

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Perkeni, 2015). Menurut *American Diabetes Association* (2020), penyakit DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 (empat) tipe yaitu: DM tipe 1, DM tipe 2, DM Gestasional, dan jenis diabetes spesifik yang muncul sebagai hasil dari penyakit lain (diabetes neonatal, penyakit pada pankreas eksokrin seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, dan induksi obat atau bahan kimia atau setelah transplantasi organ). Diabetes Mellitus tipe 1 terjadi akibat adanya reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan berdampak pada penurunan produksi insulin. Berbeda dengan DM Tipe 1, pada Diabetes Mellitus tipe 2 produksi dan kadar insulin dalam tubuh masih normal akan tetapi kondisi hiperglikemia terjadi akibat sel tubuh yang kurang sensitif terhadap hormon insulin. Penurunan sensitivitas sel tubuh terhadap insulin dikenal dengan istilah resistensi insulin yang secara kronis menyebabkan gangguan dalam stimulasi transporter glukosa sehingga *uptake* glukosa darah menjadi menurun. DM gestasional adalah permasalahan pada wanita yang mengalami resistensi terhadap insulin dan terjadi pertama kali pada saat masa kehamilan. DM adalah salah satu permasalahan kesehatan masyarakat yang penting dan menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular yang menjadi prioritas pemerintah. Menurut WHO, jumlah kasus dan prevalensi DM terus meningkat selama beberapa dekade terakhir khususnya Diabetes Mellitus tipe 2 (WHO, 2018).

World Health Organization (2018) memperkirakan bahwa sekitar 422 juta orang dewasa berusia di atas 18 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2014. Jumlah terbesar diperkirakan berasal dari Asia Tenggara dan Pasifik Barat yaitu sebanyak 96 juta dan 131 juta orang. Menurut *International Diabetes Federation* (2019) prevalensi penderita DM di seluruh dunia mencapai 463 juta dan diperkirakan akan terus meningkat menjadi 578 juta di tahun 2030 hingga 700 juta di tahun 2045. Peningkatan prevalensi DM terutama terjadi di Negara *Low-Middle Income* (berpendapatan menengah kebawah), salah satunya Indonesia yang masuk ke dalam 10 besar negara dengan jumlah pasien diabetes terbanyak, dengan prevalensi sebesar 10 juta pasien. WHO memprediksi jumlah penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2030 akan meningkat dari 8,4 juta penduduk menjadi 21,3 juta penduduk. Data dari Riskesdas 2018 menyatakan bahwa prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk berumur ≥ 15 tahun jika dibandingkan dengan tahun 2013 meningkat menjadi 2%. Prevalensi tertinggi terdapat Provinsi di DKI Jakarta yaitu sebesar 3,4% dan terendah di NTT yaitu sebesar 0,9% (InfoDATIN, 2018). Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang kompleks dan membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan berbagai strategi pengurangan risiko di luar kontrol glukosa dalam darah. Diabetes melitus dapat menimbulkan berbagai komplikasi jika tidak ditangani dengan baik sehingga butuh edukasi manajemen diri pasien dan dukungan untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (*American Diabetes Association*, 2019). Diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2018 dan tambahan 2,2 juta kematian dengan meningkatkan risiko penyakit akibat kardiovaskular. Empat puluh tiga persen (43%) dari 3,7 juta kematian ini terjadi sebelum usia 70 tahun (Riskesdas, 2018). Tingginya angka kematian

yang disebabkan oleh penyakit diabetes mellitus salah satunya diakibatkan oleh efek kronis yang muncul sebagai komplikasi organ lain. Dalam upaya menurunkan prevalensi angka kejadian mortalitas dan morbiditas akibat penyakit DM dapat dilaksanakan dengan cara mengontrol kadar glukosa darah melalui dua macam terapi yaitu terapi farmakologis dengan menggunakan obat-obatan antidiabetes dan terapi non farmakologis.

Tujuan dari penatalaksanaan DM adalah untuk mencapai 2 target utama yaitu menjaga gula darah agar tetap normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi. Menurut *American Diabetes Association* (ADA) di Tahun 2020, pengobatan lini pertama untuk pasien dengan DM adalah melalui terapi non farmakologi yaitu dengan cara motivasi untuk perubahan gaya hidup seperti penurunan berat badan, kebiasaan makan, dan juga peningkatan aktivitas sebagai lini pertama. Apabila perubahan gaya hidup masih belum mampu mengontrol kadar gula darah pasien secara signifikan, maka perlu dikombinasikan dengan terapi farmakologi dengan penggunaan obat anti hiperglikemia secara oral dan/atau suntikan yang dapat diberikan secara tunggal atau kombinasi (Ostawal *et al.*, 2016; Perkeni, 2015). Terapi anti hiperglikemia yang tersedia dan sangat luas digunakan di Indonesia saat ini antara lain adalah golongan biguanid, sulfonilurea, tiazolidinedion, penghambat α -glukosidase, agonis *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dan penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT2). Salah satu terapi farmakologi yang saat ini banyak digunakan dalam terapi pada pasien DM adalah agonis GLP-1 yang merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. GLP-1 adalah salah satu jenis hormon inkretin yang normalnya disintesis di usus untuk membantu merangsang sekresi insulin terhadap adanya asupan makanan. Hormon ini hanya bekerja pada keadaan konsentrasi glukosa yang berada diatas konsentrasi basal dengan cara berikatan dengan

reseptornya yang kemudian mengatur ekspresi gen sel beta dengan menghambat apoptosis sel beta, mencegah glukolipotoksisitas, dan memperbaiki fungsi sel beta. GLP-1 juga bekerja dengan menekan pelepasan glukagon dan menurunkan produksi glukosa hepatic, memperlambat waktu pengosongan lambung dan sekresi asam, sehingga dapat mengurangi nafsu makan dan berkontribusi terhadap penurunan berat badan. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah Liraglutide, Exenatide, dan Albiglutide (Decroli, 2019). Berdasarkan pedoman terbaru yang diterbitkan oleh ADA, penggunaan agonis GLP-1 direkomendasikan untuk pasien DM.

Agonis GLP-1 merupakan terapi anti hiperglikemia yang direkomendasikan oleh ADA (2020) untuk digunakan pada pasien DM dengan resiko tinggi kardiovaskular, pasien DM dengan kadar HbA1C yang belum memenuhi target setelah dengan terapi lini pertama, dan pasien DM kelebihan berat badan. Efektivitas dan keamanan Liraglutide sebagai obat tunggal dan kombinasi telah dibuktikan dalam program studi *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD) dari beberapa uji klinis. Hasil dari beberapa percobaan ini menunjukkan bahwa pasien mengalami peningkatan kontrol glikemik secara signifikan dan mencapai penurunan berat badan absolut dengan risiko hipoglikemia yang rendah, dan obat ditoleransi dengan baik oleh pasien DM tipe 2 (Ostawal *et al.*, 2016). Uji klinis acak yang dilaksanakan untuk membandingkan efektivitas agonis GLP-1 dan insulin menunjukkan hasil kontrol glukosa darah yang tidak berbeda bermakna, akan tetapi agonis GLP-1 memiliki risiko kejadian hipoglikemia yang lebih rendah dan efek penurunan berat badan yang lebih signifikan. Beberapa dari uji klinis yang telah dilaksanakan menunjukan adanya efek samping berupa gangguan gastrointestinal yang lebih besar pada kelompok agonis GLP-1. Penggunaan agonis GLP-1 sebagai pilihan terapi kontrol glukosa injeksi

untuk pasien dikatakan memiliki efektivitas yang sebanding dengan insulin namun biaya dan toleransi obat menjadi masalah penting dalam penggunaan agonis GLP-1 (ADA, 2020). Salah satu agonis GLP-1 yang telah digunakan secara luas di Indonesia adalah Liraglutide.

Liraglutide telah beredar di Indonesia sejak April 2015 dengan dosis tiap pen berisi 18 mg dalam 3 ml (dosis maksimal harian 1,8 mg) yang dapat diberikan secara subkutan (Perkeni, 2015). Saat ini Liraglutide merupakan salah satu terapi antidiabetes yang sangat populer digunakan sebagai terapi kombinasi untuk meningkatkan efektivitas penurunan gula darah. Penelitian telah dilaksanakan menunjukkan adanya variasi pola penggunaan Liraglutide sebagai monoterapi hingga sebagai terapi kombinasi dengan beberapa anti-diabetes lainnya. Efektivitas Liraglutide yang baik dalam mengontrol kadar glukosa darah dan menurunkan berat badan pasien juga disertai dengan adanya laporan beberapa efek samping yang terjadi akibat dari penggunaan obat tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya melaporkan adanya kejadian gangguan gastrointestinal dan pankreatitis yang dominan terjadi pada penggunaan Liraglutide. Pendekatan optimal untuk terapi antidiabetes pada pasien DM dengan komplikasi masih menjadi permasalahan yang terus diperdebatkan. Pentingnya kontrol glukosa darah yang tepat dan permasalahan terkait keamanan terapi menjadi titik penting dalam menekan angka mortalitas dan morbiditas pada pasien DM dengan komplikasi. Penggunaan obat antidiabetes yang tidak optimal dapat mempercepat progresivitas penyakit.

Untuk meningkatkan kualitas persepsi antidiabetes maka seluruh tenaga kesehatan dituntut untuk mampu melaksanakan praktek berbasis bukti ilmiah atau yang dikenal dengan *evidence based practice*. Dalam menjamin pemilihan terapi antidiabetes yang efektif, aman, dan efisien maka diperlukan beberapa bukti ilmiah dari penelitian terbaik. *Evidence*

Based Medicine (EBM) secara umum didefinisikan sebagai proses menemukan, menilai, dan menggunakan temuan penelitian secara sistematis sebagai dasar untuk keputusan klinis. maka dari itu obat harus berdasarkan bukti penelitian dimana bukti harus teliti dan bijaksana, dievaluasi secara kritis bukan penerimaan pasif dari hasil penelitian. (Samad *et al.*, 2018; Tebala, 2018). Melihat pentingnya peran Liraglutide sebagai salah satu obat antidiabetes dalam pengobatan DM maka dari itu penting untuk dilaksanakan penelitian *literature review* dengan tujuan mengevaluasi efektivitas (kontrol glukosa darah, HbA1C, berat badan) dan keamanan (kejadian hipoglikemia, gangguan gastrointestinal, dan pankreatitis) Liraglutide terutama pada pasien diabetes melitus dalam upaya menekan angka mortalitas maupun morbiditas pada pasien Diabetes Mellitus. Hasil dari *literature review* ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam penggunaan Liraglutide untuk pasien Diabetes Mellitus.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas Liraglutide sebagai terapi kombinasi pada pasien diabetes melitus?
2. Bagaimana profil keamanan Liraglutide sebagai terapi kombinasi pada pasien diabetes melitus?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengkaji efektivitas dan keamanan Liraglutide sebagai terapi kombinasi pada pasien diabetes melitus.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan rekomendasi untuk bahan pertimbangan dalam

meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terutama pada penyakit Diabetes melitus.

2. Sebagai data dan bahan pertimbangan bagi petugas kesehatan dalam pengambilan keputusan penenganan lebih lanjut terkait pengobatan pasien diabetes.
3. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan penderita diabetes mendapatkan manajemen terapi yang efektif dan aman selama proses pengobatan.