

002587

# BERKALA ILMU KEDOKTERAN (Journal of the Medical Sciences)

ISSN 0126 — 1312 CODEN: BIKEDW

Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

---

Jilid XXI

Mar 1989

Nomor 1

---

## Diabetes Mellitus dan Sulfonilurea

Oleh: Ahmad H. Asdic

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat DR Sardjito  
Yogyakarta

---

### ABSTRACT

A. H. Asdic — *Diabetes mellitus and sulfonilurea*

Diabetes mellitus characterized by increased blood glucose level (hyperglycemia) is currently recognized to be a heterogenous disorder. Although there has been general acceptance of the classification adopted by WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus in 1980, the WHO Study Group revised the classification in 1985. The most important change from the previous classification is the appearance of malnutrition-related diabetes mellitus as a major subclass, ranking with IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) or type I diabetes mellitus and NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) or type II diabetes mellitus.

Sulfonilurea orally administered hypoglycemic agents have been used in the treatment of NIDDM for more than 30 years. Despite this fact, the mechanism responsible for hypoglycemic action of sulfonilurea agents remains controversial. Sulfonilureas are now generally thought to act by improving both the ability of pancreatic islets to secrete insulin and the response of tissues to insulin. There are two kinds of sulfonilureas, so-called first-generation sulfonilureas (tolbutamide and chlorpropamide) and second-generation sulfonilureas (glybenclamide, glyclazide, glypizide, and glyquidone), now available in Indonesia. The indications, contraindications, and guidelines for the use of these agents, as well as their mechanisms of action and the differences among them, are reviewed in this article.

*Key Words:* classification of diabetes mellitus — sulfonilureas — hyperglycemia — malnutrition — insulin

---

### PENGANTAR

Diabetes mellitus (DM) yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dalam dekade terakhir ini diyakini sebagai sindroma klinik yang heterogen (Fajans *et al.*, 1978). Sudah lama pula diketahui bahwa hiperglikemia

yang terjadi, baik secara langsung atau melalui glikosilasi protein, mengambil peran penting dalam timbulnya komplikasi diabetes, akut atau kronik seperti neuropati, retinopati, nefropati, dan arteriosklerosis prematur (Asdic, 1987a & 1987b). Pengendalian kadar glukosa dalam batas-batas mendekati normal dilaporkan dapat menghambat timbulnya komplikasi tersebut (Siperstein, 1983). Penatalaksanaan yang dianut sebagai kuartet terapi sampai sekarang adalah pengaturan diet, latihan jasmani (*exercise* atau *training*), obat anti-diabetik, dan penyuluhan penderita. Obat anti-diabetik dapat berupa suntikan insulin atau obat oral. Obat anti-diabetik oral sampai sekarang ini dikenal dua macam, yaitu biguanida dan sulfonilurea. Golongan biguanida sudah beberapa tahun ini dilarang pemakaiannya oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Dalam makalah ini disajikan tinjauan tentang klasifikasi baru WHO (1985) dan terapi diabetes mellitus, khususnya dengan obat sulfonilurea yang beredar di Indonesia sampai tahun 1986.

## KLASIFIKASI DIABETES MELLITUS

Organisasi Kesehatan Sedunia (WHO, 1985) melontarkan klasifikasi baru untuk diabetes mellitus (TABEL 1) yang sedikit berbeda dengan laporan sebelumnya (WHO, 1980). Dalam klasifikasi yang baru, golongan penderita diabetes mellitus yang sering terjadi pada usia dewasa muda, relatif resisten terhadap insulin, ada kaitannya dengan malnutrisi, dan banyak terdapat di daerah tropik, dikategorikan sebagai suatu tipe tersendiri.

### DAFTAR — 1. Klasifikasi diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa (WHO, 1985).

#### A. Kelas klinik

1. Diabetes mellitus (DM)
  - IDDM (*Insulin-dependent diabetes mellitus*)
  - NIDDM (*Non-insulin-dependent diabetes mellitus*)
    - a. Non-obeis
    - b. Obeis
  - MRDM (*Malnutrition related diabetes mellitus*)
    - a. FCPD (*Fibrocalculous pancreatic diabetes*)
    - b. PDPD (*Protein-deficient pancreatic diabetes*)

DM tipe lain yang berkaitan dengan sindroma tertentu:

- a. penyakit pankreas,
- b. penyakit hormonal,
- c. kondisi akibat obat atau bahan kimia,
- d. kelainan insulin atau reseptornya.
- e. lain-lain

2. Gangguan Toleransi Glukosa (GTG)
  - a. Non-Obeis
  - b. Obeis
  - c. Berkaitan dengan sindroma tertentu
3. *Gestational diabetes mellitus* (GDM)

#### B. Kelas risiko statistik (mereka dengan toleransi glukosa normal, tetapi mempunyai risiko untuk menderita diabetes mellitus)

1. Toleransi glukosa pernah abnormal
2. Toleransi glukosa potensial abnormal

### IDDM (*Insulin-dependent diabetes mellitus*)

IDDM disebut pula sebagai DM tipe I (WHO, 1985). Dulu dikenal sebagai *juvenile-onset diabetes* yang untuk mempertahankan hidupnya harus mendapat suntikan insulin. Tipe ini meliputi 10–15% penderita (NDDG, 1979), dan umumnya terdapat pada usia muda, kurus, dan terdapat destruksi menyeluruh sel beta pankreas penghasil insulin yang diduga akibat reaksi autoimun (Cahill & Devitt, 1981). Etiopatogenesis DM tipe I ini telah penulis bahas dalam Simposium Diabetes di Universitas Negeri Sebelas Maret Sala baru-baru ini (Asdie, 1986).

Terapi yang optimal umumnya dapat dicapai dengan pengaturan diet dan pemberian insulin dengan alat pompa insulin atau beberapa kali suntikan. Diet bagi penderita IDDM sekarang ini hampir sama saja dengan diet orang normal (tanpa diabetes), selain dari pembatasan gula murni dan lemak jenuh (Arky *et al.*, 1982). Insulin umumnya diberikan satu kali injeksi insulin-aksi-sedang/*intermediate-acting* atau dengan insulin-aksi-panjang/*long-acting* dan beberapa kali suntikan insulin-aksi-pendek/*short-acting* sebelum makan (Rizza *et al.*, 1980).

Pada kasus yang *brittle* pemberian sulfonilurea di samping diet dan insulin mungkin dapat menolong menyetabilkan pengendalian IDDM (Kemmer & Berger, 1984; Koivisto & Felig, 1978). Olah raga teratur juga banyak bermanfaat bagi penderita IDDM (Asdie, 1981; Ruderman *et al.*, 1984), asal dilakukan penyesuaian dosis insulin yang dipakai dan lokasi suntikan (Kemmer & Berger, 1984; Koivisto & Felig, 1978;).

### NIDDM (*Non-insulin-dependent diabetes mellitus*)

Dikenal pula sebagai *adult-onset diabetes* atau DM tipe II (WHO, 1985). Pada umumnya penderita obeis dan sel beta pankreasnya masih berfungsi (Fajans *et al.*, 1978). Tipe ini meliputi 75–85% penderita DM (NDDG, 1979). Dalam tahun-tahun terakhir ini para ahli berkesimpulan bahwa patogenesis NIDDM meliputi:

1. resistensi insulin di jaringan perifer,
2. peningkatan produksi glukosa hepatic basal,
3. gangguan sekresi insulin (Olefsky, 1985).

Walau etiologi NIDDM ini pada sebagian penderita mungkin heterogen, hiperglikemia yang terjadi adalah akibat kombinasi ketiga mekanisme tersebut di atas. Faktor mana yang timbul lebih dulu atau yang mana yang lebih penting, masih kontroversial (Weir, 1982). Walaupun begitu, terapi yang rasional dapat ditujukan pada kelainan-kelainan resistensi perifer dan memperbaiki sekresi insulin, karena pada sebagian besar penderita terdapat kelainan ini (Rizza *et al.*, 1981).

*Resistensi insulin di jaringan perifer.* Suatu gangguan efek biologik insulin disebut *resistensi insulin* (Bailey *et al.*, 1984). Mekanisme resistensi insulin dapat disebabkan oleh:

- a. produksi sel beta abnormal,
- b. adanya antagonis insulin dalam sirkulasi darah,
- c. defek aksi insulin (Olefsky *et al.*, 1985).

Obesitas sering terdapat pada NIDDM (NDDG, 1979). Pada obesitas terdapat resistensi insulin, walau pada penderita terdapat hiperinsulinemia (Davidson, 1985; Olefsky, 1981). Di antara orang obeis ada defek reseptor dan post-reseptor (Bailey *et al.*, 1984). Hiperinsulinemia diduga menyebabkan penurunan jumlah reseptor insulin yang disebut *down-regulation* (Olefsky, 1981; Prince & Olefsky, 1980) dan pada sebagian lain akan diikuti dengan penurunan post-reseptor. Defek post-reseptor ini hanya terjadi di jaringan lemak (Kolterman *et al.*, 1984). Hiperglukemia yang terjadi juga akan menimbulkan resistensi insulin (Reaven *et al.*, 1976) dan makin tinggi kadar glukosa darah, makin berat resistensi insulin yang terjadi (Olefsky, 1985). Kadar glukosa darah di atas 180 mg/dl akan diikuti oleh defek post-reseptor (Kolterman *et al.*, 1984).

*Peningkatan produksi glukosa hepatik basal.* Peningkatan produksi glukosa hepatik yang merupakan gambaran khas pada NIDDM (Garvey *et al.*, 1985) berkorelasi baik dengan hiperglukemia puasa. Peningkatan ini diduga diprakarsai oleh hiperglukagonemia (Unger & Orcil, 1981) melalui peningkatan glukoneogenesis (Baron *et al.*, 1984).

*Gangguan sekresi insulin.* Stimulasi sel beta pankreas oleh glukosa menghilang atau menurun pada keadaan hiperglukemia (Pfeifer *et al.*, 1981). Makin berat keadaan diabetesnya, makin nyata pula gangguan sekresi insulin (Ward *et al.*, 1984).

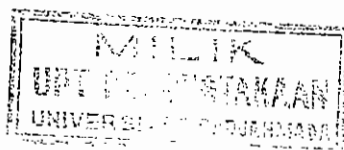
Dari uraian di atas dapat kiranya dimengerti bahwa pendekatan terapi untuk NIDDM adalah menurunkan berat badan penderita (Henry, 1985), dengan diet dan olah raga (Borgadus *et al.*, 1984) dan kalau perlu dapat ditambahkan obat hipoglikemik, oral maupun suntikan insulin. Pengendalian terapi agar kadar glukosa darah tetap dalam batas normal amatlah penting, karena bila timbul hiperglukemia maka akan segera diikuti oleh gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin, yang oleh Unger & Grundy (1985) disebut mekanisma glukotoksitas.

Diet untuk NIDDM di Indonesia telah dilakukan modifikasi, sehingga sesuai dengan diet kebanyakan orang Indonesia, yaitu tinggi karbohidrat (68–75%), protein 12–15% dan sisa kalori berasal dari lemak dengan kandungan lemak jenuh dan lemak tak jenuh hampir sama banyak (Askandar-Tjokroprawiro, 1980; Utoyo-Sukatton *et al.*, 1983).

Pengaturan makan dilakukan dengan 3 makanan pokok dan 3 makanan selingan, dengan persentase kalori: 20, 10, 25, 10, 25, dan 10.

### **MRDM (*Malnutrition related diabetes mellitus*)**

Dahulu golongan ini dikenal dengan nama *insulin resistance in youth diabetes* atau diabetes tipe J (Wiyono, 1986). Zuidema (1975) menamakannya sirosis pankreatik yang didapatnya di Yogyakarta antara tahun 1954–1958. Ada pula yang menyebutnya *tropical pancreatic diabetes* (Mohan *et al.*, 1985). Golongan ini dibedakan dalam 2 bentuk (WHO, 1985), yaitu *fibrocalculous pancreatic diabetes* (FCPD) dan *protein-deficient pancreatic diabetes* (PDPD) yang menunjukkan karakteristik klinik tersendiri (DAFTAR 2). Pada keduanya terdapat residu produksi insulin (Mohan *et al.*, 1985), defisiensi glukagon (WHO, 1985) dan umumnya penderita sangat kurus (Wiyono & Asdie, 1984). Sebagian kasus menunjukkan karakter seperti DM tipe I (Mohan *et al.*, 1985).



DAFTAR 2. — Karakteristika fibrocalculus pancreatic diabetes dan protein-deficient pancreatic diabetes (Wiyono, 1986)

	FCPD	PDPD
Timbulnya diabetes	15—35 tahun	15—25 tahun
Nyeri perut rekuren	sering	jarang
Ratio pria : wanita	3 : 1	tidak tentu
Badan kurus	selalu	selalu
Stigmata malnutrisi	sering	sering
Resistensi insulin	ada	ada
Ketosis-resisten	ada	ada
Gangguan exokrin pankreas	berat	ringan
Klasifikasi pankreas	ada	tidak
Etiopatogenesis	Singkong & defisiensi protein	defisiensi protein

Untuk penanganan golongan MRDM pada prinsipnya sama saja dengan DM tipe yang lain — diet, olah raga, obat hipoglikemik, dan edukasi. Pengaturan diet, pada pengalaman kami di Yogyakarta, terbentur pada keadaan sosio-ekonomik penderita. Pada penelitian kami, penurunan fungsi exokrin pankreas yang ada FCPD didapat lebih berat dari PDPD, karena kekurangan fasilitas dan biaya, belum dapat ditentukan apakah juga diikuti penurunan produksi insulin yang keparahannya sejalan dengan penurunan fungsi exokrin tersebut (Wiyono *et al.*, 1984). Mengingat bahwa pada penderita MRDM masih terdapat residu produksi insulin pemberian tambahan terapi sulfonilurea disamping pemberian insulin mungkin menurunkan resistensi insulin yang ada.

### Diabetes mellitus tipe lain

Disebut pula DM sekunder (NDDG, 1979). Gambaran serta jalan kliniknya tergantung pada penyakit yang mendasarinya (Unger & Foster, 1985) dan sangat jarang dijumpai.

### GTG (*Gangguan toleransi glukosa*)

GTG berkaitan dengan obesitas, pemakaian obat-obatan tertentu, terlalu lama istirahat (fisik tidak aktif), dan usia lanjut (NDDG, 1979, WHO, 1985). Kadowaki *et al.*, (1984) melaporkan risiko untuk menjadi diabetes meningkat bila responsi sekresi insulin 30 menit setelah beban glukosa pada penderita di dapat rendah. Percobaan terapi dengan sulfonilurea belum meyakinkan dapat mencegah perjalanan GTG menjadi DM yang manifest (Unger & Foster, 1985), sedang peneliti lain melaporkan hasil yang memuaskan (Sartor *et al.*, 1980).

### GDM (*Gestational diabetes mellitus*)

GDM adalah gangguan toleransi glukosa yang terdapat pada masa hamil. Setelah terminasi kehamilan, toleransi glukosa menjadi normal kembali atau menjadi golongan gangguan toleransi glukosa dan diabetes mellitus (Gabbe, 1986). Risiko untuk menjadi DM manifes meningkat dengan bertambahnya usia (Hornnes, 1985; Gabbe, 1986). GDM memerlukan cara terapi tersendiri dan sering diperlukan tambahan insulin untuk menormalkan kadar glukosa darahnya (Persson *et al.*, 1985). Walau beberapa laporan menunjukkan hasil yang

tidak merugikan selama hamil (Kalkhoff, 1985), bahkan merupakan kenyataan kontraindikasi (Unger & Foster, 1985).

## SULFONILUREA

*Sejarah.* Pada awal tahun 1940-an Dr. Auguste Loubatieres dan kawan-kawannya di Perancis secara kebetulan mendapat efek hipoglikemik senyawa sulfonilurea ketika menyelidiki efek antibiotik senyawa tersebut (Olson, 1981). Baru pada pertengahan tahun 1955, Fushs dan Franke di Jerman menemukan senyawa carbutamida, yang merupakan sulfonilurea pertama yang mempunyai efek hipoglikemik pada binatang percobaan yang masih mempunyai pankreas (Steinke & Thorn, 1974). Pada penelitian *in vitro*, sulfonilurea dapat memacu pengeluaran insulin dari pankreas (Skillman & Feldam, 1981). Penyelidikan selanjutnya menunjukkan bahwa sulfonilurea tidak efektif untuk terapi IDDM (Grundberger *et al.*, 1982), tetapi dapat menurunkan kadar glukosa darah dan peningkatan sekresi insulin pada orang normal dan penderita NIDDM (Kolterman 1985; Skillman & Feldam, 1981), sehingga menimbulkan keyakinan bahwa senyawa sulfonilurea mempunyai efek utama menaikkan sekresi insulin.

*Sulfonilurea generasi pertama.* Pada pertengahan tahun 1960-an, lahirlah sulfonilurea generasi-pertama, yang terdiri dari 4 senyawa — tolbutamida, asetohexamida, tolazamida, dan klorpropamida — yang mempunyai beberapa perbedaan dalam potensi, lama efek, metabolisme, dan efek farmakologik extrapankreatik senyawa tersebut, yang kemudian banyak dipakai dalam klinik. Di Indonesia sulfonilurea generasi pertama yang ada di pasaran adalah (IIMS, 1986) klorpropamida (Diabinese, Diabex, Melligon) dan tolbutamida (Rastinon) (Lihat TABEL 1).

TABEL 1. — Preparat sulfonilurea yang beredar di Indonesia — 1986

Nama Obat (Nama Dagang)	Dosis Awal (mg)	Dosis Sehari (mg)	Cara Pemberian	Lama Efek (Jam)	Metabolisma/ Ekresi	Biaya Rata-rata Sebulan
Tolbutamida (Rastinon, Artosin)	500	500-3000	2-3 X	6-8	hati	Rp. 11.000,00
Klorpropamida (Dianinese, Diabex, Melligon)	100	100-500	1 X	24-72	hati/ginjal	Rp. 7.000,00
Glibenklamida (Euglucon, Daonil)	1,25	1,25-15	1-2 X	16-24	hati/ginjal	Rp. 11.000,00
Gliklazida (Diamicron)	80	80-320	2-3 X	8-10	hati/ginjal	Rp. 22.500,00
Glipizida (Minidiab)	2,5	2,5-320	1-2 X	12-18	hati/ginjal	Rp. 22.500,00
Glikuidona (Glurenorm)	15	15-120	2-3 X	8	hati	Rp. 11.000,00

Sumber: Askandar-Tjokropawiro, 1980; Unger & Foster, 1985; IIMS, 1986. Biaya rata-rata dihitung atas dasar dosis terendah dan dosis tertinggi tiap-tiap obat.

Pemakaian sulfonilurea dalam klinik pernah menurun akibat laporan *University Group Diabetes Program* (UGDP, 1970) yang menyebutkan bahwa pemakaian preparat tolbutamida jangka panjang menaikkan risiko mortalitas kar-

dirovaskuler pada penderita diabetes. Laporan tersebut mendapat kritik yang cukup tajam (Olson, 1981). Laporan penelitian Kilo *et al.* (1980) menunjukkan hasil kebalikan, sehingga pemakaian sulfonilurea menjadi hidup kembali. Bagaimanapun juga, para dokter hendaknya tetap memperhatikan bahwa pemakaian sulfonilurea mungkin menaikkan risiko mortalitas kardiovaskuler pada penderita yang diobatinya.

*Mekanisma kerja.* Pada prinsipnya, sulfonilurea baru diberikan kalau terapi diet tidak menunjukkan hasil yang diinginkan. Pada kenyataannya, obesitas jarang bisa dikoreksi, dan terapi diet sering tidak ditaati, sehingga sulfonilurea seringkali diberikan secara tidak tepat sebagai terapi awal bukan sebagai terapi tambahan setelah pemberian diet.

Walaupun telah lebih dari 30 tahun senyawa sulfonilurea dipakai dalam klinik, mekanisma kerja yang sesungguhnya belum diketahui dengan pasti (Kolterman, 1985). Telah disebutkan di atas bahwa pemberian sulfonilurea dapat meningkatkan sekresi insulin pankreas (Kolterman *et al.*, 1984; Skillman & Feldman, 1981). Diduga pemberian sulfonilurea dapat menurunkan nilai ambang pacu glukosa pankreas, sehingga hiperglikemia yang ada dapat memacu sekresi insulin lebih banyak dari biasanya (Pfeifer *et al.*, 1981). Dilaporkan pula bahwa pemberian sulfonilurea dapat meningkatkan sekresi somatostatin (Ipp *et al.*, 1977) yang dapat meningkatkan efektivitas insulin dengan menghambat sekresi glukagon dan resorpsi makanan di usus. Pada pemakaian jangka panjang kadar insulin plasma dapat menurun (Kolterman 1985) atau sama dengan kadar insulin plasma dapat menurun (Kolterman, 1985) atau sama dengan kadar insulin sebelum pengobatan (Standl, 1985). Dari kejadian tersebut dapat disimpulkan bahwa sulfonilurea, selain mempunyai efek stimulasi sel beta pankreas, mempunyai pula efek extrapancreatik. Efek extrapancreatik senyawa ini diduga menurunkan resistensi insulin di jaringan perifer (Greenfield *et al.*, 1982; Kolterman *et al.*, 1983; Ratzman, 1985; Simonson *et al.*, 1984) dengan memperbaiki efek insulin dalam menurunkan produksi glukosa hepatik (Mandarino & Gerich, 1984) dan dalam efek membran, yaitu meningkatkan ambilan glukosa (*glucose uptake*) dan pembakaran glukosa oleh jaringan perifer (Gerich, 1984). Para peneliti menduga bahwa penurunan resistensi insulin di jaringan perifer ini melalui peningkatan ikatan insulin dengan reseptornya (Olefsky & Reaven, 1976), pada fibroblast (Prince & Olefsky, 1980), dan pada hepatosit (Salhanick *et al.*, 1983) melalui peningkatan jumlah reseptor insulin. Laporan peneliti lain (Maloff & Lockwood, 1981) menyebutkan bahwa efek potensiasi ini dapat terjadi tanpa peningkatan jumlah reseptor. Demikian pula laporan Kolterman *et al.* (1983), Mandarino & Gerich (1984), dan Simonson *et al.* (1984). Diduga adanya peningkatan ikatan reseptor insulin pada pemakaian sulfonilurea adalah akibat penurunan kadar insulin puasa pada penderita tersebut (Kolterman *et al.*, 1984; Mandarino & Gerich, 1984).

*Sulfonilurea generasi kedua.* Di Indonesia pada tahun 1986 ini telah beredar 4 jenis preparat anti-diabetik sulfonilurea yang disebut generasi kedua (TABEL 1) glibenklamida (Euglucon, Daonil), glipizida (Minidiab), gliklazida (Diamicon), dan liquidona (Glurenorm). Dilaporkan bahwa generasi kedua ini jauh lebih poten dari generasi pertama (Skillman & Feldman, 1981), dengan efek samping yang lebih jarang (Feldman, 1985). Dilaporkan pula bahwa kegagalan terapi primer atau sekunder dengan sulfonilurea generasi pertama dapat dapat membaik de-

ngan penggantian dengan preparat generasi kedua. Kesan demikian jelas memerlukan penelitian *double-blind* di masa mendatang.

**Efektivitas sulfonilurea.** Pada pengobatan jangka panjang, efek sulfonilurea masih dipertanyakan. Kegagalan primer sulfonilurea (kontrol diabetik tidak pernah baik) dapat mencapai 20% (Gerich, 1985). Kegagalan sekunder (kontrol diabetik semula baik, kemudian menjadi jelek) berkisar 3–30% (Shen & Bressler, 1977), dan bertambah dengan lamanya DM. Kegagalan sekunder diduga akibat penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin. Penderita kegagalan sekunder ini menunjukkan adanya antibodi terhadap sel pulau Langerhans dan HLA tertentu (Groop *et al.*, 1986).

Umumnya pemakaian sulfonilurea akan memberikan efek yang baik bila: usia timbulnya diabetes lebih dari 40 tahun, lamanya menderita diabetes kurang dari 5 tahun, berat badan normal atau obeis, tidak pernah mendapat terapi insulin sebelumnya, atau mendapat terapi insulin dengan dosis kurang dari 40 unit internasional (Gerich, 1985). Penderita DM usia dewasa yang kelihatan kurus dengan riwayat pengurusan badan tanpa kekurangan diet, dapat akibat DM tipe I (IDDM) yang timbul pada usia dewasa karena 10–15% kasus DM yang timbul pada usia dewasa adalah IDDM (Olson, 1981).

**Efek samping.** Relatif aman (Shen & Bressler, 1977; Skillman & Feldam, 1981). Efek samping yang paling sering hipoglikemia, kemudian gangguan gastrointestinal, reaksi pada kulit termasuk sindroma Stevens-Johnson (Unger & Foster, 1985) dan gangguan fungsi hati (peninggian kadar fosfatase alkali). Efek anti-diuresis terutama pada pemakaian klorpropamida, yang dapat memacu sekresi vasopresin dan sensitisasi tubulus renalis akan hormon antidiuretik, sehingga dapat mengakibatkan adanya hiponatremia.

Kontraindikasi absolut adalah IDDM, operasi besar, kehamilan, gagal ginjal atau hati, dan mereka yang alergi terhadap preparat sulfa (Gerich, 1985).

Pemberian obat lain disamping sulfonilurea harus hati-hati karena mungkin timbul efek potensiasi, seperti pada pemakaian fenilbutazona dan salisilat, sehingga dapat timbul hipoglikemia (Asdie, 1976). Hipoglikemia, sehingga membutuhkan perawatan di Rumah Sakit (Unger & Foster, 1985).

**Pemilihan dan dosis obat.** Untuk menentukan obat sulfonilurea yang mana yang akan diberikan kepada penderita, dokter harus mengingat akan beberapa faktor, yaitu potensi, lama efek, rentangan dosis, metabolisme, efek samping, biaya/harga obat, kenyamanan bagi penderita dan kemungkinan interaksi farmakokinetik obat tersebut. Sebagai contoh adalah tidak bijaksana kalau memberikan obat yang aksi panjang kepada penderita manula yang kebiasaan makannya tidak teratur. Atau penderita dengan gagal ginjal janganlah diberi obat yang ekskresi utamanya melalui ginjal (klorpropamida).

Klorpropamida, glibenklamida, dan glipizida umumnya cukup diberikan dengan dosis tunggal, sehingga bagi beberapa penderita menyenangkan dari pada preparat lain yang harus diberikan beberapa kali sehari (tolbutamida). Biaya rata-rata sebulan untuk tiap jenis sulfonilurea dapat dilihat dalam TABEL 1.

Setelah menentukan pilihan sulfonilurea, harus selalu dimulai dengan dosis terendah untuk tiap-tiap jenis. Dosis dapat dinaikkan setiap 5–7 hari sampai



glukosa darah terkontrol dengan baik atau dosis maksimal obat tersebut telah tercapai. Apabila kontrol diabetik belum tercapai, padahal dosis obat telah maksimal, maka terapi sulfonilurea dapat diganti dengan preparat lain yang lebih poten atau diubah ke terapi insulin. Apabila telah dicoba dengan dua macam obat, tetapi kontrol diabetik belum juga tercapai (asal diet dan olah raga ditaati), ini berarti bahwa penderita adalah calon pemakai terapi insulin.

Penderita yang menunjukkan responsi yang baik dengan sulfonilurea harus di kontrol berkala untuk mengetahui apakah dosis obat dapat diturunkan, atau timbul kegagalan sekunder yang dapat karena adanya infeksi interkuren, stres, atau pertambahan berat badan yang mungkin membutuhkan terapi insulin untuk beberapa lama. Penanggulangan faktor-faktor tersebut, mungkin dapat mengembalikan efektivitas sulfonilurea yang dipakai.

### TERAPI KOMBINASI

Akhir-akhir ini, para peneliti melaporkan terapi kombinasi insulin dan sulfonilurea untuk menangani penderita DM tipe II dengan kegagalan sekunder, dengan hasil baik (Groop *et al.*, 1984; Rost & Brown, 1984; Longnecker *et al.*, 1986). Riddle *et al.* (1984) memberikan sulfonilurea di siang hari dan insulin NPH menjelang tidur malam, sedang Unger & Foster (1985) berpendapat bahwa terapi kombinasi insulin-sulfonilurea tidak memperbaiki kontrol diabetik. Demikian pula hasil penelitian Firth *et al.* (1986). Dasar pemikiran terapi kombinasi insulin-sulfonilurea ini adalah kegagalan sekunder mungkin akibat penurunan fungsi sel beta pankreas, sehingga penderita membutuhkan tambahan insulin exogen dan efek sulfonilurea adalah untuk memperbaiki efektivitas insulin.

### RINGKASAN

Telah diuraikan tinjauan klasifikasi baru WHO (1985) dan sulfonilurea generasi pertama dan generasi kedua yang sekarang ini beredar di Indonesia.

Walaupun telah 30 tahun lamanya preparat sulfonilurea dipakai dalam penanganan diabetes mellitus, baru dekade terakhir ini terungkap mekanisme kerjanya.

Indikasi, kontraindikasi, efek samping dan pedoman pemakaiannya, serta mekanisma kerja dan perbedaan diantara mereka telah disajikan pula. Apabila obat ini dipakai dengan tepat, dapat diharapkan aman bagi penderita, dan dapat dipakai sebagai pengganti insulin bagi penderita diabetes mellitus tidak bergantung akan insulin (NIDDM).

Pasangan pro dan kontra pada penggunaan terapi kombinasi insulin-sulfonilurea memerlukan penelitian lebih lanjut.

### KEPUSTAKAAN

- Arky R., Wylie-Rosett, J., & El-Beheri, B. 1982 Examination of current dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diab. Care* 5:59-63.
- Asdie, A. H. 1976 Obat-obat yang mempengaruhi toleransi glukosa, dalam Utoyo Sukaton, S. Suyono & R. Nelwan (eds): *Simposium Diabetes Mellitus*, pp. 16-25. Persatuan Ahli Penyakit Dalam Indonesia, Yogyakarta.

- Asdie, A. H. 1981 Olah raga dan diabetes mellitus. *Symposium-Forum dan Panel-Forum Kesehatan Olah Raga*. Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- \_\_\_\_\_ 1986 Etiologi diabetes mellitus tipe I. *Symposium Diabetes Mellitus*. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- \_\_\_\_\_ 1987a Hiperglikemia dan komplikasi akut diabetes mellitus. *B. I. Ked.* 19(3):95-102.
- \_\_\_\_\_ 1987b Hiperglikemia dan komplikasi kronik diabetes mellitus. *B. I. Ked.* 19(4):117-33.
- Askandar Tjokropawiro 1980 Dasar-dasar pengobatan diabetes mellitus. *Naskah Lengkap Simposium Pengobatan dan Perawatan Diabetes Mellitus — 1980*, ed. 2. pp. 1-22. Airlangga University Press, Surabaya.
- Bailey, C. J., Lord, J. M., & Atking, T. W. 1984 The insulin receptor and diabetes, dalam M. Natrass, & J. V. Santiago (eds): *Recent Advances in Diabetes*, pp. 27-44. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Baron, A. D., Schmeiser, L., Shragg, P., & Kolterman, O. G. 1984 Elevated basal hepatic glucose output (bHGO) in type II diabetics is primarily maintained by glucagon. *Diabetes* (Abstr.) 33:66A.
- Bogardus, C., Ravussin, E., Robbins, D. C., Wolfe, R. R., Horton, E. S., & Sims, E. A. H. 1984 Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 33:311-8.
- Cahill, C. F., Jr., & Mc Devitt, H. O. 1981 Insulin-dependent diabetes mellitus: The initial lesion. *New Engl. J. Med.* 304:1454-65.
- Davidson, M. B. 1985 Pathogenesis of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *West. J. Med.* 142:219-29.
- Fajans, S. S., Cloutier, M. C., & Crowther, R. L. 1978 Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 27:1112-5.
- Feldman, J. M. 1985 Review of glyburide after one year on the market. *Amer. J. Med.* 79, Suppl. 3B.
- Firth, R. G., Bell, P. M., & Rizza, R. A. 1986 Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 314:1280-86.
- Gabbe, S. G. 1986 Definition, detection, and management of gestational diabetes: Reviews. *Obstet. Gynecol.* 67:121-5.
- Garvey, W. T., Olefsky, J. M., Griffin, J., Hammon, R., & Kolterman, O. G. 1985 The effects of insulin treatment on insulin secretion and action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 34:222-34.
- Gerich, J. E. 1984 Assessment of insulin resistance and its role in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 103:497-505.
- \_\_\_\_\_ 1985 Sulfonylureas in the treatment of diabetes mellitus 1985. *Mayo Clin. Proc.* 60:439-43.
- Greenfield, M. S., Doberne, L., Rosenthal, M., Schulz, B., Widstrom, A., & Reaven, G. M. 1982 Effects of sulfonylurea treatment on in vivo insulin secretion and action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 31:307-312.
- Groop, L. C., Harno, K., & Tolppanen, E. M. 1984 The combination of insulin and sulphonylurea in the treatment of secondary drug failure in patients with type II diabetes. *Acta Endocrinol.* 106:97-101.
- \_\_\_\_\_ , Pelkonen, R., Koskimies, S., Bottazzo, G. F., & Doniach, D. 1986 Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diab. Care* 9:129-33.
- Grundberger, G., Ryan, J., & Gorden, P. 1982 Sulfonylureas do not affect insulin binding or glycaemic control in insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31:890-96.

- Henry, R. 1985 Effects of weight loss on the mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes (Abstr.)* 34:90A.
- Hornnes, P. J. 1985 On the decrease tolerance of glucose in pregnancy: A review. *Diabet. Metabol.* 11:310-15.
- Ipp, E., Dobbs, R. E., & Arimura, A. 1977 Release of immunoreactive somatostatin from the pancreas in response to glucose, aminoacids, pancreozymin-cholecystokinin, and tolbutamida. *J. Clin. Invest.* 60:760-65.
- Kadowaki, T., Miyake, Y., Hagura, R., Akanuma, Y., Kajinuma, H., Kuzuya N., Takaku, F., & Kosaka, K. 1984 Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 26:44-9.
- Kalkhoff, R. K. 1985 Therapeutic results of insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34, Suppl. 2:91-100.
- Kemmer, F. W., & Berger, M. 1984 Exercise in diabetes: Part of treatment, part of life, dalam M. Natrass & J. V. Santiago (eds): *Recent Advances in Diabetes*, pp. 137-43. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Kilo, C., Miller, J. P., & Williamson, J. R. 1980 The crux of the UGDP: Spurious results and biologically inappropriate data analysis. *Diabetologia* 18:179-85.
- Koivisto, V., & Felig, P. 1978 Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patient. *New Engl. J. Med.* 298:77-83.
- Kolterman, O. G. 1985 Longitudinal evaluation of sulfonilurea therapy in subjects with type II diabetes mellitus. *Amer. J. Med.* 79, Suppl. 38:23-33.
- \_\_\_\_\_, Gray, R. S., Shapiro, G., Scarlett, J. A., Griffin, J., & Olefsky, J. M. 1984 The acute and chronic effects of sulfonilurea therapy in type II Diabetics. *Diabetes* 33:346-54.
- \_\_\_\_\_, Prince, M. J., & Olefsky, J. M. 1983 Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Impact of sulfonilurea agents in vivo and vitro. *Amer. J. Med.* 74, Suppl. 1A:82-101.
- Longnecker, M. P., Elsenhans, V. D., Leiman, S. M., Owen, O. E., & Boden, G. 1986 Insulin and a sulfonilurea agent in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 146:673-6.
- Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. 1984 Prolonged sulfonilurea administration decreases insulin resistance and increases insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Evidence for improved insulin action at a postreceptor site in hepatic as well as extrahepatic tissues. *Diab. Care* 7, Suppl. 1:89-99.
- Maloff, B. L., & Lockwood, D. H. 1981 In vitro effects of a sulfonilurea on insulin action in adipocytes: Potentiation of insulin-stimulated hexose transport. *J. Clin. Invest.* 68:85-90.
- Mohan, V., Mohan, R., Susheela, C., Bharani, G., Mahajan, V. K., Ramchandran, A., Viswanathan, M., & Kohner, E. M. 1985 Tropical pancreatic diabetes in South India: Heterogeneity in chemical and biochemical profile. *Diabetologia* 28:229-32.
- National Diabetes Data Group (NDDG) 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- Olefsky, J. M. 1981 Insulin resistance and insulin action. An invitro and invivo perspective. *Diabetes* 30:148-62.
- \_\_\_\_\_. 1985 Proceedings of a symposium: Current research in clinical applications of the second - generation sulfonilurea glyburide. *Amer. J. Med.* 79, Suppl. 3B:1-7
- \_\_\_\_\_, Ciaraldi, T. P., & Kolterman, O. G. 1985 Mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent (type II) diabetes. *Amer. J. Med.* 79, Suppl. 3B:12-22.
- \_\_\_\_\_, & Kolterman, O. G. 1981 Mechanisms of insulin resistance in obesity and non-insulin-dependent (type II) diabetes. *Amer. J. Med.* 70:151-68.

- Olefsky, J. M., & Reaven, G. M. 1976 Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients. *Amer. J. Med.* 60:89-95.
- Olson, O. C. 1981 *Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Persson, B., Stangenberg, M., Hansson, U., & Nordlander, E. 1985 Gestational diabetes (GDM): Comparative evaluation of two treatment regimens, diet versus insulin and diet. *Diabetes* 34, Suppl. 2:101-105.
- Pfeifer, M. A., Halter, J. B., & Porte, D., Jr. 1981 Insulin secretion in diabetes mellitus. *Amer. J. Med.* 70:579-88.
- Prince, M. J., & Olefsky, J. M. 1980 Direct invitro effect of a sulfonylurea to increase human fibroblast insulin receptors. *J. Clin. Invest.* 66:608-611.
- Ratzmann, K. P. 1985 Indirect evidence for extrahepatic effects of glibenclamide on tissue sensitivity to endogenous insulin. *Diab. News* 6(3):1-2.
- Reaven, G. M., Bernstein, R., Davis, B., & Olefsky, J. M. 1976 Nonketotic diabetes mellitus: Insulin deficiency or insulin resistance. *Amer. J. Med.* 68:80-88.
- Riddle, M. C., Gard, T., & Hart, J. 1984 A new regimen for type II diabetes: Bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea. (Abstr.) *Diabetes* 33, Suppl. 1:103A.
- Rizza, R. A., Gerich, J. E., Haymond, M. W., Westland, R. E., Hall, L. D., Clemens, A. H., & Service, F. J. 1980 Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: Comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *New Engl. J. Med.* 303:1313-8.
- \_\_\_\_\_, Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. 1981 Mechanism and significance of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 30:990-95.
- Rost, C. R., & Brown, J. L. 1984 Combined insulin-sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (Abstr.) *Diabetes* 33, Suppl. 1:87A.
- Ruderman, N. B., Young, J. C., & Schneider, S. H. 1984 Exercise as a therapeutic tool in the Type I Diabetic. *Pract. Cardiol.* 10:143-53.
- Salhanick, A. I., Konowitz, P., & Amatruda, J. M. 1983 Potentiation of insulin action by a sulfonylurea in primary cultures of hepatocytes from normal and diabetic rats. *Diabetes* 32: 206-212.
- Sartor, G., Schersten, B., Carlstrom, S., Melander, A., Nordenen, A., & Persson, G. 1980 Ten-year follow up of subjects with impaired glucose tolerance: Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 29:41-9.
- Shen, S. W., & Bressler, R. 1977 Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents. *New Engl. J. Med.* 296:787-93.
- Simonson, D. C., Ferrannini, E., Bevilacqua, S., Smith, D., Barrett, E., Carlson, R., & DeFronzo, R. A. 1984 Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 33:838-45.
- Siperstein, M. D. 1983 Diabetic microangiopathy and the control of blood glucose. *New. Engl. J. Med.* 309:1577-9.
- Skillman, T. G., & Feldam, J. M. 1981 The pharmacology of sulfonylurea. *Amer. J. Med.* 70:361-72.
- Standl, E. 1985 Should the therapeutic use of sulfonylureas be restricted because of cardiovascular side effects? *Diab. News.* 6:2-4.
- Steinke, J., & Thorn, G. W. 1974 Diabetes mellitus, dalam M. M. Wintrobe, G. W. Thorn, R. D. Adams, E. Braunwald, K. J. Isselbacher & R. C. Petersdorf (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 7th ed., pp. 532-50. McGraw-Hill Kogakusha Ltd., Tokyo.
- Unger, R. H., & Foster, D. W. 1985 Diabetes mellitus, dalam J. D. Wilson & D. W. Foster (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 1018-1080. W. B. Saunders Co., Philadelphia.

- Unger, R. H., & Grundy, S. 1985 Hyperglycemia as an inducer as well as consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: Implications for management of diabetes. *Diabetologia* 28:119-21.
- Unger, R. H., & Orcil, L. 1981 Glucagon and the A cell: Physiology and pathophysiology. *New Engl. J. Med.* 304:1518-29.
- University Group Diabetes Program (UGDP) 1970 A study of the effects hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. II Mortality results. *Diabetes* 19: 789-830.
- Utoyo Sukaton, Sidartawan, S., & Supartondo 1983 Dietary treatment of diabetics in Indonesia. *Acta Med. Indon.* 14:41-4.
- Ward, W. K., Beard, J. C., Halter, J. B., Pfeifer, M. A., & Porte, D. Jr. 1984 Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab. Care* 7:491-502.
- Weir, G. C. 1982 Non-insulin-dependent diabetes mellitus: Interplay between B-cell inadequacy and insulin resistance. *Amer. J. Med.* 73:461-4.
- WHO 1980 WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. *WHO Techn. Rep. Ser.* 646.
- \_\_\_\_\_ 1985 Diabetes Mellitus Report of a WHO Study Group. *WHO Techn. Rep. Ser.* 727.
- Wiyono, P. 1986 *Malnutrition related diabetes (MRDM) dan klasifikasi WHO 1985 Naskah Lengkap Simposium Pengendalian Diabetes Mellitus dan Komplikasinya II*, pp. 1-9. Perkumpulan Diabetes Bandung, Bandung.
- \_\_\_\_\_, & Asdie, A. H. 1984 The clinical profile of diabetes mellitus in young patients with pancreatic calcification in Yogyakarta. *Proc. Sec. Asian Symp. Childhood and Juvenile Diab. Mell.*, Naha, Japan.
- \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, Setyowati & Budi Mulyono 1984 Test BT-PABA pada penderita diabetes mellitus usia muda yang disertai maupun tanpa kalsifikasi pankreas. *Naskah Lengkap KOPAPDI VI*, Jakarta.
- Zuidema, P. J. 1975 Pancreatic cirrhosis in tropical countries. *Naskah Lengkap KOPAPDI III*, pp. 21-5, Bandung.
-