

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme, yang memiliki banyak penyebab, misalnya kerusakan pada sekresi insulin, penurunan kerja insulin atau keduanya, yang dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah serta gangguan pada metabolisme protein dan lemak (Schwinghammer *et al.*, 2020). Manifestasi klinis yang umum nampak pada penderita DM adalah poliphagia, polidipsia, poliuria, penglihatan kabur, dan terjadi penurunan berat badan tanpa sebab. Terdapat juga keluhan lain yang biasa terjadi pada penderita diabetes melitus meliputi badan terasa lemah, sering mengalami kesemutan, gatal pada kulit, terjadi disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita (WHO, 2019; PERKENI, 2019). Berdasarkan etiologi terjadinya kondisi hiperglikemia, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 (empat) tipe, antara lain: DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional (diabetes selama kehamilan), dan Diabetes tipe lain (IDF, 2019). Menurut *International Diabetes Federation* (2019) DM tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum terjadi dengan prevalensi sekitar 90% masyarakat di seluruh dunia didiagnosis DM Tipe 2. Patofisiologi terjadinya DM tipe 2 disebabkan oleh penurunan sensitivitas reseptor insulin di sel dimana kondisi sel beta pankreas masih mampu mensekresi insulin secara adekuat. Penurunan sensitivitas reseptor insulin ini akhirnya dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia yang ditandai dengan peningkatan kadar Gula Darah Puasa  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), kadar glukosa postprandial  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L), nilai HbA1c  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol) dan kadar glukosa acak  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) (ADA, 2020). DM merupakan

penyakit tidak menular dengan prevalensi yang tinggi dan menjadi penyebab tingginya angka mortalitas akibat penyakit tidak menular di seluruh dunia.

Menurut WHO (2019) prevalensi penderita DM terus mengalami peningkatan dan terjadi utamanya di negara berkembang maupun negara berpenghasilan rendah hingga sedang. Jika kasus diabetes melitus tidak diberikan intervensi yang sesuai untuk menekan peningkatan kasus, hal ini akan mengakibatkan setidaknya ada 629 juta orang yang didiagnosis diabetes melitus pada tahun 2045. Prevalensi DM di Indonesia menurut hasil pemeriksaan gula darah sebesar 8.5% pada tahun 2018, prevalensi tersebut mengalami peningkatan yang signifikan jika dibandingkan dengan prevalensi diabetes melitus pada tahun 2013 yaitu sebesar 6.9% (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi DM yang tinggi dan berada pada peringkat ke-7 dengan prevalensi penderita DM terkonfirmasi 10,7 juta. Berdasarkan WHO, Indonesia merupakan satu-satunya negara dari Asia Tenggara yang berada pada daftar negara dengan prevalensi DM tertinggi di Dunia (IDF, 2019). Peningkatan prevalensi DM dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Diperkirakan DM telah menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012. Gula darah yang lebih tinggi dari batas maksimum mengakibatkan tambahan 2,2 juta kematian, dengan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular dan lainnya. Empat puluh tiga persen (43%) dari 3,7 juta kematian ini terjadi sebelum usia 70 tahun (Riskesdas, 2018). Tingginya angka mortalitas dan morbiditas pada pasien DM disebabkan oleh komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. Komplikasi DM yang paling umum terjadi adalah penyakit gagal ginjal kronik. Sebanyak 40% pasien yang menjalani hemodialisa disebabkan oleh penyakit DM Nefropati (Sakai *et al.*, 2017). DM nefropati merupakan komplikasi mikrovaskular dari DM yang berdampak pada penurunan fungsi ginjal. Mekanisme hiperglikemia dapat menyebabkan

kerusakan pada ginjal adalah diawali dengan hiperglikemia, glukosa dapat bereaksi secara proses non enzimatis dengan asam amino bebas menghasilkan AGE's (*advance glycosilation end-products*). Peningkatan AGE's akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal (Sunaryanto, 2010). Guna menekan progresivitas perburukan penyakit pada pasien DM dengan komplikasi maka tata laksana terapi farmakologi yang tepat menjadi salah satu pilar utama.

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI), terapi lini pertama yang direkomendasikan untuk seluruh pasien DM adalah metformin. Penambahan terapi anti diabetes dapat dilakukan apabila target HbA1C tidak tercapai dan adanya penyakit penyerta seperti gangguan ginjal kronis. Pada saat pasien DM mengalami komplikasi berupa penurunan fungsi ginjal yaitu gagal ginjal kronis maka pilihan terapi untuk kontrol glukosa darah menjadi lebih sedikit. Pemilihan anti diabetes pada pasien DM dengan komplikasi gagal ginjal kronik perlu mempertimbangkan dari segi keamanan terutama kejadian efek samping hipoglikemia akibat penurunan ekskresi obat melalui urin. Penurunan fungsi ginjal dapat menurunkan ekskresi obat sehingga terjadi akumulasi kadar obat anti diabetes dalam plasma darah yang berdampak negatif pada profil keamanan obat (Schwinghammer *et al.*, 2020). Segi efektivitas juga menjadi pertimbangan penting dalam pemilihan terapi dimana diharapkan obat anti diabetes yang digunakan selain dapat menurunkan kadar glukosa darah juga dapat menekan progresivitas kerusakan di ginjal. Obat anti diabetes yang direkomendasikan untuk pasien DM disertai gagal ginjal kronis adalah golongan penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT-2), agonis *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), inhibitor *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4), dan insulin.

Obat anti diabetes golongan penghambat DPP-4 dapat menjadi alternatif bagi pasien DM dengan gangguan ginjal yang target HbA1C masih belum tercapai dan kontra indikasi dengan SGLT-2 (ADA, 2020). Penghambat DPP-4 memiliki mekanisme kerja yaitu dengan cara menghambat lokasi pengikatan dari DPP-4 sehingga akan mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Proses ini akan menyebabkan bertahannya kadar dari GLP-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga akan memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi dari glucagon. Penggunaan penghambat DPP-4 memiliki beberapa keuntungan antara lain risiko hipoglikemia rendah, tidak menyebabkan peningkatan berat badan, dan memiliki efek renoprotektif (Tanaka *et al.*, 2014; PERKENI, 2019) Keuntungan penggunaan dari obat penghambat DPP-4 untuk pasien DM dengan komplikasi gagal ginjal kronis adalah menekan kejadian albuminuria. Berdasarkan penelitian Kubo *et al* (2020) yang menganalisa struktur jaringan kapsula bowman dari hasil biopsi renal pasien menunjukkan bahwa enzim DPP-4 dapat menginduksi degradasi synaptopodin dan penurunan RhoA sehingga terjadi destruksi *cytoskeleton* di podocyte. Kerusakan pada *podocyte* dapat memicu terjadinya glomerulosklerosis sehingga albumin tidak akan tertahan dan keluar di urin dalam bentuk albuminuria. Penggunaan Saxagliptin sebagai penghambat enzim DPP-4 secara signifikan dapat menurunkan aktivitas enzim tersebut sehingga kerusakan di *podocyte* dapat diminimalisasi.

Obat Saxagliptin merupakan obat ketiga dari golongan penghambat DPP-4 yang disetujui oleh FDA untuk terapi DM Tipe 2. Dosis rekomendasi Saxagliptin adalah 5mg tiap 24 jam. Beberapa penelitian menunjukkan adanya rasio keuntungan dan risiko terkait penggunaan Saxagliptin pada pasien DM dengan penurunan fungsi ginjal. Hal tersebut dipicu dari

perubahan profil farmakokinetika pada pasien DM Nefropati. Berdasarkan penelitian yang dilaksanakan oleh Nowicki *et al.* (2011) dengan desain penelitian *randomized controlled trial* (RCT) menggunakan 170 subjek DM dengan penurunan fungsi ginjal. Intervensi yang diberikan dalam penelitian tersebut adalah Saxagliptin 2,5mg tiap 24 jam dan dimonitoring hingga 52 minggu. Hasil penelitian menunjukkan penurunan nilai HbA1C dibandingkan *baseline* di kelompok Saxagliptin lebih besar secara signifikan dibandingkan plasebo untuk subjek DM dengan penurunan fungsi ginjal sedang hingga berat; akan tetapi penurunan HbA1C tidak signifikan di kedua kelompok untuk subjek dengan kategori *end stage renal disease* (-1,13% vs -0,99%,  $p > 0,05$ ). Tidak ada perbedaan signifikan terkait frekuensi kejadian hipoglikemia di kedua kelompok. Penelitian lain yang menguji Saxagliptin 2,5mg/ hari dengan subjek DM Nefropati pada 16.492 subjek. Hasil penelitian menunjukkan efek positif terkait penurunan albuminuria secara signifikan ( $p < 0,01$ ) pada kelompok Saxagliptin 2,5mg tiap 24 jam (Mosenzon *et al.*, 2016). Meskipun beberapa hasil penelitian menunjukkan efektivitas dari obat Saxagliptin yang menguntungkan untuk pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal, isu terkait keamanan masih perlu dikaji lebih lanjut. Berdasarkan dari penelitian TIMI 53 dengan menggunakan 16.492 subjek DM menunjukkan bahwa risiko saxagliptin 2,5mg dalam meningkatkan angka kejadian gagal jantung akan meningkat jika digunakan pada pasien DM dengan penyakit penyerta gagal ginjal dan peningkatan peptida natriuretik (Scirica *et al.*, 2014).

Hasil penelitian terkait penggunaan Saxagliptin pada pasien DM dengan gangguan ginjal yang masih heterogen perlu dilakukan pengkajian pustaka terkait lebih komprehensif. Penting untuk dilakukan kajian pustaka untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif terkait penelitian penggunaan Saxagliptin pada pasien DM dengan penurunan fungsi ginjal

sehingga bisa didapatkan gambaran mengenai efektivitas dan profil keamanan. Profil efektivitas akan dikaji dengan membandingkan nilai albuminuria, HbA1C, *glomerular filtration rate* (GFR), dan *glycated albumin*. Alasan pemilihan parameter tersebut karena nilai HbA1c dan *glycated albumin* sudah cukup menggambarkan profil efektivitas obat antidiabetes dalam mengontrol kadar gula darah yang tinggi, sedangkan parameter nilai albuminuria dan *glomerular filtration rate* (GFR) merupakan penanda untuk pemeriksaan fungsi ginjal, sehingga dapat mengevaluasi bagaimana efektivitas saxagliptin pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik. Kajian mengenai profil keamanan akan dikaji dengan membandingkan frekuensi kejadian hipoglikemia, dan gangguan kardiovaskular. Kajian pustaka ini dilakukan dalam upaya menekan angka mortalitas dan morbiditas pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi penyakit ginjal kronik. Hasil dari kajian pustaka ini akan menjadi bahan pertimbangan para tenaga kesehatan dalam penggunaan saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi penyakit ginjal kronik.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang penelitian diatas, maka perumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kajian pustaka mengenai regimen saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit gagal ginjal kronik?
2. Bagaimana kajian pustaka mengenai efektivitas penggunaan saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik?
3. Bagaimana kajian pustaka mengenai keamanan penggunaan saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

- 1.3.1 Untuk mengetahui hasil dari kajian pustaka mengenai regimen saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik.
- 1.3.2 Untuk mengetahui hasil dari kajian pustaka mengenai efektivitas penggunaan saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik berdasarkan parameter nilai albuminuria, HbA1C, *glomerular filtration rate* (GFR), dan *glycated albumin*.
- 1.3.3 Untuk mengetahui hasil dari kajian pustaka mengenai keamanan penggunaan saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik berdasarkan efek samping berupa frekuensi kejadian hipoglikemia dan gangguan kardiovaskular.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat memberikan rekomendasi dan informasi yang tepat kepada tenaga medis mengenai efektivitas dan keamanan penggunaan saxagliptin jika diberikan sebagai terapi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit ginjal kronik, diharapkan dari penelitian ini penderita diabetes melitus tipe 2 mendapatkan terapi yang aman dan efektif selama masa pengobatan, serta penelitian ini dapat berpartisipasi dalam memberikan sumbangan pengetahuan terhadap penelitian dalam bidang Farmasi Klinik dan Komunitas.