk balik dari PPK II ke PPK I untuk mendapatkan pelayanan kesehatan dasar atau melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk, apabila terdapat salah satu dari hal-hal sebagai berikut:

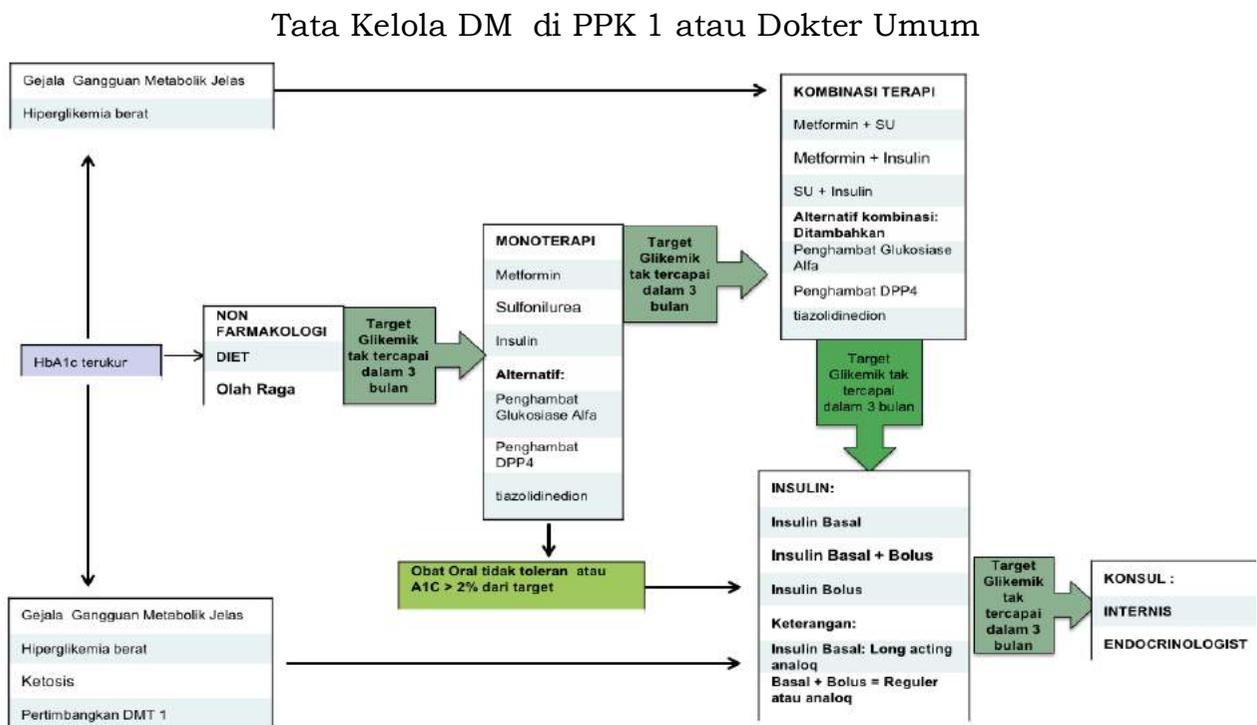
1. Setelah 3 bulan terdapat GDP < 80 mg/dL, GDPP < 140mg/dL atau HbA1c < 6.5 %
2. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD tunggal sudah mencapai target
3. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD kombinasi sudah mencapai target
4. Komplikasi kronis akibat diabetes terkontrol selama 3 bulan
5. Diabetes gestasional atau kehamilan dengan DM sudah terkontrol selama 3 bulan
6. Hipoglikemia yang telah teratasi
7. Infeksi kaki seperti ulkus atau selulitis yang sudah teratasi dan gula darah telah terkontrol
8. Komplikasi neuropati diabetes dalam 3 bulan

Indikasi rujuk balik dari PPK III ke PPK II untuk mendapatkan pelayanan kesehatan spesialis penyakit dalam atau melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk, apabila terdapat salah satu dari hal-hal sebagai berikut:

1. Setelah 3 bulan terdapat GDP < 80 mg/dL, GDPP < 140mg/dL atau HbA1c < 6.5 %
2. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD tunggal sudah mencapai target
3. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD kombinasi sudah mencapai target
4. Komplikasi kronis akibat diabetes telah terkontrol
5. Diabetes gestasional dengan glukosa darah yang terkontrol
6. Hipoglikemia yang telah teratasi
7. Infeksi kaki seperti ulkus atau selulitis yang sudah teratasi dan glukosa darah telah terkontrol

Indikasi rujuk balik dari PPK III ke PPK I untuk untuk mendapatkan pelayanan kesehatan kedokteran dasar atau melanjutkan saran dari pemberi pelayanan kesehatan perujuk, apabila terdapat salah satu dari hal-hal sebagai berikut:

1. Setelah 3 bulan terdapat GDP < 80 mg/dL, GDPP < 140mg/dL atau HbA1c < 6.5 %
2. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD tunggal sudah mencapai target
3. Setelah mendapat pengobatan selama 3 bulan dengan OAD kombinasi sudah mencapai target
4. Komplikasi kronis akibat diabetes setiap 3 bulan
5. Kehamilan dengan DM setiap 3 bulan
6. Infeksi kaki seperti ulkus atau selulitis yang sudah teratasi dan glukosa darah telah terkontrol



Gambar 8. Tata Kelola DM di PPK 1 atau Dokter Umum

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

TERAWAN AGUS PUTRANTO

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum dan Organisasi
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Sundoyo, SH, MKM, M.Hum
NIP 196504081988031002

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition. 2017. Available from <http://www.diabetesatlas.org>
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2015. Jakarta: PB PERKENI.
3. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
4. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014. Available from <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf>
5. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018. Available from <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/hari-diabetes-sedunia-2018.pdf>
6. 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.
7. 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. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755412>
8. American Diabetes Association. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl.1): S1-S2.
9. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl.1): S13-28.
10. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358:1991-2002.
11. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl.1): S34-S45
12. Rhee Sy, Kim YS. Peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2015, 39(4):283-90

13. Scholes S, Bridges S, Ng Fat L, Mindell J. Comparison of the Physical Activity and Sedentary Behaviour Assessment Questionnaire and the Short-Form International Physical Activity Questionnaire: An Analysis of Health Survey for England Data. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151647
14. Franz MJ, Evert AB. Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin. Dalam: Krause's Food and Nutrition therapy. Elsevier. Edisi 14, 2017; 586-617.
15. Trierweiler H, Kisielewicz G, Jonasson TH. Sarcopenia: a chronic complication of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:1-9.
16. Muir-Hunter S, Graham L, Montero Odasso M. Reliability of the Berg Balance Scale as a Clinical Measure of Balance in Community-Dwelling Older Adults with Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Pilot Study. *Physiother Can*. 2015;67(3):255-262
17. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1): S46-S60
18. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133:187-225.
19. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014;383:1999-2007.
20. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 3821-42.
21. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:505-16
22. Garcia-Perez I, Posma JM, Gibson R, et al. Objective assessment of dietary patterns by use of metabolic phenotyping: a randomised, controlled, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):184-195
23. Dong D Wang, Frank B Hu. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;18:184-95.
24. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013;37(Suppl 1):S45-55

25. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, et al. Diabetes UK Nutrition Working Group. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:1282-8
26. World Health Organization Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. International Obesity Task Force. 2000
27. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, dkk. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2017;30:1-18
28. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117:1659-79
29. Paswan SK, Verma P, Raj A, dkk. Role of Nutrition in the Management of Diabetes Mellitus. *Asian Pac J Health Sci.* 2016;3:1-6
30. PA Dyson, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Golf L, et al. Diabetes UK Position Statements Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(5):541-7
31. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012;35:434-45
32. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:363-75.
33. Ajala O, Patrick English, and Jonathan Pinkney, et al. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:505-16.
34. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD. 2018 Clinical Practice Guidelines Nutrition Therapy Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018; 42: S64-79
35. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, dkk, Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:120-43.
36. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen H K, dkk. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ.* 2017;5:1-10.

37. Sylvia H. Ley, PhD, RDa, Osama Hamdy, MD, PhD, V. Mohan, MD, PhD, Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Dietary Components and Nutritional Strategies. *Lancet*. 2014;383:1–20.
38. Forouhi N G, Misra A, Mohan V , dkk. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ*. 2018;361:1-9.
39. Ellis SE et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns*. 2004;53(1):97-105
40. Brown SA. Meta-analysis of diabetes patient education research: variations in intervention effects across studies. *Res Nurs Health*. 1992;15(6):409-19
41. Padgett D, Mumford E, Hynes M, Carter R. Meta-analysis of the effects of educational and psychosocial interventions on management of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol*. 1998;41(10):1007-30
42. Voigt J, Wendelken M, Driver V, Alvarez OM. Low-frequencyultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic woundhealing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10:190-99
43. Yao M, Hasturk H, Kantarci A, Gu G, Garcia-Lavin S, Fabbi M, Park N, Hayashi H, Attala K, French MA, Driver VR. A pilot studyevaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlyingmolecular mechanism on diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2014;11:586-93
44. Kaviani A, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, et al. A Randomized Clinical Trial on the Effect of Low-Level Laser Therapy on Chronic Diabetic Foot Wound Healing: A Preliminary Report. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(2):109-14.
45. Beckmann KH, Meyer-Hamme G, et al. Low Level Laser Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Critical Survey. *Evid Based Complement Altern Med*. 2014;626127.
46. Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers-a randomised control trial. *Indian J Surg*. 2012;74(5):359–63.
47. Wibowo RI. Pengaruh Stimulasi Low Level Laser Therapy Terhadap Proses Penyembuhan Ulkus Kaki Diabetes. *Fak Kedokt Univ Indones Ilmu Kedokt Fis Dan Rehabil*. 2009
48. Petrofsky JS, Lawson D, Berk L, Suh H. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times per week. *J Diabetes*. 2010; 2:41-46

49. Peters EJ et al. Electrical stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(6):721-5
50. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89
51. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl.1): S90-S102.
52. George, C.M., Bruijn, L.L., Will, K., Howard-Thompson, A. Management of Blood Glucose with Noninsulin Therapies in Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician.* 2015; 92(1): 27-34.
53. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in *Diabetes Care.* 2013;36(2):490]. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79
54. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD002967
55. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011
56. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2011;34(4):916-24.
57. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012;55(7):1953-62
58. Aubert RE, Herrera V, Chen W, Haffner SM, Pendergrass M. Rosiglitazone and pioglitazone increase fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):716-21
59. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009008
60. Kalra S, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes

- mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J Endocrin Metab.* 2015;19(5):577-96
61. Aquilante CL, et al. Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(3):359-72
 62. Hayward RA, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2197-206.
 63. van Dalem J, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ.* 2016;354:i3625.
 64. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10:839-5
 65. Lamont, Benjamin J, Daniel J Drucker. Differential Antidiabetic Efficacy of Incretin Agonists Versus DPP-4 Inhibition in High Fat-Fed Mice. *Diabetes.* 2008;57(1):190-99
 66. Micromedex Solutions. Sitagliptin phosphate. <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.uthsc.edu>. Accessed July 7, 2014.
 67. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:453-67
 68. Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Suastika K. DLBS3233 extract, a novel insulin sensitizer with negligible risk of hypoglycemia: A phase-I study. *Int J Diab and Metab.* 2012,21(1):13-20
 69. Garber AJ, Abrahamson MJ, BarzilayJI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013, *Endocrine Practice.* 2013;19:327-36.
 70. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:723-32
 71. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:1142-9.
 72. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a

- randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:386-94
73. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:30-7
74. Hirsh IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med.* 2005;352:174-83
75. Meece, Jerry. *Pancreatic Islet Dysfunction In Type 2 Diabetes: A Rational Target for Incretin-Based Therapies.* *Curr Med Res Opin.* 2007;23:933-45
76. Xu, Gang, Hideaki Kaneto, D Ross Laybutt, Valerie F Duvivier-Kalu, et al. *Downregulation of GLP-1 and GIP Receptor Expression by Hyperglycemia: Possible Contribution to Impaired Incretin Effects in Diabetes.* *Diabetes.* 2007; 56(6): 1551-9
77. Faerch K, A Vaag, JJ Holst, C Glumer, et al. *Impaired Fasting Glycaemia vs Impaired Glucose Tolerance: Similar Impairment of Pancreatic Alpha and Beta Cell Function but Differential Roles of Incretin Hormones and Insulin Action.* *Diabetologia.* 2008;51(5):583-61
78. Drucker DJ. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1335-43.
79. Micromedex Solutions. Exenatide. <http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.uthsc.edu>. Accessed July 9, 2014
80. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN. Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669-701
81. Moreira RO, Cobas R, Assis Coelho RCL. Combination of basal insulin and GLP-1 receptor agonist: is this the end of basal insulin alone in the treatment of type 2 diabetes?. *Diabetol Metab Syndr.* 2018. 10:26
82. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN. Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669-701
83. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dog-mas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:609-14
84. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein

- DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25:275-8.
85. Lippi G, Targher G. A laboratory standpoint on the role of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes in childhood: more doubts than certainties? *Pediatr Diabetes*. 2011;12:183-6
86. Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1114-21.
87. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem*. 1983;258:6142-6.
88. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*. 2011;93:645-8.
89. Lee EY, Lee BW, Kim D, et al. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol*. 2011;48:167-72.
90. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl.1): S103-S123
91. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
92. F.Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Hear J* 2016; 37: 2315–2381.
93. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2018 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2018, 24;1:91-120
94. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl.1): S81-S89
95. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl.1):S61-S70.
96. American Diabetes Association. Microvascular Complication and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl.1): S124-S138.
97. Casqueiro, J., Alves, C. Infection in Patients with Diabetes Mellitus: a review

- of Pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; 16(Suppl.1): S27-S36.
98. Muller L, Gorter K, Hak E, Goudzwaard W, Schellevis F, Hoepelman A. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:281-8.
 99. Jeon C, Murray M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies, *PLoS Medicine*. 2008, e152.
 100. Cahyadi A, Venty. TB Paru pada Pasien Diabetes Mellitus. *J Indon Med Assoc*. 2011;61:173-8
 101. Harries AD, Lonroth K, Baker MA, Barreto M, Billo N, Brostrom R, et al. Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. World Health Organization. 2011.
 102. Geerlings S. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31S, 54-7
 103. Ludwig E. Urinary tract infections in diabetes mellitus. *Orv Hetil*. 2008; 149:597-600
 104. Petit J, Bour J, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M. Risk Factors for diabetes mellitus and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001;35:279-83.
 105. Calvet H, Yoshikawa T. Infections in Diabetes. *Infect Dis Clin North Am*. 2001;15:407-20.
 106. Peleg A, Weerarathna T, McCarthy J, Davis T. Common Infections in Diabetes: Pathogenesis, management, and relationship to glycemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23:3-13.
 107. Carfrae, M., Kesser, B. Malignant Otitis Externa. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41:537-49.
 108. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;Jan 14:3(1):2
 109. Wagner FW. The diabetic foot, *Orthopedics*. 1987;10(1):163-172
 110. Lipsky B, Berendt A, 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.
 111. EWMA. Wound bed preparation in practice. London: MEP Ltd. 2004.
 112. Alayat MS, El-Sodany AM, Ebid AA, et al. Efficacy of high intensity laser therapy in the management of foot ulcers: a systematic review. *J Phys Ther Sci*. 2018;30(10):1341-5.

113. Cotler HB, Chow RT, Hamblin MR, Carroll J. The Use of Low Level Laser Therapy (LLLT) For Musculoskeletal Pain. *MOJ Orthop Rheumatol.* 2015; 2(5):00068.
114. Tsai SR, Hamblin MR. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *J Photochem Photobiol B.* 2017;170:197–207
115. Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, Menzies R, Najafi B, Lavery LA. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(5):1202-9.
116. Johnson M. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Mechanisms, Clinical Application and Evidence. *Rev Pain.* 2007;1(1):7-11.
117. Naderi Nabi B, Sedighinejad A, Haghighi M, et al. Comparison of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Pulsed Radiofrequency Sympathectomy for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *Anesth Pain Med.* 2015;5(5):e29280. Published 2015 Oct 10. doi:10.5812/aapm.29280
118. Zhang C, Xie Y, Luo X. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation* . 2015; 30(10):960-71
119. Draper DO. Comparison of Shortwave Diathermy Microwave Diathermy. *Human kinetic journal.*2013;18 (6) :13-17
120. Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:57–78.
121. Kawano TA. Current Overview of Diabetic Neuropathy-Mechanisms, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. *Peripheral Neuropathy.* 2014.
122. Goats GC. Continuous short-wave (radio-frequency) diathermy. *Br J Sports Med.* 1989;23(2):123-7
123. Johnson, K. Peripheral Artery Disease of the Legs. Available from <http://webmd.com/heart-disease/peripheral-artery-disease-of-the-legs>
124. UC Davis Health System. Description Critical Limb Ischemia. Available from www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/cli.html
125. UC Davis Health System. Symptoms Critical Limb Ischemia. Available from www.ucdmc.ucdavis.edu/vascular/diseases/cli.html
126. Chu, N.V., Edelman, S.V. Diabetes and Erectile Dysfunction. *Clinical Diabetes.* 2001; 19 (1): 45-47
127. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010;33:1186-92

128. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2341-53
129. Boulton A, Vinik A, Arezzo J. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care.* 2005;28:956-62
130. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al.; Endocrine Society Task Force. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59
131. American Diabetes Association. Older People: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S139-S147. <https://doi.org/10.2337/dc19-S012>
132. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, Sanghera R. 2018 Clinical Practice Guidelines. Diabetes and Pregnancy. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2018;42: S255-S282
133. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl. 1): S165-S17
134. Hernandez TL, Anderson MA, Logan CC.et.al. Strategies in the Nutritional Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 December ; 56(4): 803-815.
135. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Recommendations on Adolescent, Preconception, and Maternal Nutrition: “Think Nutrition First.” *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131(Suppl 4):S213-254.
136. Ivanova S, Kalin Ivanov K, Radiana Staynova. Nutritional Management of Gestational diabetes mellitus. *International Journal of Scientific Engineering and Applied Science (IJSEAS)* – Volume-3, Issue-11, November 2017. 47-53.
137. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009. Institute of Medicine/National Research Council (Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board and Board on Children, Youth, and Families).
138. International Diabetes Federation (IDF), in collaboration with The Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance. Diabetes and Ramadan:

- Practical Guidelines. 2016.
139. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, et al. Recommendations for the management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*. 2010;33:1895-902.
 140. Hossain K, Zehra T. Diabetes and diet in Ramadan. *J Pak Med Assoc*. 2015 May;65(5 Suppl 1):S72-5.
 141. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of Critically Ill Patients with Diabetes. *World J Diabetes*. 2017;8(3):89-96.
 142. Frisch, A.; Chandra, P.; Smiley, D.; Peng, L.; M, M. R.; Gatcliffe, C. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33:1783-8
 143. Weimann A, Braga M, Carli F. et. al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition* 36 (2017) 623-650.
 144. Albalawi Z, Laffin M, Gramlich L. et.a;.. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Individuals with Diabetes: A Systematic Review. *World J Surg* DOI 10.1007/s00268-2017-3982-y.
 145. Barazzoni R, N.E.P. Deutz b, G. Biolo et al., Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group, *Clinical Nutrition* (2016) 1-9.
 146. McMahon MM, Nystrom E, Carol Braunschweig, et. al.A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients With Hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:23-36
 147. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE (online). Available at: nice.org.uk/guidance/ng28. Published 2015. Accessed March 3rd 2019
 148. Tarigan TJE, Pangalila FJV ed. Penatalaksanaan Hiperglikemia di Unit Rawat Intensif. PERKENI, PERDICI, PERDOSSI, PERKI. 2018.
 149. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy. JBDS-IC (online). Available at: www.diabetes.org.uk. Published October 2014. Accessed March 9th 2019
 150. Management of Diabetic Patients Treated with Glucocorticoids. In *Partnership Diabetic Control in Indonesia (PDCI)*. 2013;11,18.
 151. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91
 152. Benson WE, Tasman W, Duane TD. Diabetes mellitus and the eye. In:

Duane's Clinical Ophthalmology. 1994: vol 3

153. Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP, Bursell SE. Diabetic retinopathy In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al, eds. *Retina Vitreous Macula*. 1999;vol 2:316-44
154. Bhavsar, A.R., Atebara, N.H.; Drouilhet, J.H. Diabetic Retinopathy: Presentation. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview>
155. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2019.
156. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40(6):828–49.
157. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(1):136–54.
158. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285–93.
159. Zamroni. Uji reliabilitas dan validitas Neuropati Symptom Score (NSS) and Neuropathy Deficit Score (NDS) sebagai skor diagnostik neuropati diabetik. Universitas Gadjah Mada; 2013 [cited 2019 Jul 11]. Available from: http://etd.repository.ugm.ac.id/index.php?mod=penelitian_detail&sub=PenelitianDetail&act=view&typ=html&buku_id=60499
160. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2002 May;19(5):377–84.
161. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
162. Wilkins LW. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 Aug 9;77(6):603–603.
163. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Neuropathic Pain: The*

- Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK); 2013 [cited 2019 Jul 13]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK266257/>
164. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American Collerge of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2015. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015;21(4):413–37.
 165. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl.1): S173-S181
 166. Moghissi E, Korytkowski M, DiNardo M. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32: 1119-31
 167. Goguen, J., Gilbert, J. 2018 Clinical Practice Guidelines Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes*. 2018; 42: S109-S114.
 168. Perkumpulan Endokrinologi, Indonesia. Petunjuk Praktis: Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus. PB PERKENI. Jakarta. 2015.
 169. Coven DL, Kalyanasundaram A, Shirani J. Overview Acute Coronary Syndrome. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/1910735-overview>
 170. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569-619.
 171. Chatterjee S, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Intensive glucose control in diabetics with an acute myocardial infarction does not improve mortality and increase risk of hypoglycemia-a meta regression analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:100-104.
 172. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of *stroke* for the 21st century. *Stroke*. 2013;44:1–26
 173. Donald Easton J, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2009;40:2276–93.
 174. Harris S, Kurniawan M, Rasyid A, Mesiano T, Hidayat R. Cerebral small

- vessel disease in Indonesia: Lacunar infarction study from Indonesian Stroke Registry 2012–2014. *SAGE Open Med* [Internet]. 2018 Jan 20;6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2050312118784312>
175. Furie KL 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.
 176. Professional Practice Committee for the Standards of Medical care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*. 2016; 39(Suppl.1): S107-S108.
 177. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(5):R203.
 178. Lee LT. Glycemic control in the diabetic patients after stroke., *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2009;21:507-15.
 179. Clement, S., et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals, *Diab Care*. 2004, 27(2).
 180. Schuetz P, Castro P, Shapiro NL. Diabetes and Sepsis: Preclinical Findings and Clinical Relevance. *Diabetes Care*. 2011;34(3):771-8.
 181. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
 182. Dellinger RP. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
 183. Hamdy O, Srinivasan VAR, Snow KJ. Overview Hypoglycemia. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/122122-overview>.
 184. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017;40:1622-30