

***LITERATURE REVIEW* EFEKTIVITAS DAN
KEAMANAN LIRAGLUTIDE SEBAGAI TERAPI
KOMBINASI PADA PASIEN DIABETES MELITUS**



ELVINA GUNAWAN

2443016050

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2020

***LITERATURE REVIEW* EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
LIRAGLUTIDE SEBAGAI TERAPI KOMBINASI PADA PASIEN
DIABETES MELITUS**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:
ELVINA GUNAWAN
2443016050

Telah disetujui pada tanggal 5 Agustus 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



apt. Moh. Aris P, S.Farm

Pembimbing II,



apt. Ida Ayu Andri P, S.Farm., M.Farm
NIK. 241.18.1017

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin
NIK. 241.14.0831

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : ***Literature Review* Efektivitas dan Keamanan Liraglutide Sebagai Terapi Kombinasi pada Pasien Diabetes Melitus** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 5 Agustus 2020



Elvina Gunawan
2443016050

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 5 Agustus 2020



Elvina Gunawan
2443016050

ABSTRAK

LITERATURE REVIEW EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN LIRAGLUTIDE SEBAGAI TERAPI KOMBINASI PADA PASIEN DIABETES MELITUS

**ELVINA GUNAWAN
2443016050**

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme dengan karakteristik hiperglikemia kronis yang dapat menyebabkan komplikasi pada organ lain. *Glucagon Like Peptide-1* (GLP) analog adalah salah satu terapi injeksi antidiabetes non-insulin yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* untuk pasien DM dengan komplikasi dan tidak terkontrol setelah terapi lini pertama. Liraglutide merupakan satu-satunya GLP-1 analog yang tersedia di Indonesia saat ini. Kajian literatur ini bertujuan untuk memaparkan bukti ilmiah terkini efektivitas dan keamanan terapi Liraglutide sebagai tambahan pada terapi kombinasi untuk pasien DM. Proses penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini dilakukan pada *database* PubMed dengan kombinasi kata kunci ("*Diabetes Mellitus/therapy*") AND ("*Liraglutide/adverse effects*?" OR "*Liraglutide/therapeutic use*") AND ("*Treatment Outcome*") dan didapatkan 44 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian ini menunjukkan bahwa Liraglutide memiliki efektivitas yang baik dalam memperbaiki parameter kontrol glikemik dan *body mass index* pada pasien DM dengan atau tanpa komplikasi. Penelitian *randomized controlled trial* yang tersedia menunjukkan adanya efek kardioprotektif dari Liraglutide ditunjukkan dengan adanya penurunan frekuensi tekanan darah, dan profil lipid. Penggunaan Liraglutide juga memberikan keuntungan pada pasien DM dengan komplikasi gagal ginjal kronik yang ditunjukkan dengan perbaikan parameter *Glomerulus Filtration Rate* dan albuminuria. Efek samping yang paling banyak dilaporkan terjadi pada penggunaan Liraglutide adalah gangguan gastrointestinal (mayor) berupa mual dan muntah. Beberapa artikel melaporkan kejadian pankreatitis setelah penggunaan Liraglutide lebih dari 3 bulan.

Kata kunci : Diabetes Melitus, Liraglutide, GLP-1 Analog, Efektivitas, Keamanan.

ABSTRACT

A LITERATURE REVIEW ON THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LIRAGLUTIDE AS A COMBINATION THERAPY IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

**ELVINA GUNAWAN
2443016050**

Diabetes mellitus (DM) is a disease of metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia which can cause complications in other organs. Glucagon Like Peptide-1 (GLP) analog is one of the non-insulin anti-diabetes injection therapies recommended by American Diabetes Association used for DM patients with complications and uncontrolled after previous use of oral anti-diabetes. Liraglutide is the only analogue GLP-1 available in Indonesia today. This literature review aims to present the latest scientific evidence on the effectiveness and safety of Liraglutide therapy in addition to combination therapy for DM patients. The process of searching for articles in this literature review was carried out on the PubMed database with a combination of keywords ("Diabetes Mellitus/therapy") AND ("Liraglutide/adverse effects" OR "Liraglutide/therapeutic use") AND ("Treatment Outcome") and found 44 articles. The results of this study indicate that Liraglutide has good effectiveness in improving the parameters of glycemic control and body mass index in patients with DM with or without complications. Available randomized control trial demonstrate a cardioprotective effect of Liraglutide demonstrated by a reduction in blood pressure frequency and lipid profile. The use of Liraglutide also gives benefits to DM patients complications of chronic kidney failure by improving Glomerulus Filtration Rate and albuminuria. The most widely reported side effect of Liraglutide is gastrointestinal (major) disorders in the form of nausea and vomiting. Some articles report the incidence of pancreatitis after Liraglutide use for more than 3 months.

Keywords: Diabetes Mellitus, Liraglutide, GLP-1 Analog, Effectiveness, Safety.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Literature Review Efektivitas dan Keamanan Liraglutide Sebagai Terapi Kombinasi pada Pasien Diabetes Melitus”** dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa skripsi dapat diselesaikan dengan bimbingan, bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu proses pembuatan naskah skripsi ini, khususnya kepada :

1. Tuhan Yesus yang selalu menyertai dan memberkati penulis dari awal hingga akhir proses studi sarjana farmasi.
2. apt. Moh. Aris Prasetyawan, S.Farm selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, memotivasi, serta memberikan dukungan selama proses penulisan skripsi.
3. apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm selaku dosen pembimbing kedua atas segala bimbingan, nasehat, dukungan, waktu dan motivasi selama proses penulisan skripsi.
4. apt. Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan banyak pengarahan dan ilmu baru yang bermanfaat bagi pembuatan skripsi ini.

5. apt. Galuh Nawang Prawesti M.Farm.Klin selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan kritik dan masukan untuk perbaikan penelitian ini sehingga dapat berjalan dengan baik.
6. Drs. apt. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan prasarana sehingga segala proses studi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dapat berjalan dengan baik.
7. apt. Caroline, S.Si., M.Si dan apt. Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si selaku dosen penasehat akademik yang selalu memberikan masukan dan dukungan selama proses studi strata 1 sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. Kedua orang tua penulis yang senantiasa mendoakan, memotivasi, dan mendukung baik secara moril maupun materiel sehingga proses studi dan penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan baik.
9. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universtas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagi ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
10. Teman-teman Keluarga Ayah-Bunda yang telah mendukung, membantu, dan memotivasi penulis selama studi dan dalam proses penelitian.
11. Ivan Yosia Raharjo yang telah mendukung dan memotivasi penulis walau tidak membantu selama studi dan dalam proses penelitian.
12. Betty Lavea yang telah mendukung, menemani, dan membantu selama studi dan dalam proses penelitian.
13. Teman-teman dan sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah mendukung penulis selama proses studi.

Akhir kata, sangat disadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Skripsi ini saya persembahkan kepada almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian pada khususnya

Surabaya, Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Tinjauan tentang Diabetes Melitus.....	8
2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus.....	8
2.1.2 Gejala Diabetes Melitus.....	8
2.1.3 <u>Klasifikasi</u> Diabetes Melitus.....	9
2.1.4 <u>Diagnosis</u> dan Pemeriksaan Diabetes Melitus.....	11
2.1.5 <u>Penatalaksanaan</u> Diabetes Melitus.....	12
2.2 Tinjauan tentang GLP-1 RA.....	21
2.3 Tinjauan tentang Liraglutide.....	24
2.3.1 Farmakokinetika Liraglutide.....	24
2.3.2 Farmakodinamika Liraglutide.....	25
2.3.3 Penggunaan Liraglutide pada Diabetes Melitus.....	25

	Halaman
2.4 Tinjauan tentang EBP.....	26
2.5 Tinjauan tentang Hirarki EBM.....	30
2.6 Tinjauan tentang <i>Literature Review</i>	33
2.7 Tinjauan tentang PICO.....	35
2.8 Tinjauan tentang <i>Database</i>	36
2.9 Tinjauan tentang Diagram Alur PRISMA.....	39
2.10 Kerangka Konseptual.....	40
BAB III. METODE PENELITIAN	41
3.1 Jenis Penelitian.....	41
3.2 Pencarian Literatur.....	41
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	42
3.4 Studi Eligibilitas.....	42
3.5 Proses Pemilihan Artikel Terpilih.....	43
3.6 Definisi Operasional Penelitian.....	44
3.7 Ekstraksi Data.....	45
3.8 Analisis Data.....	46
3.9 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	47
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	48
4.1 Hasil Penelitian.....	48
4.1.1 Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur.....	48
4.1.2 Karakteristik Artikel Terpilih.....	49
4.1.3 Efektivitas dan Keamanan Liraglutide terhadap Kontrol Glikemik dan Berat Badan pada Pasien DM.....	50
4.1.4 Efektivitas dan Keamanan Liraglutide pada Pasien DM Komplikasi Kardiovaskular.....	50

	Halaman
4.1.5 Efektivitas dan Keamanan Liraglutide pada Pasien DM Komplikasi Gagal Ginjal Kronis.....	51
4.1.6 Profil Keamanan Liraglutide.....	51
4.2 Pembahasan.....	94
4.2.1 Efektivitas dan Keamanan Liraglutide terhadap Kontrol Glikemik dan Berat Badan pada Pasien DM.....	94
4.2.2 Efektivitas dan Keamanan Liraglutide pada Pasien DM Komplikasi Kardiovaskular.....	96
4.2.3 Efektivitas dan Keamanan Liraglutide pada Pasien DM Komplikasi Gagal Ginjal Kronis.....	97
4.2.4 Profil Keamanan Liraglutide.....	98
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	101
5.1 Kesimpulan.....	101
5.2 Saran.....	101
DAFTAR PUSTAKA.....	103
LAMPIRAN.....	114

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Kadar Tes Laboratorium Darah.....12
Tabel 2.2	Kadar Gula Darah Sewaktu dan Puasa.....12
Tabel 3.1	Searching Strategy Pencarian Literatur Terkait.....41
Tabel 4.1	Karakteristik Jurnal yang Digunakan.....50
Tabel 4.2	Jurnal Efektivitas dan Efek samping Terapi Kombinasi Liraglutide pada Pasien Diabetes Melitus.....53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Alogaritme Terapi..... 20
Gambar 2.2	Alogaritme Terapi (2)..... 20
Gambar 2.3	Piramida Hirarki Bukti Ilmiah..... 32
Gambar 2.4	Kerangka Konseptual..... 40
Gambar 3.1	Proses Pemilihan Artikel Terpilih..... 44
Gambar 3.2	Alur Pelaksanaan Penelitian..... 47
Gambar 4.1	Alur Proses Skrining Literatur Terpilih..... 49

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1	Skrining PUBMED	116
------------	-----------------------	-----

DAFTAR SINGKATAN

ASCVD	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
BB	Berat Badan
BMI	<i>Body Mass Indeks</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CVD	<i>Cardiovascular Disease</i>
DM	Diabetes Melitus
DMG	Diabetes Melitus Gestasional
DPP-4i	<i>Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBP	<i>Evidence Based Practice</i>
EF	<i>Ejection Fraction</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
GDP	Gula darah Puasa
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLP-1 RA	<i>Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist</i>
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
HF	<i>Heart Failure</i>
Kemenkes	Kementrian Kesehatan
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OAD	<i>Oral Anti-Diabetic</i>
OHO	Obat Hipoglikemik Oral
Perkeni	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	<i>Randomized Control Trial</i>
SCr	<i>Serum Creatinine</i>
SGLT-2	<i>Sodium Glucose Co-transporter-2</i>
TG	Trigliserida
TZD	Tiazolidindion