

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronis sehingga menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Kondisi patologis tersebut dapat terjadi akibat kelainan sekresi insulin, penurunan respon tubuh terhadap insulin, dan atau keduanya. Insulin merupakan salah satu hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berfungsi dalam menjaga keseimbangan kadar glukosa darah. Salah satu peran penting insulin dalam regulasi glukosa darah adalah dengan cara menstimulasi transporter glukosa dalam proses *uptake* glukosa darah ke dalam sel untuk dimetabolisme salah satunya menjadi sumber energi bagi tubuh. Gangguan dalam proses *uptake* glukosa dan sekresi insulin tersebut menyebabkan kondisi peningkatan kadar glukosa darah atau yang disebut dengan hiperglikemia dan dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan komplikasi kesehatan yang melumpuhkan hingga mengancam jiwa. Penyakit DM dapat diklasifikasikan menjadi empat tipe yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lainnya. Diabetes Mellitus tipe 1 terjadi akibat adanya reaksi autoimun yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan berdampak pada penurunan produksi insulin. Pada DM tipe 2 produksi dan kadar insulin dalam tubuh masih dikategorikan normal akan tetapi kondisi hiperglikemia terjadi akibat penurunan sensitivitas reseptor insulin di sel tubuh sehingga kerja hormone insulin menjadi kurang optimal. 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. Pada DM tipe lain terjadi akibat penyakit dari pankreas eksokrin (pankreatitis), endokrinopati (acromegaly, *cushing syndrome*), dan induksi obat atau zat kimia (IDF, 2019). 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).

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 terjadi hampir di seluruh Dunia, terutama terjadi di Negara *Low-Middle Income* (berpendapatan menengah kebawah) salah satunya Indonesia. Pada tahun 2019, Indonesia menempati peringkat ke-7 di dunia dengan jumlah 13,7 juta orang yang terdiagnosis DM (Saeedi *et al.*, 2019). Menurut Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa secara nasional prevalensi DM berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala adalah 1,5 %; sedangkan berdasarkan hasil pengukuran gula darah pada penduduk umur > 15 tahun yang bertempat tinggal diperkotaan adalah 10,9%. 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. Kondisi hiperglikemia kronis yang terjadi pada pasien DM dapat memengaruhi fungsi fisiologi sistem syaraf,

pembuluh darah, dan inflamasi sehingga organ lain juga ikut terkena dampaknya. Prevalensi komplikasi terbanyak pada pasien DM adalah penyakit kardiovaskular, stroke, dan gagal ginjal. Adanya komplikasi pada pasien DM dapat meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan pasien. 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.

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) (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. Apabila perubahan gaya hidup masih belum mampu mengontrol kadar gula darah pasien secara signifikan, maka perlu dikombinasikan dengan terapi farmakologi menggunakan obat anti diabetes. Terapi antidiabetes yang direkomendasikan saat ini dapat berupa Obat Hipoglikemik Oral (OHO) atau Oral Anti Diabetes (OAD), injeksi non insulin, dan analog insulin (ADA, 2020). OAD yang tersedia di Indonesia saat ini antara lain adalah golongan biguanid, sulfonilurea, tiazolidinedion, penghambat α -glukosidase, *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dan penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT2). Salah satu OAD yang saat ini banyak digunakan dalam terapi pada pasien DM Tipe 2 adalah Inhibitor SGLT-2. Mekanisme kerja dari golongan inhibitor SGLT-2 adalah dengan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus distal ginjal melalui penghambatan kompetitif transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah Empaglifozin, Canaglifozin, dan Dapaglifozin (Decroli, 2019). Berdasarkan pedoman terbaru yang diterbitkan oleh ADA,

penggunaan SGLT-2 direkomendasikan untuk pasien DM dengan komplikasi.

SGLT-2 merupakan terapi OAD yang direkomendasikan oleh ADA (2020) untuk pasien DM dengan komplikasi kardiovaskular, obesitas, gagal ginjal, dan pasien DM yang belum mencapai target HbA1C yang diinginkan. Beberapa penelitian telah dilaksanakan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan inhibitor SGLT-2 pada pasien Diabetes Mellitus dengan komplikasi. Sebanyak 12 uji klinik acak telah dilaksanakan dengan waktu pengamatan 12 - 24 minggu untuk mengevaluasi efektivitas maupun keamanan penggunaan Dapagliflozin. Dalam 4 buah uji klinik, Dapagliflozin diberikan sebagai monoterapi dan 8 studi lainnya sebagai kombinasi dengan antidiabetes lain yang telah diberikan sebelumnya atau sebagai *terapi* kombinasi dengan Metformin. Salah satu dari penelitian tersebut melaporkan kejadian ketoasidosis pada *postmarketing surveillance* pasien DM tipe 1 dan 2 yang diberikan terapi Dapagliflozin. Kasus ketoasidosis fatal terjadi pada penggunaan Dapagliflozin untuk pasien DM tipe 1 (Pathni, 2019). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Fiorreto (2018) mengenai efektivitas dan keamanan Dapagliflozin pada pasien dengan DM tipe 2 dengan komplikasi gangguan ginjal secara *double blind randomization* menyatakan bahwa kelompok Dapagliflozin lebih unggul dibandingkan kelompok plasebo. Pada minggu ke-24 Dapagliflozin secara signifikan mampu menurunkan nilai HbA1c pasien (-0,34%), berat badan (-1,25 kg), kadar gula darah puasa (0,99 mmol/L), tekanan darah sistolik (-3,1 mmHg), dan perbaikan profil GFR atau *glomerular filtration rate* dibanding plasebo (Fiorreto *et al.*, 2018). Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan tersebut bervariasi mulai dari penggunaan Dapagliflozin sebagai monoterapi hingga sebagai terapi kombinasi dengan beberapa antidiabetes lainnya. 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 persepsian 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 Dapagliflozin sebagai salah satu obat antidiabetes dalam pengobatan DM komplikasi maka dari itu penting untuk dilaksanakan penelitian literature review dengan tujuan mengevaluasi efektivitas (kontrol glukosa darah, HbA1C, parameter gagal ginjal, parameter kardiovaskular) dan keamanan (kejadian hipoglikemia dan ketoasidosis) Dapagliflozin terutama pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi 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 Dapagliflozin untuk pasien Diabetes Mellitus dengan komplikasi kardiovaskular dan gagal ginjal.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penggunaan Dapagliflozin pada pasien Diabetes Mellitus yang disertai komplikasi?
2. Bagaimana profil keamanan obat Dapagliflozin pada pasien Diabetes Mellitus yang disertai komplikasi?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengkaji efektivitas dan keamanan obat Dapagliflozin pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Pasien

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi yang berarti terhadap penyakit komplikasi yang dialami oleh pasien diabetes melitus sehingga dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas.

2. Bagi Fakultas

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi para masyarakat akademik yaitu para mahasiswa dan dosen, serta dapat dimanfaatkan sebagai gambaran dan sumber informasi untuk dikembangkan menjadi penelitian lanjutan.

3. Bagi Penyelenggara Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang pengobatan pasien sehingga, dapat merencanakan strategi intervensi untuk melihat bagaimana efektivitas dan keamanan Dapagliflozin pada pasien DM dengan komplikasi dan mengurangi komplikasi yang terjadi. Dengan demikian, diharapkan derajat kesehatan masyarakat semakin meningkat.

4. Bagi Peneliti

Dapat menambah pengalaman dan wawasan pada dunia kefarmasian dengan pelaksanaan *literature review* terkait efektivitas dan kemanan obat Dapagliflozin pada diabetes melitus dengan komplikasi.