

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA, 2010) dan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2011), diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada ginjal, mata, saraf dan pembuluh darah. Prevalensi penderita diabetes mellitus di Indonesia telah diprediksi oleh *World Health Organization* (WHO) dengan angka kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (PERKENI, 2011).

Salah satu komplikasi diabetes mellitus yang cukup berat adalah terjadinya nefropati yang merupakan penyebab utama terjadinya gagal ginjal terminal. Sekitar 20-40% penyandang diabetes mellitus akan mengalami nefropati (PERKENI, 2011). Data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2008, menyatakan bahwa diabetes mellitus merupakan penyebab utama gagal ginjal, 48.374 orang dengan diabetes mellitus memulai terapi untuk penyakit ginjal tahap akhir serta terdapat 202.290 penderita penyakit ginjal tahap akhir di Amerika Serikat pada tahun 2008 yang harus hidup bergantung pada dialisis dan transplantasi ginjal. Sedangkan menurut penelitian di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, diabetes nefropati merupakan penyebab kedua terjadinya gagal ginjal kronik setelah glomerulonefritis kronik pada tahun 2006 yaitu sebesar 28,57% (Diantari, 2008).

Penderita diabetes mellitus dengan gangguan fungsi ginjal atau disebut diabetes nefropati memerlukan berbagai pertimbangan antara lain adanya penurunan ekskresi obat lewat ginjal sehingga dapat meningkatkan konsentrasi obat dalam darah. Idealnya dosis obat yang diberikan perlu disesuaikan dengan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) atau indeks fungsi ginjal penderita (Brater dan Hall, 2000). Terapi obat diabetes mellitus yang tidak tepat dapat menimbulkan

masalah terkait obat, beberapa hal yang menyebabkan obat tersebut tidak tepat yaitu obat yang digunakan tidak efektif, alergi dengan obat yang diberikan, obat kontraindikasi, resisten dengan obat yang digunakan dan penderita menerima kombinasi produk obat yang tidak perlu atau polifarmasi (DepKes RI, 2005).

Berdasarkan latar belakang, penelitian mengenai evaluasi ketepatan obat antidiabetik dan antihipertensi pada pasien rawat inap diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi nefropati perlu dilakukan, untuk melihat apakah obat yang digunakan sudah memenuhi tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien dan tepat dosis sesuai dengan acuan buku standar yang dipakai yaitu Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia tahun 2011, *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 7 edition* tahun 2008, *Joint National Committee (JNC VII, 2004)*, *British National Formulary (BNF, 2007)*.

## **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana ketepatan obat antidiabetik dan antihipertensi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi nefropati yang meliputi aspek tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien dan tepat dosis di RSUD Dr Moewardi periode Januari hingga Juli 2014?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kerasionalan pemberian obat antidiabetik dan antihipertensi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi nefropati di RSUD Dr. Moewardi.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Diabetes mellitus**

#### **a. Definisi**

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2011) dan *American Diabetes Association (ADA, 2010)* diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang mempunyai karakteristik hiperglikemia yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya, yang

menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah.

### **b. Klasifikasi**

Klasifikasi etiologis diabetes mellitus dibagi dalam 4 jenis yaitu:

#### 1). Diabetes mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas yang disebabkan oleh autoimun. Pada diabetes mellitus tipe ini tidak terdapat sekresi insulin yang dapat ditentukan dengan level protein c-peptida. Manifestasi klinik dari diabetes mellitus tipe ini adalah ketoasidosis.

#### 2). Diabetes mellitus tipe 2

Diabetes mellitus tipe ini terjadi karena resistensi insulin yaitu turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Onset diabetes mellitus tipe ini terjadi perlahan-lahan karena merupakan gejala asimtomatik. Diabetes mellitus tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

#### 3). Diabetes mellitus tipe lain

Diabetes mellitus ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, karena obat atau zat kimia dan karena infeksi virus.

#### 4). Diabetes mellitus gestasional

Terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. Penderita diabetes mellitus gestasional memiliki resiko lebih besar untuk menderita diabetes mellitus yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (ADA, 2010)

### **c. Diagnosis**

Diagnosis diabetes mellitus dapat diketahui dari keluhan antara lain :

- 1) Keluhan klasik : banyak buang air kecil (poliuria), banyak minum (polidipsia), banyak makan (polifagia) dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- 2) Keluhan lain berupa : badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur.

(PERKENI, 2011)

## 2. Pengobatan diabetes mellitus

Pengobatan pada pasien diabetes mellitus bertujuan untuk mengembalikan metabolisme gula darah menjadi normal, mencegah timbulnya komplikasi, memberikan pengetahuan dan memotivasi penderita agar dapat merawat dirinya dari penyakit diabetes mellitus (Lanywati, 2001).

**Tabel 1. Monografi obat antidiabetik oral**

Golongan	Generik	Nama Dagang	Sediaan mg/tab	Dosis harian (mg)	Lama Kerja (Jam)	Frek/hari	Waktu	
Sulfonil-urea	Glibenklamid	Daonil	2,5-5	2,5-15	12-24	1-2	Sebelum Makan	
	Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16	1-2		
		Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1		
	Glikazid	Diamicron	80	80-320	10-20	1-2		
		Diamicron-MR	30-60	30-120	24	1		
	Glikuidon	Glurenorm	30	30-120	6-8	2-3		
		Glimepirid	Amaryl	1,2,3,4	0,5-6	24		1
			Gluvas	1,2,3,4	1-6	24		1
			Amadiab	1,2,3,4	1-6	24		1
Metrix	1,2,3,4		1-6	24	1			
Glinid	Repaglinid	Dexanorm	1	1,5-6	-	3		
	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3		
Tiazolidindion	Pioglitazone	Pionix	15-30	15-45	18-24	1	Tidak tergantung jadwal makan	
		Actos	15-30	15-45	24	1		
		Deculin	15-30	14-45	24	1		
Penghambat Alfa Glukosida	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300		3	Bersama suapan pertama	
		Eclid	50-100	100-300		3		
Biguanid	Metformin	Glucophage	500-850	250-3000	6-8	1-3	Bersama / sesudah makan	
		Glumin	500	500-3000	6-8	2-3		
	Metformin XR	Glucophage-XR	500-750		24	1		
		Glumin-XR	500	500-2000	24	1		
Penghambat DPP-4	Vidagliptin	Galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak tergantung jadwal makan	
	Sitagliptin	Januvia	25,50,100	25-100	24	1		
	Saxagliptin	Onglyza	5	5	24	1		
Obat Kombinasi tetap	Metformin+ Glibenklamid	Glucovance	250/1,25	Total glibenklamid 20mg/hari	12-24	1-2		
			500/2,5					
	Pioglitazone+ Metformin	Pionix M	15/500	Total pioglitazone maksimal 45mg/hari	18-24	1		
			30/850					
	Glimepirid+ Metformin	Amaryl-Met FDC	1/250	2/500 4/1000		2		
2/500								
Sitagliptin+ Metformin	Janumet	50/500	Total Sitagliptin maksimal 100mg/hari		1	Bersama / sesudah makan		
		50/1000						
Vildagliptin+ Metformin	Galvusmet	50/500	Total vildagliptin maksimal 100mg/ hari		12-24	2		
		50/850						
			50/1000					

**a. Metformin**

Metformin mempunyai efek utama menurunkan kadar glukosa puasa dan produksi glukosa oleh hepar. Metformin tidak menyebabkan penambahan ataupun penurunan berat badan. Monoterapi menggunakan metformin mampu menurunkan kadar glukosa darah sebesar 1,5%. Kontraindikasi pemakaian metformin adalah disfungsi ginjal walaupun kontraindikasi ini jarang terjadi tetapi fatal akibatnya. Metformin memiliki waktu paruh pendek yaitu sekitar 6 jam dan dieliminasi 90% melalui ekskresi ginjal dalam 24 jam. Dosis metformin 500 mg atau 850 mg, dimulai dari 500 mg meningkat bertahap mingguan sampai dosis mencapai toleransi maksimal, normalnya 2 gram per hari. Frekuensi pemberian obatnya 1 sampai 3 kali per hari diminum bersamaan atau sesudah makan.

(Boyle dkk, 2010)

**b. Sulfonilurea**

Mekanisme kerja sulfonilurea adalah dengan menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan cara meningkatkan sekresi insulin. Sulfonilurea mempunyai efek samping hipoglikemia yang bisa berlangsung lama dan mengancam hidup. Klorpropamid dan glibenklamid tidak disarankan untuk pasien lanjut usia dan pasien insufisiensi ginjal. Untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal masih dapat digunakan glikuidon, glikazid atau tolbutamid yang kerjanya singkat (Depkes, 2005). Dosis untuk glikuidon 30 mg per tablet dengan frekuensi 2 sampai 3 kali per hari sebelum makan, dosis glikazid 80 mg per tablet dengan frekuensi 1 sampai 2 kali per hari sebelum makan.

(PERKENI, 2011)

**c. Glinide**

Glinide mempunyai mekanisme kerja seperti sulfonilurea yakni menstimulasi sekresi insulin tetapi memiliki waktu paruh dalam sirkulasi yang lebih pendek daripada sulfonilurea dan harus diminum dalam frekuensi yang lebih sering. Obat yang sering digunakan pada golongan ini adalah repaglinida dan nateglinida, pada umumnya obat turunan ini dipakai dalam bentuk kombinasi dengan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Dosis repaglinida 1 mg per tablet

dengan frekuensi 3 kali per hari 1 tablet sebelum makan, dosis untuk nateglinid 120 mg per tab dengan frekuensi 3 kali per hari 1 tablet sebelum makan.

(PERKENI, 2011)

#### **d. Penghambat $\alpha$ -glukosidase**

Mekanisme kerja penghambat  $\alpha$ -glukosidase dengan cara menghambat pemecahan polisakarida di usus halus sehingga absorpsi monosakarida berkurang menyebabkan penghambatan peningkatan kadar glukosa setelah makan. Pengobatan ini tidak menyebabkan hipoglikemik. Obat ini dapat diberikan sebagai obat tunggal dan dianjurkan untuk memberikannya bersama suap pertama setiap kali makan, obat yang digunakan *acarbose* dengan dosis 50 sampai 100 mg per tablet frekuensi 3 kali per hari 1 tablet bersama suapan pertama. Efek samping biasanya perut kurang enak, kadang-kadang diare, yang berkurang setelah pengobatan berlangsung lebih lama.

(PERKENI, 2011)

#### **e. Thiazolidinedione**

Efek *thiazolidinedione* dalam menurunkan kadar glukosa darah pada pemakaian monoterapi mampu menurunkan kadar glukosa darah sebesar 0,5 – 1,4%. Mekanismenya dengan cara meningkatkan sensitifitas otot, lemak dan hepar terhadap insulin. Obat yang digunakan adalah *pioglitazone* dengan dosis 15 sampai 30 mg per tablet frekuensinya 1 kali per hari 1 tablet tidak bergantung jadwal maka

(PERKENI, 2011)

#### **f. Insulin**

Insulin termasuk obat yang paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Insulin tidak memiliki dosis maksimal. Dosis yang digunakan tergantung dari berat badan dan peningkatan hipoglikemik. Walaupun sebagian besar penderita diabetes mellitus tipe 2 tidak memerlukan insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin. Pada penderita dengan komplikasi mikrovaskular, insulin dapat digunakan secara intensif untuk menurunkan resiko komplikasi mikrovaskuler sampai 60%.

(DepKes, 2005)

#### **g. Penghambat Dpp-4**

*Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP-1 merupakan perangsang kuat dalam pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glucagon. Sekresi GLP-1 menurun pada diabetes mellitus tipe 2, sehingga upaya untuk meningkatkan GLP-1 bentuk aktif harus dilakukan dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat dicapai dengan pemberian obat yang menghambat kinerja enzim *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4).

Obat yang digunakan adalah vildagliptin, sitagliptin dan saxagliptin. Dosis vildagliptin 50 mg per tablet dengan frekuensi 1 sampai 2 kali per hari 1 tablet, sitagliptin dosis 25 mg, 50mg, 100 mg per tablet frekuensi 1 kali per hari 1 tablet, saxagliptin dosis 5 mg per tablet frekuensi 1 kali per hari 1 tablet, semuanya tidak bergantung jadwal makan. (PERKENI, 2011)

### **3. Diabetes nefropati**

Diabetes nefropati adalah sindroma klinik yang ditandai dengan keadaan mikroalbuminuria persisten bersama-sama dengan diabetes mellitus tipe1 atau diabetes mellitus tipe 2. Pada awalnya, pasien memperlihatkan hiperfiltrasi, ditandai dengan nilai *Glomerular Filtration Rate* (GFR) yang tinggi, kira-kira dua kali dari nilai normal dan adakalanya dengan kejadian mikroalbuminuria. Diagnosis nefropati dapat dilakukan pada dua keadaan, yaitu ketika adanya kenaikan persisten rata-rata ekskresi albumin urin diatas 30 mg per hari dan ketika nilai rata-rata ekskresi albumin urin terus menerus naik diatas 300 mg per hari. Pada kedua keadaan tersebut dengan penambahan kriteria adanya retinopati diabetik seharusnya diagnosis dapat terpenuhi. Keadaan tersebut sebagian besar ditemukan pada gangguan kardiovaskuler dan kejadian mortalitasnya selalu diikuti dengan persistensi mikroalbuminuria, tetapi bukti nyata ditemukannya makroalbuminuria pada pasien diabetes mellitus tidak hanya ditemukan pada pasien dengan gagal ginjal stadium akhir tetapi juga pada penyakit kardiovaskuler yang sebelumnya menderita diabetes mellitus tipe 2 (Czekalski, 2005).

#### 4. Patofisiologi diabetes nefropati

Peningkatan kadar glukosa menahun pada penderita komplikasi diabetes mellitus terhadap membran ginjal dapat menjadi 2 jalur:

- a. Jalur metabolisme: hiperfiltrasi merupakan tahap awal laju kerusakan ginjal dari mekanisme patogenik. Glomerulus akan berubah fungsi dan menjadi hiperfiltrasi, sehingga lambat laun nefron akan menjadi sklerosis. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan glikasi non-enzimatik asam amino dan protein. Awalnya glukosa non-enzimatik akan berikatan dengan asam amino menjadi *advance glycosilation end-product* (AGE's). *Advance glycosilation end-product* sebagai perantara kegiatan seluler yaitu ekspresi adhesi molekul yang berperan dalam penarikan sel-sel mononuklear, dan terjadi pada hipertrofi sel. Maka dengan peningkatan AGE's akan menimbulkan kerusakan pada glomerulus ginjal.
- b. Jalur hemodinamik: peningkatan kadar glukosa darah dapat menimbulkan kelainan pada sel endotel pembuluh darah, dengan diawali peningkatan hormon vasoaktif seperti angiotensin II, yang berperan dalam perjalanan diabetes nefropati. Angiotensin II berperan baik secara hemodinamik maupun non-hemodinamik, peranan tersebut antara lain merangsang vasokonstriksi sistemik, meningkatkan tahanan kapiler arteriol glomerulus, pengurangan luas permukaan filtrasi, stimulasi protein matriks ekstra selular, dan stimulasi *chemokines* yang bersifat fibrogenik. (Cooper, 2001)

#### 5. Tatalaksana diabetes nefropati

Penatalaksanaan terapi untuk penderita diabetes nefropati merupakan hal utama untuk mengurangi keparahan pada pasien diantaranya adalah dengan pengendalian glukosa darah, pengendalian tekanan darah, diet protein, apabila serum kreatinin lebih dari 2 mg/dl sebaiknya ahli nefrologi ikut dilibatkan dan idealnya apabila klirens kreatinin < 15 ml/menit sudah merupakan indikasi terapi pengganti atau dialisis (PERKENI, 2011).



### **E. Keterangan Empiris**

Penelitian ini diharapkan dapat melihat gambaran pemberian obat antidiabetik dan antihipertensi dengan parameter tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi nefropati di RSUD Dr. Moewardi.