

**LITERATURE REVIEW EFEKTIVITAS DAN
KEAMANAN DAPAGLIFLOZIN PADA
PASIEN DIABETES MELITUS
KOMPLIKASI**



INTAN PERMATASARI

2443016052

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2020

**LITERATURE REVIEW EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
DAPAGLIFLOZIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS
KOMPLIKASI**

SKRIPSI

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

OLEH :
INTAN PERMATASARI
2443016052

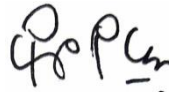
Telah disetujui pada tanggal 12 Agustus 2020 dan dinyatakan LULUS

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)

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 Dapagliflozin pada Pasien Diabetes Melitus Komplikasi** 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, 12 Agustus 2020



Intan Permatasari
2443016052

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, 12 Agustus 2020



Intan Permatasari
2443016052

ABSTRAK

LITERATURE REVIEW EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN DAPAGLIFLOZIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS KOMPLIKASI

**INTAN PERMATASARI
2443016052**

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis sehingga menyebabkan gangguan metabolisme. Inhibitor *Sodium Glucose co-transporter-2* (SGLT-2) adalah salah satu terapi oral antidiabetes yang direkomendasikan oleh pedoman digunakan untuk pasien DM dengan komplikasi dan tidak terkontrol setelah terapi lini pertama. Inhibitor SGLT-2 yang secara luas digunakan saat ini adalah Dapagliflozin. Kajian literatur ini bertujuan untuk memaparkan bukti ilmiah terkini efektivitas dan keamanan terapi Dapagliflozin pada pasien DM dengan komplikasi. Proses penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini dilakukan pada *database* PubMed dengan kombinasi kata kunci (("diabetes mellitus/complications") AND ("diabetes mellitus/therapy") AND ("SGLT-2")) dan didapatkan 17 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian ini menunjukkan bahwa Dapagliflozin memiliki efektivitas yang baik dalam memperbaiki parameter kontrol glikemik, ejeksi fraksi, tekanan darah, dan *body mass index* pada pasien dengan penyakit kardiovaskular dengan atau tanpa komplikasi DM. Penggunaan Dapagliflozin juga memberikan keuntungan pada pasien DM dengan komplikasi gagal ginjal kronik. Penambahan terapi Dapagliflozin dengan ACE/ARB dapat mengurangi kejadian albuminuria dan perbaikan *Glomerulus Filtration Rate*. Efek samping yang paling banyak dilaporkan terjadi pada penggunaan Dapagliflozin adalah ketoasidosis (mayor) dan infeksi saluran kencing maupun area genital (minor). Kejadian diabetes ketoasidosis paling banyak dilaporkan dalam beberapa artikel penelitian.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Komplikasi, Dapagliflozin, Efektivitas dan Keamanan.

ABSTRACT

A LITERATURE REVIEW OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DAPAGLIFLOZIN IN DIABETES MELLITUS PATIENT WITH COMPLICATIONS

**INTAN PERMATASARI
2443016052**

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia which causes metabolic disorders. The Sodium Glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor is one of the antidiabetic oral therapies recommended by the guidelines used for DM patients with complications and uncontrolled after first-line therapy. The SGLT-2 inhibitor that is widely used today is Dapagliflozin. This literature review aims to present the latest scientific evidence on the effectiveness and safety of Dapagliflozin therapy in patients with DM with complications. The process of searching for articles in this literature review was carried out on the PubMed database with a combination of keywords (("diabetes mellitus / complications") AND ("diabetes mellitus / therapy") AND ("SGLT-2")) and found 17 articles that met the inclusion criteria. The results of this study indicate that Dapagliflozin has good effectiveness in improving parameters of glycemic control, fraction ejection, blood pressure, and body mass index in patients with cardiovascular disease with or without DM complications. Using Dapagliflozin also provides benefits for DM patients with complications of chronic renal failure. The addition of Dapagliflozin therapy with ACE / ARB can reduce the incidence of albuminuria and repair Glomerolus Filtration Rate. The most reported side effects occurring in the use of Dapagliflozin are ketoacidosis (major) and urinary tract infections and genital areas (minor). in several research articles.

Keywords: Diabetes Mellitus, Complications, Dapagliflozin, Effectiveness, and Safety.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul “*Literature Review* Efektivitas dan Keamanan Dapagliflozin Pada Pasien Diabetes Melitus Komplikasi” dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu persyaratan untuk 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 kepada semua pihak yang telah membantu proses pembuatan naskah skripsi ini, khususnya kepada :

1. Tuhan Yesus yang selalu menyertai dan memberkati dalam proses studi sarjana farmasi.
2. Moh. Aris P, S.Farm., Apt. selaku pembimbing 1 dan Ida Ayu Andri Parwitha S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing 2 yang dapat membimbing, meluangkan waktu, dan selalu memberikan nasehat, dukungan, serta motivasi selama proses penulisan skripsi.
3. Elisabeth Kasih, M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen penguji 1 yang telah memberikan saran dan masukkan dalam proses penulisan dan pembuatan skripsi.
4. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen penguji 2 yang telah memberi pengarahan dan masukkan sehingga dapat berjalan dengan baik.
5. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan prasanana sehingga proses studi dapat berjalan dengan baik.

6. Caroline, S.Si., M.Si., Apt. dan Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen penasehat akademik yang memberikan dukungan selama proses studi sarjana farmasi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Kedua orang tua yang mendoakan, mendukung, dan memotivasi baik secara moril maupun materiel sehingga proses penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan baik.
8. Seluruh dosen dan pemimpin Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagai ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
9. Teman-teman Keluarga Ayah Bunda yang selalu ada menemani, mendukung, membantu, dan memotivasi selama studi dan proses penulisan skripsi dan teman-teman angkatan 2016 lainnya yang telah mendukung selama proses studi.
10. Rudi Setiawan yang selama ini mendukung dan memotivasi perjalanan studi dan proses penulisan skripsi.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat pada umumnya dan bagi ilmu kefarmasian pada khususnya.

Surabaya, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. KAJIAN PUSTAKA.....	8
2.1 Diabetes Melitus	8
2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus	8
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	8
2.1.3 Faktor Resiko Diabetes Melitus.....	12
2.1.4 Komplikasi Diabetes Melitus	13
2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Melitus	17
2.1.6 Terapi Farmakologi.....	18
2.2 Tinjauan SGLT-2 inhibitor (<i>Sodium-Glucose Co-transporter-2</i>).....	24
2.2.1 Farmakokinetika SGLT-2	24
2.2.2 Farmakodinamika SGLT-2	26
2.3 Tinjauan Dapagliflozin	26

	Halaman
2.3.1 Profil Farmakokinetika Dapagliflozin.....	26
2.3.2 Profil Farmakodinamika Dapagliflozin.....	27
2.3.3 Penggunaan Dapagliflozin pada Diabetes Melitus.....	27
2.4 Tinjauan Evidence Based Practice.....	28
2.5 Tinjauan Evidence Based Medicine.....	30
2.6 Tinjauan <i>Literature Review</i>	32
2.7 Tinjauan Database (PubMed)	35
2.8 Tinjauan Diagram Alur Prisma.....	36
2.9 Kerangka Konseptual.....	36
BAB III. METODE PENELITIAN	38
3.1 Jenis Penelitian	38
3.2 Pencarian <i>Literature</i>	38
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi <i>Literature</i>	39
3.4 Studi Eligibilitas	39
3.5 Proses Pemilihan Artikel Terpilih.....	40
3.6 Definisi Operasional Penelitian	41
3.7 Ekstraksi Data.....	42
3.8 Analisis Data.....	43
3.9 Alur Pelaksanaan Penelitian	43
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	44
4.1 Gambaran Umum Pencarian <i>Literature</i>	44
4.2 Karakteristik Jurnal.....	45
4.3 Efektivitas dan Keamanan Dapagliflozin pada Pasien DM Komplikasi Kardiovaskular.....	47
4.4 Efektivitas dan Keamanan Dapagliflozin pada Pasien DM Komplikasi Gagal Ginjal Kronis dan Albuminuria.....	52
4.5 Pembahasan	55

	Halaman
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Penggolongan obat antidiabetes oral dan cara kerjanya 20
Tabel 2.2	Profil farmakologi penghambat SGLT-2..... 25
Tabel 2.3	<i>Hierarchy of evidence</i> 31
Tabel 3.1	Kata kunci pencarian <i>literature</i> 38
Tabel 4.1	Karakteristik jurnal yang digunakan 46
Tabel 4.2	Efektivitas dan keamanan Dapagliflozin pada pasien DM komplikasi kardiovaskular 47
Tabel 4.3	Efektivitas dan keamanan Dapagliflozin pada pasien DM komplikasi gagal ginjal kronik dan albuminuria 52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Alogaritma Terapi SGLT-2	18
Gambar 2.2 Kerangka konseptual	37
Gambar 3.1 Diagram alur pemilihan jurnal menurut PRISMA	41
Gambar 3.2 Alur pelaksanaan penelitian	43
Gambar 4.1 Proses kajian <i>literature</i>	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Skrining PubMed.....	67

DAFTAR SINGKATAN

ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
AUC	Area Under Curve
BB	Berat Badan
BMI	Body Mass Indeks
CKD	Chronic Kidney Disease
CVD	Cardiovascular Disease
CVOT	Cardiovascular Outcome Trial
CYP P450	Cytochrome P450
DAPA-HF	Dapagliflozin Heart Failure
DKA	Diabetic Ketoacidosis
DM	Diabetes Melitus
DPP-4i	Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor
D3OG	Dapagliflozin 3-O-Glucuronide
EBM	Evidence Based Medicine
EBP	Evidence Based Practice
EF	Ejection Fraction
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GDP	Gula darah Puasa
GFR	Glomerular Filtration Rate
GLP-1 RA	Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonist
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High-Density Lipoprotein

HF	Heart Failure
HRrEF	Heart Failure reduced Ejection Fraction
ISK	Infeksi Saluran Kemih
LDL	Low-Density Lipoprotein
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVH	Left Ventricular Hypertrophy
MeSH	Medical Subject Headings
OAD	Oral Anti-Diabetic
OHO	Obat Hipoglikemik Oral
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomized Control Trial
SCr	Serum Creatinine
SGLT-2 i	Sodium Glucose Co-transporter-2 inhibitor
SLR	Systematic Literature Review
TG	Trigliserida
UACR	Urine Albumin Creatinine Ratio
UGT1A9	Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase 1A9