

**STUDI EFEK DISGLIKEMIA PADA PASIEN DIABETES
MELITUS RAWAT INAP YANG MENGGUNAKAN INJEKSI
CIPROFLOXACIN ATAU LEVOFLOXACIN DENGAN
ANTIDIABETIK ORAL ATAU INSULIN**

*STUDY OF DYSGLYCEMIA EFFECTS IN HOSPITALIZED
DIABETES MELLITUS PATIENTS USING INJECTION
CIPROFLOXACIN OR LEVOFLOXACIN WITH ORAL
ANTIDIABETIC OR INSULIN*

RIRIN SUTANTI



**S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

**STUDI EFEK DISGLIKEMIA PADA PASIEN DIABETES
MELITUS RAWAT INAP YANG MENGGUNAKAN INJEKSI
CIPROFLOXACIN ATAU LEVOFLOXACIN DENGAN
ANTIDIABETIK ORAL ATAU INSULIN**

Disusun dan diajukan oleh

RIRIN SUTANTI

N012181018



**S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**STUDI EFEK DISGLIKEMIA PADA PASIEN DIABETES
MELITUS RAWAT INAP YANG MENGGUNAKAN INJEKSI
CIPROFLOXACIN ATAU LEVOFLOXACIN DENGAN
ANTIDIABETIK ORAL ATAU INSULIN**

Disusun dan diajukan oleh

RIRIN SUTANTI

Nomor Pokok N012181018

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Magister Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

pada tanggal 11 Januari 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. Dr. rer.nat. Mariani A. Manggau, Apt.
Nip. 19670319 190203 2 002

Pembimbing Pendamping



Dr. Agus Alim Abdullah, Sp. PK (K).
Nip. 19630617 199503 1 001

Ketua Program Studi Magister

Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,



Muhammad Aswadi, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
Nip. 19800101 200312 1 004



Dekan Fakultas Farmasi

Universitas Hasanuddin,



Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
Nip. 19750925 200112 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Ririn Sutanti
NIM : N012181018
Program studi : Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Studi Efek Disglikemia pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Inap yang Menggunakan Injeksi Ciprofloxacin atau Levofloxacin dengan Antidiabetik Oral atau Insulin

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Januari 2021



Menyatakan

Ririn Sutanti

PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah *subhanahu wa ta'ala* sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini, sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian studi pada program studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Tesis ini dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau, Apt. dan Bapak Dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK (K)., selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada anggota Komisi Penguji Bapak Prof. Dr. H.M. Natsir Djide, M.S., Apt., Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt., dan Ibu Dr. Risfah Yulianti, M..Si., Apt. yang memberi masukan dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada Dekan, Wakil Dekan, Ketua Prodi Magister Farmasi dan staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Ibu, Ibu Mertua, Suami yang memberikan dukungan, doa dan semangat. Ucapan terima kasih juga kepada rekan-rekan magister pascasarjana angkatan 2018 yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga Allah *Subhanahu wa ta'ala* memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/Ibu/Saudara berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya pada bidang farmasi.

Makassar, 11 Januari 2021

Ririn Sutanti

ABSTRAK

RIRIN SUTANTI. Studi Efek Disglikemia Pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Inap Yang Menggunakan Injeksi Ciprofloxacin atau Levofloxacin Dengan Antidiabetik Oral Atau Insulin (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Agus Alim Abdullah)

Fluoroquinolon adalah antibiotik spektrum luas yang sering digunakan untuk pengobatan infeksi. Salah satu efek samping antibiotik fluoroquinolon adalah gangguan homeostasis glukosa. Hipoglikemik dan hiperglikemik dapat terjadi selama terapi menggunakan antibiotik fluoroquinolon. Oleh karena itu, perlu adanya pemantauan penggunaan antibiotik fluoroquinolon terutama pada penderita diabetes mellitus.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek disglikemia penggunaan antibiotika golongan fluoroquinolon yaitu ciprofloxacin atau levofloxacin terhadap pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan antidiabetik oral atau insulin di RSUD Lasinrang Pinrang dengan melihat kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan antibiotika golongan fluoroquinolon.

Metode penelitian adalah penelitian observasional non eksperimen dengan rancangan deskriptif-analitik. Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif dan diperoleh 49 sampel yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil penelitian menunjukkan tidak terjadi efek hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus yang menggunakan ciprofloxacin atau levofloxacin. Persentase efek hiperglikemia yang terjadi pada penggunaan ciprofloxacin adalah 34,78 % dan pada penggunaan levofloxacin adalah 30,77%. Berdasarkan uji statistik kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan ciprofloxacin atau levofloxacin injeksi pada pasien diabetes mellitus rawat inap menunjukkan penurunan yang signifikan.

Kata Kunci : Fluoroquinolon, ciprofloxacin, levofloxacin, disglikemia, hipoglikemia, hiperglikemia, kadar glukosa darah

ABSTRACT

RIRIN SUTANTI. *Study of Dysglycaemia Effects in Hospitalized Diabetes Melitus Patients Using Injection Ciprofloxacin Or Levofloxacin With Oral Antidiabetic Or Insulin* (Supervised by Marianti A. Manggau and Agus Alim Abdullah)

Fluoroquinolone is a broad spectrum antibiotic that is often prescribed for the treatment of infections. One of the side effects of fluoroquinolone antibiotics is impaired glucose homeostasis. Hypoglycemic and hyperglycemic can occur during therapy using fluoroquinolone antibiotics. Therefore, it is necessary to monitor the use of fluoroquinolone antibiotics, especially in patients with diabetes mellitus.

This study was aimed to determine the dysglycemia effects of fluoroquinolone dysglycemia, namely ciprofloxacin or levofloxacin in hospitalized diabetes melitus patients who taking oral antidiabetic or insulin in Lasinrang Hospital Pinrang by measuring blood glucose levels value before and after using of fluoroquinolon.

The research was conducted by a non-experimental observational study with a descriptive-analytic design. Sampling was done by retrospectively method and 49 samples were obtained that met the inclusion criteria.

The results of this study showed no hypoglycemia effect in hospitalized diabetes melitus patients who was taking ciprofloxacin or levofloxacin. The percentage effect of hyperglycemia that occurs patient using of ciprofloxacin was 34.78% and levofloxacin was 30.77%. Based on statistical tests, blood glucose levels before and after the patients with diabetes mellitus taking ciprofloxacin or levofloxacin injection showed a significant reduction.

Keywords: Fluoroquinolone, ciprofloxacin, levofloxacin, dysglycemia, hypoglycemia, hyperglycemia, blood glucose levels

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Definisi Diabetes Melitus	6
B. Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Melitus	7
C. Patogenesis Diabetes Melitus	7

D. Gejala Klinik	13
E. Diagnosa	13
F. Penatalaksanaan Diabetes Melitus	15
G. Terapi Farmakologis Diabes Melitus	16
H. Infeksi Pada Diabetes Melitus	21
I. Antimikroba Fluoroquinolon	22
J. Diabetes yang Diinduksi Obat	35
K. Kerangka Teori	36
L. Kerangka Konsep	37
BAB III METODE PENELITIAN	38
A. Rancangan Penelitian	38
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	38
C. Subjek Penelitian	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes	15
2. Farmakokinetik insulin eksogen berdasarkan waktu kerja	20
3. Karakteristik subjek pasien	45
4. Nilai rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan fluoroquinolon dengan antidiabetik	47
5. Karakteristik pasien yang mengalami hiperglikemia setelah pemberian fluoroquinolon dengan antidiabetik	49
6. Lama penggunaan fluoroquinolon terhadap perubahan kadar glukosa darah	51
7. Dosis fluoroquinolon terhadap perubahan kadar glukosa darah	53
8. Penggunaan fluoroquinolon bersama antidiabetik terhadap perubahan kadar glukosa darah	56
9. Penggunaan Fluoroquinolon dan antidiabetik yang berpotensi menyebabkan interaksi obat	59
10. Simvastatin terhadap perubahan kadar glukosa	60
11. Data kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin dengan antidiabetic	69
12. Data kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan ciprofloxacin dengan antidiabetic	70

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Diagram perbandingan rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin dan ciprofloxacin	46
2. Diagram perbandingan kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin dengan lama penggunaan 3-5 hari dan 6-9 hari	51
3. Diagram perbandingan kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin dengan lama penggunaan 3-5 hari dan 6-9 hari	52
4. Diagram perbandingan rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin pada kelompok dosis tertentu	54
5. Diagram perbandingan rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan ciprofloxacin pada kelompok dosis tertentu	54

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Surat izin penelitian	66
2. Surat persetujuan etik	67
3. Data kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan Fluoroquinolon	68
4. Hasil pemeriksaan pendukung	70
5. Hasil analisa statistik	111

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti / Keterangan
AIDS	<i>Acquired Imune Deficiency Syndrome</i>
ATP	<i>Adenosin tri phosphat</i>
CDI	<i>Clostridium difficile</i>
CYP	<i>Cytochrome P</i>
DNA	<i>Deoxynucleic acid</i>
DM	Diabetes Melitus
DMT 2	Diabetes Melitus Tipe 2
DPP	<i>Dipeptidyl Peptidase</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
FQ	Fluoroquinolon
GDM	<i>Gestational diabetes melitus</i>
GAD	<i>glutamat dekarboksilase</i>
GFR	<i>Glomeruli Filtration Rate</i>
GIP	<i>gastric inhibitory polypeptide</i>
GLUT 1	<i>Glucose Transporters 1</i>
GLP	<i>Glucagon Like Peptide</i>
GDPT	glukosa darah puasa terganggu
HGP	<i>hepatic glucose production</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	<i>human leukocyte an</i>

Singkatan	Arti / Keterangan
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
MRSA	<i>Methicilin resistant Staphylococcus Aureus</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ISK	Infeksi Saluran Kemih
PPOK	Penyakit paru obstruktif kronik
<i>PPAR</i>	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma</i>
PVD	<i>Peripheral Vascular Disease</i>
SGLT	<i>Sodium Glucose co- Transporter</i>
TGT	toleransi glukosa terganggu
TTGO	tes toleransi glukosa oral
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, dan menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (WHO, 2019).

Menurut *World Health Organization* (WHO), jumlah penderita diabetes melitus berkembang dengan pesat dalam dekade terakhir di seluruh dunia. Prevalensi diabetes melitus meningkat dari 108 juta (4,7%) pada 1980 menjadi 425 juta (8,5%) pada 2017, dan diperkirakan menjadi 629 juta pada tahun 2045. China, India, dan Amerika Serikat menduduki peringkat teratas dengan 110, 69, dan 23 juta orang dengan Diabetes Melitus pada 2015. Jumlah penderita Diabetes Melitus di Asia Tenggara tercatat sebanyak 82 juta (19,3% dari jumlah penderita di dunia). (Glovaci *et al.*, 2019)

Berdasarkan data *International Diabetes Fedration* (IDF) 2014, saat ini diperkirakan 9,1 juta orang penduduk didiagnosis sebagai penyandang DM. Dengan data tersebut Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan IDF memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. (Soelistijo dkk., 2015)

Salah satu masalah khusus pada pasien diabetes adalah infeksi. Kejadian infeksi lebih sering terjadi pada pasien dengan diabetes disebabkan adanya 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. (Soelistijo dkk., 2015)

Selain itu disfungsi kekebalan tubuh, neuropati, dan sirkulasi yang buruk pada pasien dengan diabetes mellitus, terutama pasien dengan *Peripheral Vascular Disese* (PVD), menyebabkan pasien memiliki resiko tinggi untuk mengalami berbagai jenis infeksi (Dryden *et al.*, 2015).

Infeksi yang sering terjadi pada pasien dengan diabetes melitus meliputi Tuberkulosis pada Diabetes Melitus, Infeksi saluran kemih (ISK), Infeksi saluran nafas, Infeksi Saluran Cerna, Infeksi jaringan lunak dan

kulit, Infeksi rongga mulut, Infeksi telinga, Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). (Soelistijo dkk., 2015)

Oleh karena itu, terapi antimikroba pada pasien diabetes banyak digunakan sebagai bagian dari pengobatan pasien dengan penyakit infeksi baik rawat jalan atau rawat inap (Ghandour *et al.*, 2014).

Fluoroquinolon merupakan suatu antibiotik berspektrum luas yang sering diresepkan untuk terapi infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, infeksi intra abdominal, infeksi tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak, dan beberapa infeksi lainnya. Salah satu efek samping dari antibiotik Fluoroquinolon adalah gangguan homeostasis glukosa. Hipoglikemik maupun hiperglikemik dapat terjadi selama terapi menggunakan antibiotik Fluoroquinolon (Ghaly *et al.*, 2009)

Antibiotika Fluoroquinolon (FQ) memiliki tingkat resiko hiperglikemia atau atau hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan dengan antibiotika makrolida. Resiko hipoglikemia yang lebih tinggi terjadi pada pasien yang menerima secara bersamaan dengan obat antidiabetik. Hal ini disebabkan interaksi antimikroba dengan isoenzim P450, yang juga bertanggung jawab terhadap metabolisme dari glyburid, glimepirid, dan glipizid (Ghandour *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian terbaru memperkirakan bahwa efek disglukemia dari ciprofloxacin dan levofloxacin disebabkan gangguan transportasi glukosa seluler dan fungsi *Glucose Transporters 1* (GLUT 1). Efek negatif ini memiliki implikasi klinis yang penting, terutama untuk pasien diabetes.

(Al-Natour *et al*, 2015). Karena itu, pengawasan kadar glukosa darah yang ketat direkomendasikan ketika FQ digunakan bersama dengan obat-obat antidiabetes (Korayem, 2017).

Penelitian retrospektif sebelumnya menyebutkan resiko disglukemia lebih besar pada pasien yang menerima obat levofloxacin, dan gatifloxacin dibandingkan dengan ceftriaxon (Mohr *et al*, 2005). Oleh karena itu, dipandang perlu dilakukan penelitian tentang efek disglukemia pada pasien diabetes melitus rawat inap yang mendapatkan terapi antibiotik golongan fluorokuinolon, dalam hal ini levofloxacin dan ciprofloxacin, dengan melihat pemakaian obat antidiabetik oral dan insulin.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ada efek disglukemia pada pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin?
2. Seberapa besar persentase kejadian disglukemia pada pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek disglukemia pada pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin
2. Untuk mengetahui persentase kejadian disglukemia pada pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin.

D. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi tentang efek disglukemia pada pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin, sehingga dapat dilakukan pencegahan untuk meminimalisir efek tersebut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes adalah kondisi kronis yang disebabkan oleh kekurangan insulin secara absolut atau relatif sebagai akibat dari gangguan sekresi dan kerja insulin (Alldredge *et al.*, 2013). Diabetes mellitus adalah sindrom dari berbagai etiologi yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (ICMR, 2018).

Dalam jangka panjang, kelainan metabolik ini dapat menyebabkan perkembangan komplikasi seperti penyakit kardiovaskular, retinopati, nefropati, neuropati dan risiko kanker yang lebih tinggi (Alldredge *et al.*, 2013).

Orang dengan diabetes memiliki peningkatan risiko pengembangan sejumlah masalah kesehatan serius yang mengancam jiwa yang mengakibatkan biaya perawatan medis yang tinggi, penurunan kualitas hidup dan peningkatan resiko kematian (Cho *et al.*, 2017).

B. Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori umum berikut (ADA, 2019):

1. Diabetes tipe 1 (karena kerusakan autoimun sel β , biasanya mengarah pada defisiensi insulin absolut).
2. Diabetes tipe 2 (karena hilangnya sekresi insulin sel β secara progresif, sering terjadi karena resistensi insulin).
3. *Gestational diabetes melitus* (GDM) (diabetes yang didiagnosis trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak jelas diabetes sebelum kehamilan).
4. Jenis diabetes spesifik karena penyebab lain misalnya, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes pada awal usia kedewasaan) penyakit pada pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pancreatitis), dan diabetes yang diinduksi obat atau bahan kimia (seperti dengan penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV / *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), atau setelah transplantasi organ).

C. Patogenesis Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe I

Pada diabetes tipe 1, hilangnya sekresi insulin terjadi karena kerusakan autoimun dari sel β penghasil insulin di pankreas, yang diduga

dipicu oleh faktor-faktor lingkungan, seperti virus atau racun, pada individu yang secara genetik rentan. Terjadinya diabetes tipe 1 berhubungan dengan histokompatibilitas antigen (*human leukocyte antigen* [HLA] -DR3) atau HLA-DR4) dan keberadaan antibodi yang bersirkulasi, termasuk autoantibodi insulin, autoantibodi asam glutamat dekarboksilase (GAD65), *islet cell autoantibody* (ICA), dan autoantibodi untuk tirosin fosfatase (misalnya, antibodi sel ICA 512) (Alldredge *et al.*, 2013).

Kapasitas sel β pankreas normal untuk mensekresi insulin jauh melebihi jumlah normal yang dibutuhkan untuk mengendalikan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Akibatnya, Onset klinis diabetes tipe 1 didahului oleh periode tanpa gejala selama sel β mengalami kerusakan. Kerusakan sel β dapat terjadi dengan cepat, tetapi lebih cenderung terjadi pada periode minggu, bulan, atau bahkan bertahun-tahun. Abnormalitas yang terdeteksi paling awal dalam sekresi insulin adalah pengurangan progresif respon insulin plasma fase pertama atau segera. Namun gangguan awal ini memiliki beberapa efek yang merugikan pada homeostasis glukosa secara keseluruhan dan konsentrasi glukosa plasma (Alldredge *et al.*, 2013).

Pada tahap ini, kebanyakan individu memiliki antibodi yang melawan sel islet atau insulin mereka sendiri. Ini mewakili penanda proses autoimun yang sedang berlangsung yang memuncak pada diabetes tipe 1. Hiperglikemia puasa terjadi ketika massa sel β berkurang 80% hingga 90%. Satu atau lebih dari auto antibodi di atas biasanya terdapat pada

85% hingga 90% individu pada titik ini. Awalnya, hanya terjadi hiperglikemia post prandial, tetapi ketika sekresi insulin menjadi terganggu lebih lanjut, hiperglikemia puasa progresif terlihat. Setelah gejala klinik terjadi dalam 8 sampai 10 tahun, akan terjadi kerusakan sel β lengkap dan defisiensi insulin secara absolut (Alldredge *et al.*, 2013).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 ditandai oleh gangguan sekresi insulin dan resistensi terhadap kerja insulin. Resistensi insulin menyebabkan pemanfaatan glukosa oleh jaringan terganggu, produksi glukosa hati dan asam lemak bebas meningkat, dan diakumulasi secara berlebihan dalam sirkulasi. Hiperglikemia ini menstimulasi pankreas menghasilkan lebih banyak insulin untuk mengatasi resistensi insulin. Peningkatan simultan kadar glukosa dan insulin ini memicu terjadinya resistensi insulin. Predisposisi genetik dapat berperan dalam pengembangan diabetes tipe 2. Orang dengan diabetes tipe 2 memiliki riwayat keluarga diabetes yang lebih kuat dibandingkan dengan tipe 1. Tidak ada hubungan dengan jenis HLA dan ICA. Diabetes tipe 2 juga menunjukkan berbagai tingkat resistensi jaringan terhadap insulin, gangguan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa hati. Selain itu, faktor lingkungan seperti obesitas dan gaya hidup tanpa aktivitas juga berhubungan terhadap perkembangan resistensi insulin (Alldredge *et al.*, 2013).

Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh delapan hal (*omnious octet*) berikut: (Soelistijo *dkk*, 2015)

1. Kegagalan sel beta pankreas.

Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, *agonis Glucagon Like Peptide 1* (GLP-1) dan inhibitor *Dipeptidyl Peptidase 4* (DPP-4).

2. Liver.

Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver yaitu *hepatic glucose production* (HGP) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses gluconeogenesis.

3. Otot.

Pada penderita DM tipe-2 terjadi gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin, dan tiazolidindion.

4. Sel lemak.

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin.

Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxocity*.

Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidindion.

5. Usus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide*. Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim *DPP-4*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok *DPP-4* inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah akarbosa.

6. Sel Alpha Pancreas

Sel- α pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- α berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam

keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP-4 inhibitor dan amylin.

7. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam pathogenesis DM tipe-2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose co- Transporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor salah satu contohnya Dapaglifozin.

8. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obesitas baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amylin dan bromokriptin.

D. Gejala Klinik

1. Diabetes Melitus Tipe 1 (Dipiro *et al.*, 2016)
 - a. Gejala awal yang paling umum adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, dan kelesuan disertai dengan hiperglikemia.
 - b. Individu sering kali kurus dan cenderung mengalami ketoasidosis diabetik jika insulin ditahan atau dalam kondisi stres berat.
 - c. Antara 20% dan 40% pasien mengalami ketoasidosis diabetikum setelah beberapa hari poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan.
2. Diabetes Mellitus Tipe 2
 - a. Pasien seringkali asimtomatik dan memiliki diagnosis sekunder yang tidak berhubungan dengan pengujian darah.
 - b. Dapat terjadi kelesuan, poliuria, nokturia, dan polidipsia. Penurunan berat badan yang signifikan jarang terjadi. Pasien lebih sering mengalami kelebihan berat badan atau obesitas.

E. Diagnosa

Kriteria untuk diagnosis DM meliputi salah satu dari berikut (Dipiro *et al.*, 2016)

1. HbA1C sebesar 6,5% atau lebih
2. Glukosa plasma Puasa (tidak ada asupan kalori selama setidaknya 8 jam) 126 mg / dL (7,0 mmol / L) atau lebih
3. Glukosa plasma dua jam 200 mg / dL (11,1 mmol / L) atau lebih selama tes toleransi glukosa oral (TTGO) menggunakan beban glukosa yang mengandung setara dengan 75 g glukosa anhidrat dilarutkan dalam air
4. Konsentrasi glukosa plasma sewaktu 200 mg / dL (11,1 mmol / L) atau lebih dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemik

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) (Soelistijo dkk., 2015)

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam <140 mg/dl;
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa 2 - jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa <100 mg/dl
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Tabel 1. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes (Soelistijo dkk., 2015)

	HbA1c	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥6,5	≥126	≥200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	<5,7	<100	<140

F. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi: (Soelistijo dkk., 2015)

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

Penatalaksanaan diabetes mellitus secara khusus meliputi:

1. Edukasi
2. Terapi Nutrisi Medis (TNM)
3. Latihan Jasmani
4. Terapi farmakologis

G. Terapi Farmakologis Diabetes Melitus

Terapi farmakologis diabetes mellitus meliputi insulin dan obat antidiabetik oral.

1. Obat antidiabetik oral

Berdasarkan Mekanisme kerja, obat antidiabetik oral dibagi menjadi:
(Soelistijo dkk, 2015, Widyati, 2019)

a. Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*)

1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Obat ini dipilih untuk DM karena disfungsi sekresi insulin. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Penggunaan sulfonilurea harus diwaspadai pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal).

2) 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 (derivate fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

1) Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DMT2. Dosis Metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti: GFR <30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, Penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), gagal jantung [NYHA FC III-IV]). Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dispepsia.

2) Tiazolidindion (TZD).

Tiazolidindion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FCIII-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone.

c. Penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan:

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat alfa glukosidase tidak digunakan pada keadaan: *Glomerulo filtration rate* (GFR) \leq 30ml/menit/1,73 m², gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan *flatus* (buang angin). Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

d. Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glucagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin dan Linagliptin.

e. Obat golongan penghambat SGLT-2

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat penyerapan kembali glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat kinerja transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozi.

2. Obat Antidiabetik suntik

Termasuk antidiabetik suntik, yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

a. Insulin.

Insulin diperlukan pada keadaan:

- 1) HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik
- 2) Penurunan berat badan yang cepat
- 3) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- 4) Krisis Hiperglikemia
- 5) Gagal dengan kombinasi antidiabetik oral dosis optimal
- 6) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- 7) Kehamilan dengan DM / Diabetes mellitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan
- 8) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- 9) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap antidiabetik oral
- 10) Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 5 jenis, yaitu:

- 1) Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)
- 2) Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*)
- 3) Insulin kerja menengah (*Intermediate acting insulin*)
- 4) Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
- 5) Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long acting insulin*)

6) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*)

Tabel 2. Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja (Soelistijo dkk., 2015)

Jenis insulin	Awitan (onset)	Puncak efek	Lama kerja	Kemasan
Insulin analog Kerja Cepat (<i>Rapid-Acting</i>)				
Insulin Lispro (Humalog®)	5-15		4-6 jam	Pen /cartridge
Insulin Aspart (Novorapid®)	Menit	1-2 jam		Pen, vial
Insulin Glulisin (Apidra®)				Pen
Insulin manusia kerja pendek = Insulin Reguler (<i>Short-Acting</i>)				
Humulin®	30-60	2-4 jam	6-8 jam	Vial, pen / Cartridge
Actrapid®	Menit			
Insulin manusia kerja menengah = NPH (<i>Intermediate-Acting</i>)				
Humulin N ®				
Insulatard®	1,5–4	4-10 jam	8-12 jam	Vial, pen / Cartridge
®Insuman Basal®	jam			
Insulin analog kerja panjang (<i>Long-Acting</i>)				
Insulin Glargine (Lantus®)		Hampir		
Insulin Detemir (Levemir®)	1–3 jam	tanpa	12-24	Pen
Lantus 300		puncak	Jam	
Insulin analog kerja ultra panjang (<i>Ultra Long-Acting</i>)				
Degludec (Tresiba®)*	30-60	Hampir	Sampai	
	menit	tanpa	48 jam	
		puncak		
Insulin manusia campuran (Human <i>Premixed</i>)				
70/30 Humulin®	30-60			
(70% NPH, 30% reguler)				
70/30 Mixtard®	30 - 60	3–12 jam		
(70% NPH, 30% reguler)	menit			
Insulin analog campuran (Human <i>Premixed</i>)				
75/25				
Humalogmix®				
(75% protamin lispro, 25% lispro)	12-30			
70/30 Novomix®	menit	1-4 jam		
(70% protamine aspart 30% aspart)				
50/50 Premix				

H. Infeksi Pada Diabetes Melitus

Infeksi pada pasien diabetes sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kerentanan atau memperburuk infeksi. Kadar glukosa yang tidak terkontrol perlu segera diturunkan, antara lain dengan menggunakan insulin, dan setelah infeksi teratasi dapat diberikan kembali pengobatan seperti semula (Solestijo dkk, 2015).

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. (Solestijo dkk, 2015).

Infeksi yang sering terjadi pada DM:

- 1) Tuberkulosis pada Diabetes Melitus
- 2) Infeksi saluran kemih (ISK)
- 3) Infeksi saluran nafas
- 4) Infeksi Saluran Cerna
- 5) Infeksi jaringan lunak dan kulit
- 6) Infeksi rongga mulut
- 7) Infeksi telinga

8) Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

I. Antimikroba Fluoroquinolon

Quinolon adalah antimikroba yang banyak digunakan karena efikasi yang baik dan keamanan yang dapat diterima (Douros, *et al.*, 2015). Kuinolon pertama, asam nalidiksat, diisolasi sebagai produk sampingan dari sintesis klorokuin dan tersedia untuk pengobatan infeksi saluran kemih. Kuinolon lain, seperti ciprofloxacin dan moxifloxacin, memiliki potensi terapeutik yang penting. Kuinolon memiliki aktivitas antimikroba yang luas dan efektif setelah pemberian oral untuk pengobatan berbagai macam penyakit menular (Brunton *et al.*, 2014).

Mekanisme kerja antibiotik kuinolon adalah menghambat DNA girase dan topoisomerase IV dari bakteri. Untuk banyak bakteri gram positif (seperti *S. aureus*), topoisomerase IV adalah aktivitas utama yang dihambat oleh kuinolon. Sebaliknya, DNA girase adalah target utama kuinolon dalam banyak mikroba gram negatif (seperti *E. coli*). (Brunton *et al.*, 2014)

Fluoroquinolon merupakan antimikroba spektrum luas dan digunakan untuk itu mengobati infeksi genitorurinari, pernapasan, gastrointestinal, kulit, dan jaringan lunak. (Kuula *et al.*, 2019).

Sejak Kuinolon dikenal penggunaannya dalam praktik klinis, ada berbagai efek samping yang dikaitkan dengan penggunaannya dalam pengobatan. Kuinolon yang sebagian besar digunakan saat ini, yaitu,

ciprofloxacin, levofloxacin dan moxifloxacin. Sebagian besar efek samping menunjukkan tingkat kejadian yang rendah, memiliki keparahan ringan hingga sedang dan sembuh sendiri. Efek samping yang timbul biasanya disebabkan karena toksisitas langsung, dengan aritmia jantung, neurotoksisitas, cedera hati yang disebabkan oleh obat, *Drug induced liver injury* (DILI) atau fototoksitas. Efek samping yang timbul dapat juga tidak berhubungan langsung dengan penggunaan kuinolon, seperti dalam kasus infeksi *Clostridium difficile* (CDI) atau interaksi obat – obat. (Douros, *et al.*, 2015).

Efek samping dari Fluoroquinolon yang paling umum ringan dan reversibel, seperti diare, mual dan sakit kepala. Namun, fluoroquinolon juga terkait dengan efek samping yang lebih serius, termasuk infeksi *Clostridium difficile*, perpanjangan Interval QT, tendinitis dan ruptur tendon, disglukemia, toksisitas hati, fototoksitas, gagal ginjal akut dan efek samping serius yang melibatkan sistem saraf pusat, seperti kejang (Kuula *et al.*, 2019).

Fluoroquinolon adalah bakterisidal yang menghambat sintesis DNA pada bakteri. Fluoroquinolon yang telah ada sebelumnya (misalnya Siprofloksasin) memiliki aktivitas terhadap bakteri gram-negatif, termasuk spesies *Pseudomonas*. Obat yang lebih baru (misalnya Levofloxacin dan moxifloxacin) telah memiliki aktivitas terhadap bakteri gram positif (misalnya Spesies *Staphylococcus* dan *Streptococcus*), spesies

Mycobacterium dan beberapa anaerob lainnya, tetapi mengalami penurunan aktivitas terhadap spesies *Pseudomona* (Tiffany *et al.*, 2017).

Fluoroquinolon (FQ) adalah antibiotik yang sering diresepkan. Peningkatan penggunaan obat ini menimbulkan kekhawatiran mengenai resiko disglukemia yang jarang namun parah dan mungkin berakibat fatal. Fluoroquinolon memiliki tingkat resiko hiperglikemia dan hipoglikemia yang lebih tinggi dibandingkan dengan makrolida. Resiko hipoglikemia yang lebih tinggi tercatat pada pasien yang menerima secara bersamaan dengan obat antidiabetes. Hipoglikemia juga telah dilaporkan pada pasien dengan atau tanpa DM. Hipoglikemia dapat terjadi pada awal terapi Fluoroquinolon, namun sebagian besar terjadi setelah beberapa hari. Moxifloxacin memiliki risiko hipoglikemia tertinggi, diikuti oleh levofloxacin dan ciprofloxacin (Korayem, 2017). Sebuah studi retrospektif menyebutkan 101 pasien yang menerima levofloxacin, gatifloxacin, atau ceftriaxone memiliki konsentrasi glukosa darah abnormal dalam waktu 72 jam setelah pemberian antibiotika. (Mohr *et al.*, 2005)

Mekanisme pertama Fluoroquinolon dapat menyebabkan hipoglikemia dengan meningkatkan pelepasan insulin melalui blokade kanal K^+ sensitive ATP. Selain itu dapat meningkatkan sekresi insulin yang diinduksi glukosa. Karena itu, pengawasan glukosa darah yang ketat direkomendasikan ketika FQ digunakan, terutama jika digunakan bersama dengan obat antidiabetes (Korayem, 2017).

Mekanisme kedua hipoglikemia yang disebabkan oleh antimikroba ini adalah interaksi obat-obat. Kuinolon yaitu gatifloxacin telah terbukti meningkatkan aktivitas beberapa hipoglikemik oral, yaitu repaglinid, glyburid, pioglitazone, dan glimepirid. Kadar Glyburid juga dilaporkan meningkat ketika digunakan bersamaan dengan fluoroquinolon seperti levofloxacin, moxifloxacin, dan siprofloksasin (Ghandour *et al.*, 2014).

Mekanisme ketiga terjadinya hipoglikemia adalah interaksi antimikroba dengan isoenzim P450, yang bukan merupakan situs aksi untuk sejumlah besar antibiotik. CYP2C9 adalah jalur isoenzim utama yang bertanggung jawab untuk memetabolisme gliburid, glimepirid, dan glipizid. Obat antihiperglikemik lainnya yang dimetabolisme oleh sistem isoenzim CYP termasuk nateglinid (CYP2C9), repaglinid (CYP2C8), pioglitazone (CYP2C8 dan CYP3A4), dan rosiglitazone (CYP2C9 dan CYP2C8). Penggunaan secara bersamaan dengan obat yang bekerja melalui enzim yang sama dapat mengubah kadar serum obat antidiabetik. Hipotesis ini terutama berlaku untuk penggunaan bersamaan glyburid dan ciprofloksacin yang terbukti bekerja pada jalur yang sama (Ghandour *et al.*, 2014).

Etiologi dari hiperglikemia yang diinduksi oleh fluoroquinolon tidak jelas tetapi mungkin faktor yang berkontribusi termasuk riwayat diabetes, kegagalan penyesuaian dosis pada insufisiensi ginjal, penyakit akut, dan usia. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa hiperglikemia disebabkan meningkatnya akumulasi obat di pankreas pada individu dengan diabetes, pelepasan hormon yang berhubungan dengan histamin

terkait regulasi epinefrin, dan sekresi GLP-1 yang berkepanjangan yang menghambat sekresi dan produksi insulin (Ponte *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara penggunaan fluoroquinolon dan disglukemia berat (hipoglikemia atau hiperglikemia), yang dapat menyebabkan kerusakan otak ireversibel atau bahkan kematian (Chou *et al.*, 2013).

Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa penggunaan gatifloxacin dan levofloxacin memiliki risiko signifikan disglukemia. Beberapa laporan kasus menunjukkan bahwa levofloxacin terkait dengan risiko hipoglikemia yang sedikit lebih tinggi daripada antibiotik golongan lain. Namun, gatifloxacin memiliki risiko yang lebih besar daripada levofloxacin (Chou *et al.*, 2013).

Flouoroquinolon secara umum dan khususnya gatifloxacin dalam literatur telah dilaporkan dapat menyebabkan disglukemia. Hal ini diduga merupakan efek samping yang berkaitan dengan dosis. Resiko disglukemia yang muncul secara klinis bervariasi di antara antibiotik golongan fluoroquinolon (Ghandour *et al.*, 2014).

1. Ciprofloxacin

Ciprofloxacin adalah bakterisidal yang bekerja dengan menghambat DNA girase dan topoisomerase IV, enzim yang berperan penting dalam reproduksi DNA bakteri. Ciprofloxacin memiliki spektrum aktivitas yang lebih luas dan lebih kuat secara *in vitro* dari asam nalidixat (kuinolon non fluorinasi) meskipun resistensi terhadap banyak spesies atau strain yang

sebelumnya sensitif. Aktivitas dapat menurun dalam media yang asam, urin, tetapi tidak dalam serum. (Sweetman *et al.*, 2009)

Spektrum aktivitas. Ciprofloxacin aktif secara *in vitro* terhadap bakteri aerob Gram-negatif diantaranya *Enterobacteriaceae*, termasuk *Escherichia coli* dan *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, dan *Yersinia spp.* Ciprofloxacin juga menunjukkan aktivitas melawan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Neisseria gonorrhoeae*. Gram negatif lain yang sensitive yaitu *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), dan *N. meningitidis*. Beberapa bakteri aerob Gram-negatif lainnya seperti *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella spp.*, *Pasteurella multocida*, dan *Vibrio spp* juga sensitif terhadap ciprofloxacin. (Sweetman, 2009)

Ciprofloxacin juga aktif terhadap bakteri aerob Gram-positif seperti *stafilokokus*, strain *penisilin* yang memproduksi dan tidak memproduksi penisilinase, dan terhadap beberapa MRSA. *Streptococci*, khususnya *Streptococcus pneumoniae* dan *enterococci*, kurang rentan. Beberapa strain yang mengalami resistensi selama pengobatan dengan ciprofloxacin, terutama dari *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *C. jejuni*, *N. gonorrhoeae*, dan *Str. Pneumonia*. telah muncul sekalipun ada banyak pola perlawanan yang berbeda secara geografis. Resistensi terhadap

ciprofloxacin biasanya dimediasi secara kromosomal meskipun ada beberapa dimediasi plasma. (Sweetman, 2009)

Farmakokinetik. Ciprofloxacin diabsorpsi dengan cepat dan baik dari saluran pencernaan. Bioavailabilitas oral sekitar 70% hingga 80% dan konsentrasi serum puncak sekitar 2,4 µg / mL terjadi 1 hingga 2 jam setelah pemberian 500 mg dosis oral. Adanya makanan dapat menunda penyerapan tablet ciprofloxacin, tetapi secara substansial tidak seluruhnya mempengaruhi. Ikatan protein plasma berkisar antara 20% hingga 40%. Ciprofloxacin didistribusikan secara luas di dalam tubuh dan penetrasi ke dalam jaringan umumnya baik. Ciprofloxacin ditemukan dalam konsentrasi sekitar 10% dalam cairan serebrospinal dan dalam serum jika tidak terjadi peradangan otak. Ciprofloxacin dapat melintasi plasenta dan juga didistribusikan air susu ibu. Konsentrasi tinggi dicapai dalam empedu. (Sweetman, 2009).

Waktu paruh eliminasi ciprofloxacin sekitar 3 sampai 5 jam. Waktu paruh dapat lebih panjang pada gangguan ginjal (nilai 8 jam telah dilaporkan pada penyakit ginjal tahap akhir) dan pada usia lanjut. Penyesuaian dosis biasanya diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal dan usia lanjut kecuali pada gangguan ginjal berat. Perpanjangan waktu paruh dapat terjadi pada pasien dengan sirosis hati. (Sweetman, 2009)

Ciprofloxacin diekskresi terutama melalui urine, sekitar sepertiga melalui metabolisme hati, ekskresi empedu, dan mungkin sekresi

transluminal melintasi mukosa usus. Ada 4 aktif metabolit yang telah diidentifikasi. Oxociprofloxacin adalah metabolit utama urine dan sulfociprofloxacin metabolit utama feses. Sekitar 40 hingga 50% dari dosis oral diekskresikan dalam urin dan sekitar 15% sebagai metabolit. Sekitar 70% dari dosis parenteral dapat bagai obat utuh dan 10% sebagai metabolit dalam waktu 24 jam. Sekitar 20 hingga 35% dari dosis oral dan 15% dari dosis intravena dieskresi lewat feses selama 5 hari. Hanya sejumlah kecil ciprofloxacin dihilangkan oleh hemodialisis atau dialisis peritoneum. (Sweetman, 2009).

Dosis dan penggunaan. Ciprofloxacin adalah fluoroquinolone yang berfluorinasi, memiliki spektrum aktivitas yang lebih luas dari asam nalidixat dan lebih baik penggunaannya dalam infeksi sistemik. Ciprofloxacin telah digunakan dalam terapi infeksi termasuk antraks, infeksi saluran empedu, infeksi gigitan dan sengatan serangga, infeksi tulang dan sendi, eksaserbasi cystic fibrosis, infeksi telinga, hidung, dan tenggorokan (termasuk otitis eksterna, otitis media, dan sinusitis), endocarditis, gastro-enteritis (diare dan *campylobacter enteritis*, kolera, *salmonella enteritis*, *shigellosis*, dan *yersinia enteritis*), gonore, granuloma inguinale, infeksi pada pasien dengan gangguan sitem imun (neutropenia), penyakit legiuner, penyakit radang panggul, peritonitis, wabah, infeksi saluran pernapasan bawah (termasuk pseudomonal infeksi pada *cystic fibrosis*, tetapi tidak termasuk infeksi karena *Streptococcus pneumoniae* seperti pneumonia pneumokokus), infeksi riketsia (termasuk

demam dan tipus), septikemia, infeksi kulit (termasuk infeksi jaringan lunak), demam tifoid dan paratifoid, dan infeksi saluran kemih termasuk prostatitis bakteri kronis. Ciprofloxacin juga digunakan untuk profilaksis infeksi pada pembedahan dan dalam pengobatan mikobakteri nontuberkulosis dan TBC. Selain itu digunakan secara topikal dalam pengobatan infeksi mata dan telinga (Sweetman, 2009).

Dosis oral ciprofloxacin dewasa biasanya berkisar dari 250 mg hingga 750 mg dua kali sehari tergantung pada tingkat keparahannya dan sifat infeksi. Dosis intravena dewasa biasanya adalah 200 mg hingga 400 mg dua kali sehari, diberikan lebih dari 30 hingga 60 menit sebagai larutan yang mengandung setara dengan 1 hingga 2 mg / mL. (Sweetman, 2009)

Efek samping. Ciprofloxacin umumnya ditoleransi dengan baik. Kisaran efek samping ciprofloxacin meliputi saluran pencernaan, saluran saraf pusat (SSP), atau kulit. Gangguan gastrointestinal termasuk mual, muntah, diare, sakit perut, gangguan pencernaan, membrankolitis, pankreatitis, dan disfagia. Efek samping pada SSP termasuk sakit kepala, pusing, kebingungan, susah tidur, dan gelisah, tremor, kantuk, mimpi buruk, gangguan visual dan sensorik lainnya, halusinasi, psikotik reaksi, depresi, kejang, dan hipertensi intrakranial. Parestesia dan neuropati perifer juga telah dilaporkan. (Sweetman, 2009).

Interaksi. Fluoroquinolon, termasuk ciprofloksasin, diketahui untuk menghambat isoenzim sitokrom P450 dan dapat meningkatkan konsentrasi beberapa obat dalam plasma yang dimetabolisme oleh

isoenzim ini, seperti sebagai teofilin dan tizanidin. Penggunaan ciprofloksasin dengan tizanidine adalah kontra-indikasi. Teofilin dapat digunakan dengan pengurangan dosis dan pemantauan konsentrasi. Ciprofloxacin dapat meningkatkan efek antikoagulan oral seperti warfarin dan antidiabetik oral glibenclamide. Hipoglikemia berat yang dapat berakibat fatal terjadi pada pasien yang juga mengkonsumsi glibenklamid. Ciprofloxacin dapat menghambat sekresi tubular metotreksat sehingga berpotensi meningkatkan toksisitas. Penggunaan dengan probenesid dapat menurunkan ekskresi ciprofloxacin dan dapat meningkatkan konsentrasi plasma. Kation seperti aluminium, kalsium, magnesium, atau besi mengurangi penyerapan ciprofloxacin secara oral atau obat terkait ketika diberikan bersama. Perubahan dalam farmakokinetik fluoroquinolones telah dilaporkan ketika diberikan dengan antagonis histamin H₂, mungkin karena perubahan pH lambung, tetapi tidak signifikan secara klinik. Peningkatan kreatinin serum sementara dapat terjadi ketika ciprofloxacin diberikan bersama siklosporin sehingga dianjurkan pemantauan konsentrasi kreatinin serum. Konsentrasi fenitoin serum yang berubah-ubah telah dilaporkan pada pasien yang juga menerima ciprofloxacin. Beberapa fluoroquinolone berpotensi memperpanjang Interval QT dan harus dihindari pada pasien yang menerima obat antiaritmia kelas I a (seperti kuinidin dan prokainamid) atau antiaritmia kelas III (seperti amiodarone dan sotalol). Selain itu penggunaan dengan obat yang diketahui memiliki efek ini (seperti

antihistamin astemizole dan terfenadin, cisaprid, erythromisin, pentamidin, fenotiazin, dan antidepresan trisiklik) harus dipantau. (Sweetman,2009).

1. Levofloxacin

Mekanisme aksi antibakteri dari levofloxacin yaitu dengan menghambat DNA girase dan topoisomerase IV, enzim yang berperan penting dalam reproduksi DNA bakteri. Levofloxacin memiliki spektrum aktivitas yang luas termasuk bakteri Gram-positif. (Sweetman, 2009).

Farmakokinetik. Levofloxacin diabsorpsi dengan cepat dan hampir lengkap setelah dosis oral dengan konsentrasi plasma puncak terjadi dalam 1 hingga 2 jam. Levofloxacin didistribusikan secara luas ke dalam jaringan tubuh termasuk mukosa bronchial dan paru-paru, tetapi penetrasi ke dalam CSF relatif buruk. Ikatan dengan protein plasma Levofloxacin sekitar 30-40%. Hanya sedikit yang dimetabolisme, menjadi metabolit tidak aktif. Waktu paruh eliminasi levofloxacin adalah 6 -8 jam, meskipun ini dapat diperpanjang pada pasien dengan gangguan ginjal. sebagian besar levofloxacin diekskresikan tidak berubah dalam urin dan kurang dari 5% sebagai metabolit. Levofloxacin tidak dihilangkan dengan hemodialisis atau dialisis peritoneum. (Sweetman, 2009)

Dosis dan penggunaan. Levofloxacin diberikan secara oral atau dengan infus intravena sebagai larutan 5 mg / mL selama 30 hingga 90 menit, untuk mengobati infeksi yang rentan termasuk TBC. Levofloxacin diberikan sebagai hemihidrat. Levofloxacin hemihydrate 256 mg setara dengan 250 mg levofloxacin. Kisaran dosis biasa dari 250 hingga 500 mg

sekali atau dua kali sehari selama 7 hingga 14 hari tergantung pada tingkat keparahan dan sifat infeksi. Dosis 250 mg sekali sehari selama 3 hari dapat diberikan untuk infeksi saluran kemih tanpa komplikasi. Dosis 500 mg sekali sehari selama 28 hari harus diberikan untuk prostatitis bakteri kronis. Di Amerika Serikat (AS), dosis 750 mg sekali sehari selama 7 hingga 14 digunakan untuk infeksi kulit dan pneumonia nosokomial. Dosis 750 mg sekali sehari selama 5 hari dapat diberikan untuk pneumonia nosokomial, sinusitis bakterial akut, infeksi saluran kemih dengan komplikasi, dan pielonefritis akut. Terapi selama 60 hari dengan dosis 500 mg sekali setiap hari juga dilisensikan di AS untuk profilaksis pasca pajanan dengan anthrax. Dosis harus dikurangi pada pasien dengan gangguan ginjal. Levofloxacin juga digunakan secara topikal sebagai hemihidrat dalam tetes mata. Suatu larutan yang mengandung setara dengan 0,5% levofloxacin digunakan untuk pengobatan konjungtivitis bakterial dan 1,5% untuk ulkus kornea disebabkan oleh strain bakteri yang rentan. (Sweetman, 2009)

Efek Samping dan pencegahannya. Hiperglikemia simptomatik dan atau hipoglikemia telah dilaporkan, biasanya pada penderita diabetes yang juga mendapatkan obat hipoglikemik atau insulin. Pasien seperti itu seharusnya kadar glukosa darahnya dimonitor secara ketat dan jika ditemukan tanda atau gejala terjadinya gangguan glukosa, levofloxacin harus dihentikan. (Sweetman, 2009)

Meskipun jarang, hipoglikemia yang diinduksi levofloxacin dapat berbahaya. Keterlambatan dalam mengenali etiologi hipoglikemia menyebabkan akibat serius dalam berbagai kasus, termasuk *myeloneuritis* dan *quadriplegia* pada satu pasien dan cedera otak anoksik permanen pada yang lain. Hipoglikemia biasanya terjadi dalam 72 jam setelah inisiasi Fluoroquinolon (atau bahkan lebih cepat), dan bisa berkembang menjadi parah dan berakibat penghentian levofloxacin. (Lertxundi *et al.*, 2012)

Interaksi. Ciprofloxacin menghambat aktivitas enzim CYP1A2 dan CYP3A4. Penggunaan levofloxacin dengan obat-obatan yang mempengaruhi kadar glukosa darah dapat meningkatkan risiko gangguan glukosa darah. Levofloxacin tidak berinteraksi secara signifikan dengan teofilin atau siklosporin. Penggunaan fenbufen dengan fluoroquinolone dapat meningkatkan kejadian efek samping terhadap sistem saraf pusat. Penyerapan fluoroquinolon lainnya berkurang oleh antasida yang mengandung aluminium atau magnesium dan juga oleh kalsium, besi, dan zink. (Aberg *et al.*, 2016)

J. Diabetes yang diinduksi obat (*Drug Induced Diabetes*)

Hiperglikemia, hipoglikemia dan kadar glukosa darah yang bervariasi terkait dengan akibat negatif, termasuk peningkatan kematian pada individu dengan atau tanpa diabetes melitus. (Lanspa *et al.*, 2014)

Beberapa obat-obatan mempengaruhi hemostasis glikemik yang dapat mengakibatkan baik hiperglikemia atau hipoglikemia. Asupan kalori yang tidak konsisten, stres, infeksi, kegagalan organ, usia lanjut, pasien

dengan pengobatan intensif, terapi glikemik yang tidak memadai dan polifarmasi juga mempengaruhi perubahan kadar glukosa. Karena itu, mengendalikan darah glukosa pada pasien rawat inap atau sakit akut merupakan tantangan. Beberapa hormon yang terlibat dalam hemostasis glukosa, seperti insulin, glukagon, katekolamin, hormon pertumbuhan, dan kortisol, dapat dipengaruhi oleh beberapa obat. (Korayem *et al.*, 2017)

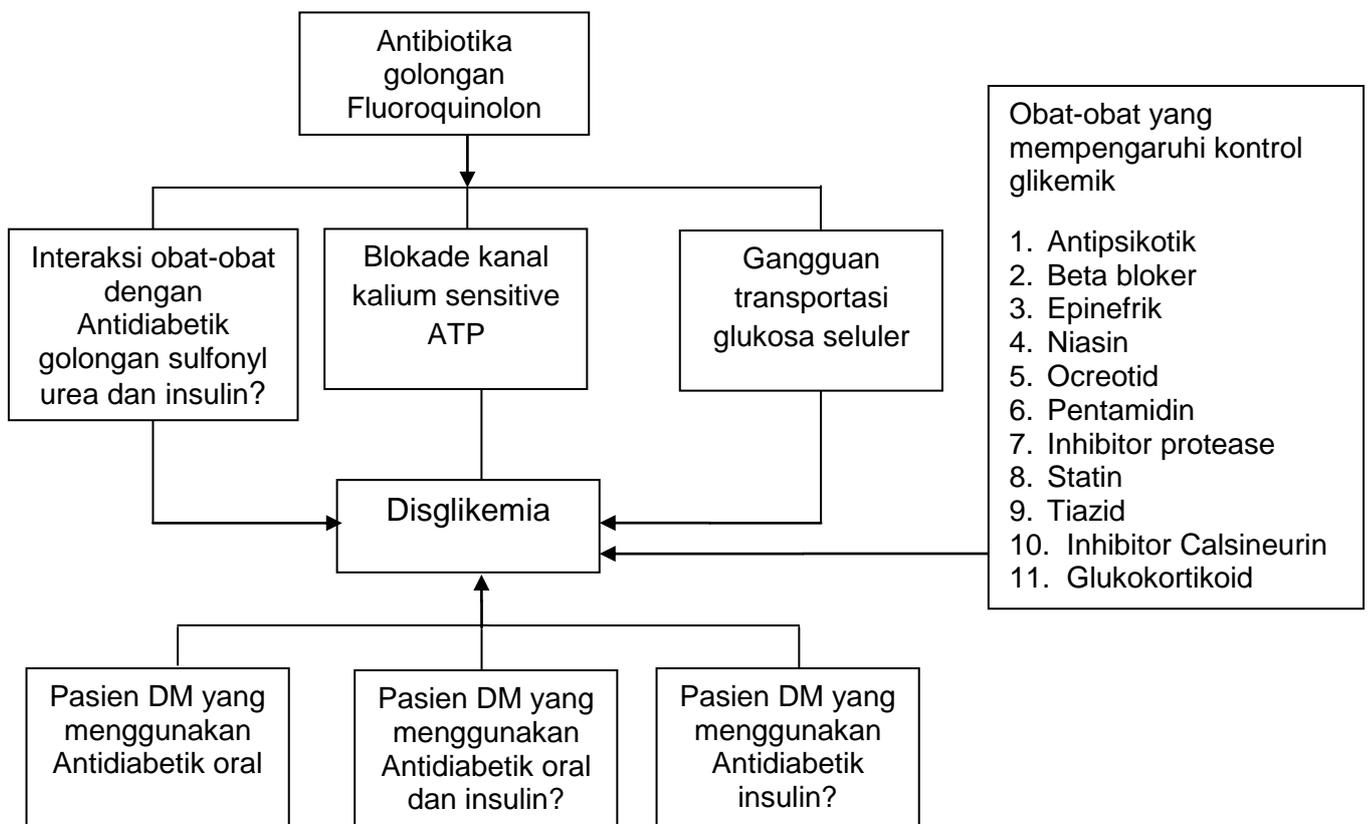
Diabetes adalah salah satunya contoh di mana berbagai obat dapat memperburuk kontrol glikemik dan bahkan berkontribusi pada terjadinya hipoglikemik. Beberapa obat yang biasa digunakan juga dapat menyebabkan seseorang menderita hiperglikemia dan bahkan diabetes. Beberapa contoh obat yang telah dikaitkan dengan hiperglikemia atau diabetes yang diinduksi obat adalah kortikosteroid, antipsikotik generasi kedua, diazoksida, statin, kontrasepsi oral, dan niasin. Mekanisme terjadinya hiperglikemia yang diinduksi obat meliputi resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, penurunan ambilan glukosa, pankreatitis, peningkatan berat badan, dan peningkatan glukoneogenesis hepatic. (Ponte *et al.*, 2017)

Beberapa obat juga berhubungan dengan peningkatan risiko hipoglikemia antara lain trimethoprim-sulfamethoxazole, β Blocker, kuinolon, pentamidin, kuinin, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI), *angiotension blocker reseptor* (ARB) dan faktor pertumbuhan seperti insulin. Obat anti-diabetes berisiko lebih tinggi mengakibatkan hipoglikemia ketika digunakan sebagai monoterapindibandingkan dengan

golongan lain. Pasien dengan disfungsi ginjal, penyakit hati, malnutrisi, atau usia lanjut berisiko lebih tinggi hipoglikemia yang diinduksi oleh obat.

(Korayem et al., 2017)

K. Kerangka Teori



L. Kerangka Konsep

