

**KAJIAN LITERATUR EFEKTIVITAS DAN
KEAMANAN INSULIN DEGLUDEC PADA PASIEN
DIABETES MELITUS**



**ESTISAN SEPTYANA ATWINDA
2443017072**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2021**

**KAJIAN LITERATUR EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN INSULIN
DEGLUDEC 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

OLEH:
ESTISAN SEPTYANA ATWINDA
2443017072

Telah disetujui pada tanggal Juni 2021

Pembimbing I,



10/7/21

apt. Elisabeth K, S.Farm., M.Farm.Klin.

NIK.241.14.0831

Pembimbing II,



apt. Yufita R.W S.Farm.,M.Farm.Klin.

NIK.241.19.1061

Penguji I



apt. Drs. Didik Hasmono,MS.,

NIP. 195809111986011001

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi atau karya ilmiah saya, dengan judul : **Kajian Literatur Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec 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, 11 Juni 2021



Estisan Septyana Atwinda
2443017072

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

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

Surabaya, 11 Juni 2021



Estisan Septyana Atwinda
2443017072

ABSTRAK

KAJIAN LITERATUR EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN INSULIN DEGLUDEC PADA PASIEN DIABETES MELITUS

ESTISAN SEPTYANA ATWINDA
2443017072

Diabetes melitus adalah kelompok penyakit metabolisme yang dikarakterisasi oleh hiperglikemia akibat dari efek sekresi insulin, atau karena kerja dari insulin maupun keduanya. Insulin degludec merupakan insulin kerja panjang generasi kedua, berbeda dengan insulin glargine dan insulin detemir yang merupakan insulin kerja panjang generasi pertama. Telah dikembangkannya insulin generasi kedua ini, memberikan fleksibilitas yang lebih besar dalam penentuan dosis dengan mempertahankan kontrol glikemik dan bermanfaat untuk pasien yang aktif dan memiliki aktivitas berat. Insulin degludec setelah injeksi subkutan, multi-heksamer insulinin degludec larut terbentuk di jaringan subkutan, dimana monomer secara perlahan dan diserap ke dalam sirkulasi sistemik. Distribusi insulin degludec memiliki waktu paruh insulin adalah 25 jam. Onset kerjanya dalam 30-90 menit, dan durasi kerjanya adalah lebih dari 42 jam. Metabolisme utama berada di ginjal. Metabolisme akan ditingkatkan saat melewati hati, dan diekskresi melalui urin 0,03 L/kg (2,1 L/jam pada 70 kg individu). Penelitian ini menggunakan database PUBMED dan strategi pencarian literatur menggunakan PICO dan *Boolean Operator* seperti *and*, *or* atau *not*. Literatur yang didapatkan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 19 jurnal. Data literatur dari 19 jurnal diekstraksi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi beserta kelayakan data literatur dilihat dari segi efektivitas dan keamanan. Parameter keberhasilan dilihat dari menurunnya HbA1c, GDP, GDA, GD2PP dari hasil laboratorium awal. Hasil dari penelitian ini menyatakan bahwa Insulin degludec efektif digunakan pada pasien diabetes melitus (diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional) baik dengan komplikasi ataupun tanpa komplikasi dengan dosis yang direkomendasikan yaitu 0,25 IU/kg – 0,55 IU/kg perhari, sehari satu kali. Efek samping mayor yang sering terjadi adalah hipoglikemia dan efek samping lain yang perlu diwaspadai adalah nasofaringitis dan efek samping ringan lain seperti nyeri punggung, lipodistrofi.

Kata Kunci: Insulin Degludec, Diabetes Melitus, HbA1c, GDP, GDA, GD2PP, Hipoglikemia

ABSTRACT

A LITERATURE REVIEW OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INSULIN DEGLUDEC AS A THERAPY IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

ESTISAN SEPTYANA ATWINDA

2443017072

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from the effects of insulin secretion, or due to the action of insulin or both. Insulin degludec is a second-generation long-acting insulin, in contrast to insulin glargine and insulin detemir, which are long-acting insulins of the first generation. With the development of this second generation insulin, it provides greater flexibility in dosage determination while maintaining glycemic control and is beneficial for active and strenuous patients. Insulin degludec after subcutaneous injection, multi-hexamer soluble insulinin degludec is formed in the subcutaneous tissue, where the monomer is slowly and absorbed into the systemic circulation. Distribution of insulin degludec has an insulin half-life of 25 hours. The onset of action is within 30-90 minutes, and the duration of action is more than 42 hours. The main metabolism is in the kidneys. Metabolism is increased as it passes through the liver, and is excreted in the urine by 0.03 L/kg (2.1 L/hour in a 70 kg individual). This study uses the PUBMED database and literature search strategy using PICO and Boolean Operators such as and, or or not. The literature obtained in this study were 19 journals. Literature data from 19 journals were extracted according to the inclusion and exclusion criteria along with the feasibility of the literature data in terms of effectiveness and safety. The parameters of success were seen from the decrease in HbA1c, GDP, GDA, GD2PP from the initial laboratory results. The results of this study indicate that insulin degludec is effectively used in patients with diabetes mellitus (type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus) either with complications or without complications with the recommended dose of 0.25 IU/kg – 0.55 IU/kg per day, once a day. The major side effect that often occurs is hypoglycemia and other side effects to watch out for are nasopharyngitis and other minor side effects such as back pain, lipodystrophy.

Keyword: Insulin Degludec, Diabetes Melitus, HbA1c, FPG, RBS, PPPG, Hypoglycemia.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Literatur Efektivitas Dan Keamanan Insulin Degludec 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. Allah Yang Maha ESA yang selalu memberikan rahmat dan hidayahnya kepada penulis dari awal hingga akhir proses studi sarjana farmasi.
2. apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, memotivasi, serta memberikan dukungan selama proses penulisan skripsi.
3. apt. Yufita Ratnasari S.Farm.,M.Farm.Klin selaku dosen pembimbing kedua atas segala bimbingan, nasehat, dukungan, waktu dan motivasi selama proses penulisan skripsi.
4. apt. Drs. Didik Hasmono,MS., selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan banyak pengarahan dan ilmu baru yang bermanfaat bagi pembuatan skripsi ini.

5. apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan kritik dan masukan untuk perbaikan penelitian ini sehingga dapat berjalan dengan baik.
6. apt.Drs. 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. Yudy TjahjonoB.Sc.Biol., M.Sc.Biol 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 material 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 Apotek Kimia Farma Dukuh Kupang Surabaya yang telah mendukung, membantu, dan memotivasi penulis selama studi dan dalam proses penelitian.
11. Teman-teman “Canda Sayang” yang telah mendukung, menemani, dan membantu selama studi dan dalam proses penelitian.
12. 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, 11 Juni 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a surname, written over a circular stamp containing the letter 'G'.

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang Diabetes Melitus.....	7
2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus.....	7
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	8
2.1.3 Diagnosis dan Pemeriksaan Diabetes Melitus.....	10
2.1.4 <u>Faktor Resiko</u> Diabetes Melitus.....	12
2.1.5 <u>Epidemiologi</u> Diabetes Melitus.....	13
2.1.6 <u>Komplikasi</u> Diabetes Melitus.....	13
2.1.7 <u>Tanda dan Gejala</u> Diabetes Melitus.....	15
2.2 Tinjauan Penatalaksanaan Diabetes Melitus.....	17
2.2.1 Terapi Non Farmakologi.....	18

	Halaman
2.2.2	Terapi Farmakologi 19
2.2.3	Konsep Insulin Basal dan Prandial..... 24
2.2.4	Klasifikasi Insulin..... 26
2.2.5	Penggunaan Insulin <i>Rapid Acting, Insulin Intermediate Acting</i> dan <i>Long Acting</i> 30
2.2.6	Hal-Hal Yang Perlu Diperhatikan Dalam Penggunaan OAD..... 31
2.2.7	Pengelolaan Diabetes Melitus..... 33
2.3	Tinjauan tentang Insulin Degludec..... 34
2.3.1	Farmakodinamika Insulin Degludec..... 35
2.3.2	Farmakokinetika Insulin Degludec..... 36
2.3.3	Penggunaan Insulin Degludec pada Diabetes Melitus..... 37
2.4	Tinjauan tentang EBP..... 38
2.5	Tinjauan tentang Hirarki EBM..... 42
2.6	Tinjauan tentang Kajian Literatur..... 44
2.7	Tinjauan tentang <i>Database Pubmed</i> 47
2.8	Tinjauan tentang Kerangka Konseptual..... 50
BAB 3. METODE PENELITIAN	
3.1	Jenis Penelitian 51
3.2	<u>Pencarian Literatur</u> 51
3.3	Kriteria Inklusi dan <u>Eksklusi</u> 52
3.4	Studi Eligibilitas..... 52
3.5	<u>Proses Pemilihan Artikel Terpilih</u> 53
3.6	<u>Definisi Operasional Penelitian</u> 54

	Halaman
3.7 Ekstraksi Data.....	55
3.8 Analisis Data.....	56
3.9 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	56
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1 Gambaran Umum Proses Pencarian Literatur.....	57
4.2 Karakteristik Jurnal Terpilih.....	58
4.3 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec terhadap Kontrol Glikemik pada Pasien DM.....	58
4.4 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien DM Komplikasi	59
4.4.1 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien DM Komplikasi Kardiovaskuler... ..	59
4.4.2 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien DM Komplikasi Gangguan Ginjal Kronik.....	59
4.5 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien Diabetes Melitus.....	59
4.6 Pembahasan.....	76
4.6.1 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec terhadap Kontrol Glikemik pada Pasien DM.....	77
4.6.2 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien DM Komplikasi Kardiovaskular.....	77
4.6.3 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien DM Komplikasi Gagal Ginjal Kronis.....	77
4.6.4 Efektivitas dan Keamanan Insulin Degludec pada Pasien DM Gestasional.....	78
4.6.5 Profil Keamanan Insulin Degludec.....	78

Halaman

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1	Kesimpulan	80
5.2	Saran.....	80
5.3	DAFTAR PUSTAKA.....	81
5.4	LAMPIRAN.....	88

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kadar Tes Laboratorium Darah.....	11
Tabel 2.2 Kadar Gula Darah Sewaktu dan Puasa.....	11
Tabel 2.3 Profil Obat Antihiperqlikemia Oral yang Tersedia di Indonesia.....	25
Tabel 2.4 Karakteristik Sediaan Insulin.....	21
Tabel 3.1 Strategi Pencarian Literatur.....	52
Tabel 4.1 Karakteristik Jurnal Yang Digunakan.....	58
Tabel 4.2 Ekstraksi Jurnal Efektivitas dan Keamanan Terapi Insulin Degludec pada Diabetes Pasien Melitus.....	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Obat Anti Diabetes.....	19
Gambar 2.2 Struktur Insulin Degludec.....	34
Gambar 2.3 Piramida Hierarki Bukti Ilmiah.....	44
Gambar 2.4 Kerangka Konseptual.....	50
Gambar 3.1 Diagram alur pemilihan jurnal menurut PRISMA.....	50
Gambar 3.2 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	56
Gambar 4.1 Alur Proses Skrining Literatur Terpilih.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Skrining PUBMED.....	89