

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
PENGUNAAN SAXAGLIPTIN PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI
PENYAKIT GINJAL KRONIK**



FREDERICA LIDYA SEMBIRING

2443018316

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2022

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN
PENGUNAAN SAXAGLIPTIN PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI PENYAKIT GINJAL
KRONIK**

SKRIPSI

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

OLEH:

FREDERICA LIDYA SEMBIRING

2443018316

Telah disetujui pada tanggal 28 April 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



apt. Diga Albrian S, S. Farm., M.Farm.
NIK. 241.18.0995

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: **Kajian Pustaka Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Saxagliptin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 1 Juli 2022



Frederica Lidya Sembiring
2443018316

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, 1 Juli 2022



Frederica Lidya Sembiring
2443018316

ABSTRAK

KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PENGUNAAN SAXAGLIPTIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI PENYAKIT GINJAL KRONIK

FREDERICA LIDYA SEMBIRING
2443018316

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang menyebabkan peningkatan glukosa darah serta gangguan pada metabolisme protein dan lemak. Menurut *International Diabetes Federation* DM tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum terjadi dengan prevalensi sekitar 90% masyarakat di seluruh dunia. Komplikasi DM yang paling umum terjadi adalah penyakit gagal ginjal kronik. Obat anti diabetes yang direkomendasikan untuk pasien DM disertai gagal ginjal kronis salah satunya adalah saxagliptin dari golongan inhibitor *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4). Kajian pustaka ini bertujuan untuk memaparkan bukti ilmiah terkini terkait efektivitas dan keamanan terapi Saxagliptin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi penyakit ginjal kronik. Pencarian artikel ilmiah terkait dilakukan dengan menggunakan *database* PubMed dan Google Scholar. Didapatkan 16 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Secara keseluruhan, berdasarkan artikel terpilih didapatkan data bahwa penggunaan saxagliptin pada dosis 2,5 mg/hari dan 5 mg/hari efektif dalam menurunkan nilai HbA1C maupun Glycated albumin pada pasien DM dengan gangguan PGK *mild – severe*. Kemampuan penurunan HbA1C menurun pada pasien DM dengan ESRD. Efek saxagliptin terhadap perburukan GFR masih heterogen, beberapa artikel menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan antara saxagliptin dengan plasebo terutama pada pasien DM ESRD. Kombinasi Dapagliflozin dan Saxagliptin dapat menekan perburukan GFR yang lebih efektif dibandingkan plasebo tetapi tidak ada perbedaan signifikan dengan monoterapi. Frekuensi kejadian hipoglikemia dan gangguan kardiovaskular terjadi pada kelompok saxagliptin akan tetapi tidak signifikan di seluruh artikel. Penggunaan saxagliptin 5 mg/hari dan 2,5 mg/hari aman untuk pasien DM tipe 2 dengan PGK *mild – severe*.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, penyakit ginjal kronik, Saxagliptin, efektivitas, keamanan.

ABSTRACT

A LITERATURE REVIEW ON THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SAXAGLIPTIN AS A THERAPY IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH COMPLICATIONS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

**FREDERICA LIDYA SEMBIRING
2443018316**

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that causes an increase in blood glucose and disturbances in protein and fat metabolism. According to the International Diabetes Federation, diabetes mellitus type 2 is the most common type of diabetes with a prevalence of about 90% of people worldwide. The most common complication of DM is chronic kidney failure. One of the definitive anti-diabetic drugs for DM patients with chronic efforts is saxagliptin as dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor. This literature review aims to present the current evidence regarding the effectiveness and safety of Saxagliptin therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with complications of chronic kidney disease. The search for related scientific articles was carried out using the PubMed and Google Scholar databases. There were 16 articles that met the inclusion criteria. Overall, based on selected articles, data were obtained that the use of saxagliptin at doses of 2.5 mg/day and 5 mg/day was effective in reducing HbA1C and GA values in DM patients with mild-severe CKD disorders. The ability to lower HbA1C is decreased in DM patients with ESRD. The effect of saxagliptin on worsening GFR is still heterogeneous, several articles state that there is no significant difference between saxagliptin and placebo, especially in ESRD DM patients. The combination of Dapagliflozin and Saxagliptin can suppress the effectiveness of worsening GFR more than placebo but there is no significant difference with monotherapy. The frequency of events of hypoglycemia and cardiovascular disorders occurred in the saxagliptin group but was not significant across articles. The use of saxagliptin 5 mg/day and 2.5 mg/day is safe for type 2 DM patients with mild to severe CKD.

Keywords: diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, Saxagliptin, effectiveness, safety.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Pustaka Efektivitas dan Keamanan Penggunaan Saxagliptin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik”** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yang Maha Kuasa yang selalu menyertai dan memberkati setiap proses yang ada sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. apt. Diga Albrian Setiadi, S. Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing pertama dan penasehat akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, memotivasi, serta memberikan dukungan selama proses penulisan skripsi dan sepanjang proses perkuliahan.
3. apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm selaku dosen pembimbing kedua atas segala bimbingan, nasehat, dukungan, waktu dan motivasi yang diberikan selama proses penulisan skripsi.
4. apt. Elisabeth Kasih, S.Farm., M.Farm.Klin dan apt. Yufita Ratnasari W., S.Farm., M.Farm.Klin selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak pengarahan berupa kritik dan masukan untuk perbaikan penelitian ini sehingga dapat selesai dengan baik.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Adik-adik penulis yang selalu mendoakan dan memberi penghiburan serta semangat kepada penulis sehingga semua proses ini bisa penulis lewati dengan baik.
9. Teman-teman dan sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah mendukung penulis selama proses studi.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, saya menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata, skripsi ini saya persembahkan kepada almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi masyarakat dan bagi perkembangan ilmu kefarmasian.

Surabaya, 1 Juli 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan tentang Diabetes Melitus	8
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus	8
2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus	8
2.1.3 Gejala Diabetes Melitus.....	10
2.1.4 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	11
2.1.5 Komplikasi Diabetes Melitus	13
2.1.6 Diagnosis Diabetes Melitus	15
2.1.7 Penatalaksanaan Diabetes Melitus.....	17
2.2 Tinjauan tentang Saxagliptin	21
2.2.1 Farmakokinetika Saxagliptin.....	21

	Halaman
2.2.2	Farmakodinamika Saxagliptin 22
2.2.3	Penggunaan Saxagliptin pada Diabetes Melitus tipe 222
2.3	Tinjauan tentang EBP.....23
2.4	Tinjauan tentang Kajian Pustaka27
2.5	Tinjauan tentang Database29
2.5.1	PubMed/MEDLINE30
2.5.2	Google Scholar30
2.6	Tinjauan tentang Pearl Growing.....30
2.7	Kerangka Konseptual32
BAB 3. METODE PENELITIAN34	
3.1	Jenis Penelitian34
3.2	Pencarian Pustaka34
3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi35
3.3.1	Kriteria Inklusi Jurnal35
3.3.2	Kriteria Eksklusi Jurnal36
3.4	Proses Pemilihan Artikel Terpilih36
3.5	Definisi Operasional Penelitian37
3.6	Ekstraksi Data.....38
3.7	Analisis Data39
3.8	Alur Pelaksanaan Penelitian39
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN40	
4.1	Hasil Penelitian.....40
4.1.1	Gambaran Umum Proses Pencarian Pustaka40
4.1.2	Karakteristik Pustaka Terpilih42
4.1.3	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter HbA1c49

	Halaman
4.1.4	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Glycated Albumin49
4.1.5	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Glomerular Filtration Rate (GFR)49
4.1.6	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Nilai Albuminuria.....49
4.1.7	Keamanan Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Kejadian Hipoglikemia dan Gangguan Kardiovaskular50
4.2	Pembahasan65
4.2.1	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter HbA1c65
4.2.2	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Glycated Albumin69
4.2.3	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Glomerular Filtration Rate (GFR)71
4.2.4	Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Nilai Albuminuria.....74
4.2.5	Keamanan Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Kejadian Hipoglikemia dan Gangguan Kardiovaskular76
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN81	
5.1	Kesimpulan81

	Halaman
5.2 Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN	89

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Kadar Tes Laboratorium Darah	16
Tabel 2.2 Perbedaan Systematic Review dan Traditional Review.....	29
Tabel 3.1 Strategi Pencarian Pustaka Terkait	34
Tabel 4.1 Karakteristik Artikel Penelitian Terpilih.....	43
Tabel 4.2 Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter HbA1c	51
Tabel 4.3 Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Glycated Albumin	56
Tabel 4.4 Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Glomerular Filtration Rate (GFR)	57
Tabel 4.5 Efektivitas Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Nilai Albuminuria	59
Tabel 4.6 Keamanan Saxagliptin pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Parameter Kejadian Hipoglikemia dan Gangguan Kardiovaskular.....	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia Tahun 2013 dan 2018	9
Gambar 2.2 Prevalensi Diabetes Melitus Menurut Provinsi Tahun 2018	10
Gambar 2.3 Alogaritme Terapi	20
Gambar 2.4 Struktur Kimia saxagliptin	21
Gambar 2.5 Analogi Triad of Evidence-Based Practice	23
Gambar 2.6 Kerangka Konseptual	32
Gambar 3.1 Proses Pemilihan Artikel Terpilih	37
Gambar 3.2 Alur Pelaksanaan Penelitian	39
Gambar 4.1 Alur Proses Skrining Pustaka Terpilih	41

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A Skrining Artikel	89

DAFTAR SINGKATAN

AGEs	<i>Advance Glycosilation End-products</i>
ASCVD	<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
BCS	<i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
DAPA	<i>Dapagliflozin</i>
DPP-4	<i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>
EBP	<i>Evidence-based practice</i>
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ESRD	<i>End Stage Renal Disease</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GA	<i>Glycated Albumin</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
GIP	<i>Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	<i>Agonis Glucagon-Like peptide-1</i>
HF	<i>Heart Failure</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RhoA	<i>Ras Homolog Family Member A</i>
SAXA	<i>Saxagliptin</i>
SGLT-2	<i>Sodium Glucose Cotransporter-2</i>