

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes melitus ialah penyakit yang banyak dijumpai dengan prevalensi di seluruh dunia 4%. Prevalensinya akan terus meningkat dan diperkirakan ditahun 2030 masyarakat dunia yang terjangkit diabetes melitus akan mencapai lebih 230 juta (Jameson, 2010).

Di Indonesia, penyakit metabolic yang berada di posisi paling atas salah satunya adalah Diabetus Melitus (DM). Prevalensi DM nasional yaitu sekitaran 20,4 juta jiwa atau 8,5 % (Kemenkes RI, 2018). Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) berkontribusi sebanyak 95 % kasus. WHO memprediksikan jumlah penderita DMT2 di Indonesia tahun 2030 bisa mencapai sekitaran 21,3 juta jiwa (PERKENI, 2019).

DMT2 ialah penyakit hiperglikemi yang diakibatkan oleh insentifitas sel pada insulin. Dalam hal ini, kadar insulin kemungkinan sedikit berkurang ataupun ada di rentang normal. Menurut (Slamet, 2014), dikarenakan insulin tetap diperoleh dari sel-sel beta pancreas, maka DMT2 dipandang menjadi *non insulin dependent* diabetes mellitus. Penatalaksanaan penderita DM dilaksanakan dengan mencegah komplikasi dan menormalkan kadar gula darah meliputi terapi non farmakologis seperti edukasi, latihan jasmani teratur, dan terapi nutrisi medis ; beserta terapi farmakologis menggunakan obat hipoglikemi oral atau obat antihiperglikemia suntik atau kombinasi (PERKENI, 2019). Pengelolaan penyakit DMT2 yang tidak optimal bisa mengakibatkan beragam komplikasi makro ataupun mikrovaskular,

misalnya nefropati, neuropati, retinopati, penyakit arteri perifer, penyakit jantung coroner, dan stroke. Komplikasi DM bukan hanya menjadi penyebab menurunnya kualitas hidup pasien, namun juga menjadi penyebab meningkatnya pengeluaran negara guna menanggulangi DM beserta beragam komplikasinya (PERKENI, 2019).

Berbagai regimen obat telah banyak diterapkan guna mengendalikan kadar glukosa darah pada DM, baik dengan penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) ataupun insulin. Berdasarkan cara kerjanya, OHO terbagi atas 5 kategori : penghambat *Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT-2), penghambat *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP-IV), penghambat absorpsi glukosa di saluran pencernaan (penghambat alfa glukosidase), peningkat sensitivitas terhadap insulin (terdiri dari tiazolidindion dan metformin), dan pemacu sekresi insulin (terdiri dari glinid dan sulfonilurea) (PERKENI, 2019).

Metformin adalah OHO yang paling sering diresepkan untuk terapi awal sebagai monoterapi (Patel et al., 2007). Berdasarkan algoritma pengelolaan DM2 pasien yang telah memperoleh monoterapi selama 3 bulan tetapi tidak bisa memenuhi target HbA1c <7%, maka di mulai terapi gabungan 2 jenis obat yang meliputi metformin ditambahkan obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Golongan sulfonilurea mampu memberikan efek hipoglikemik kuat dan mengurangi risiko komplikasi mikrovaskuler, namun di sisi lain membuat penggunaanya lebih rentan untuk mengalami hipoglikemia dan mengalami peningkatan berat badan (PERKENI, 2019). Suatu studi multisenter tersamar ganda sudah dilaksanakan di Perancis guna melakukan perbandingan diantara efek gabungan glimepirid (golongan sulfonilurea) dan metformin (golongan biguanide)

dengan kedua obat sebagai monoterapi. Kombinasi metformin+glimepirid lebih memiliki efisiensi secara bermakna dalam mengontrol glukosa darah post-prandial ($P<0,001$), glukosa darah puasa ($P<0,001$), dan HbA1c ($P<0,001$). Sebuah studi memperlihatkan penambahan glimepirid pada metformin bagi penderita DM2 yang tidak terkontrol dilaksanakan dengan pemberian metformin, memperoleh kendali glikemik yang superior daripada metformin atau glimepiride sebagai monoterapi (Charpentier et al., 2001). Akan tetapi, sebuah studi meta analisis menemukan bahwa terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea secara signifikan meningkatkan RR (*Relative Risk*) kejadian rawat inap atau kematian karena penyebab kardiovaskular (kejadian fatal dan nonfatal) (Rao et al., 2008). Pada penelitian *systematic review* lainnya ditemukan bahwa insidensi hipoglikemia baik minor maupun mayor lebih tinggi pada penderita yang diberi terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea dibandingkan metformin atau monoterapi sulfonilurea (Bolen, 2007). Kombinasi sulfonilurea dan metformin meningkatkan risiko hipoglikemia ringan, sedang, atau berat dibandingkan dengan semua monoterapi dan kombinasi berbasis metformin lainnya (Maruthur et al., 2016).

Penghambat DPP-IV adalah OHO golongan yang lebih baru (Drucker and Nauck, 2006). Golongan ini tidak menyebabkan hipoglikemia dan tidak meningkatkan berat badan (PB PERKENI, 2019). Studi klinis terdahulu menunjukkan bahwa obat golongan DPP-IV inhibitor sebagai terapi kombinasi dengan metformin akan memberikan perbaikan HbA1c yang relatif sama dengan terapi kombinasi metformin dengan OHO golongan sulfonilurea (Scott et al., 2008). Akan tetapi kombinasi metformin dan DPP IV inhibitor menyebabkan risiko hipoglikemia ringan, sedang, maupun berat yang secara signifikan lebih rendah

dibandingkan terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea. DPP-IV inhibitor memiliki beberapa keunggulan dibandingkan obat anti hiperglikemik oral lain, misalnya menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular (Koren, 2012), dan yang paling menarik adalah mampu menghentikan progresi penyakit dengan bukti proliferasi sel β dan sitoproteksi pada uji hewan (Stehouwer, 2009). Akan tetapi beberapa klinisi masih merasa ragu akan efektivitas dari DPP IV inhibitor karena kemampuan DPP IV inhibitor untuk menurunkan HbA1c yang relatif lebih rendah dibandingkan sulfonilurea (Scirica, 2013). Insidensi efek samping gastrointestinal juga lebih rendah pada pasien yang diberikan terapi kombinasi metformin dan DPP IV Inhibitor dibanding metformin dan sulfonilurea (Maruthur et al., 2016). Penelitian uji klinis multisenter lainnya menemukan bahwa kombinasi DPP IV inhibitor dan metformin terbukti di toleransi secara baik dengan resiko hipoglikemia sangat minim (Kristin, 2017).

Beberapa penelitian di atas menunjukkan keuntungan kombinasi DPP IV inhibitor + metformin dalam hal efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan sulfonilurea + metformin, dari pemaparan tersebut, penulis memiliki ketertarikan guna menyelenggarakan studi literatur berupa *systematic review* untuk mengetahui bagaimana efektivitas penghambat DPP-IV dan sulfonilurea sebagai terapi kombinasi dengan metformin dalam mengontrol HbA1c pasien DM tipe 2.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas kombinasi metformin dan sulfonilurea dengan kombinasi metformin dan DPP-IV dalam mengontrol HbA1c pasien DM tipe 2?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui ada atau tidaknya perbedaan efektivitas kombinasi metformin dan sulfonilurea dengan kombinasi metformin dan DPP-IV dalam mengontrol HbA1c pasien DM tipe 2.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Memahami nama-nama obat golongan metformin, sulfonilurea dan DPP IV inhibitor.
2. Memahami dosis dan lama pemberian masing masing obat
3. Memahami kadar HbA1c penderita DM tipe 2 yang mendapat terapi kombinasi metformin dan golongan sulfonilurea.
4. Memahami kadar HbA1c penderita DM tipe 2 yang mendapat terapi kombinasi metformin dan golongan penghambat DPP-IV.
5. Membandingkan kadar HbA1c penderita DM tipe 2 yang mendapat terapi kombinasi metformin dan golongan sulfonilurea dengan yang mendapat terapi kombinasi metformin dan golongan penghambat DPP-IV.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Teoritis

Memberi sumbangan pemikiran guna mengembangkan ilmu kedokteran. Terutama dikaitkan dengan berbagai hal yang berhubungan dengan penyakit

diabetes melitus tipe 2, khususnya mengenai pemberian terapi kombinasi metformin dan golongan sulfonilurea atau penghambat DPP-IV.

I.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi masyarakat, didapatkan informasi mengenai ada atau tidaknya perbedaan efektivitas penghambat DPP-IV dan sulfonilurea sebagai terapi kombinasi dengan metformin dalam mengontrol HbA1c penderita DM tipe 2.
2. Bagi instansi pendidikan, hasil penelitian bisa dipergunakan menjadi referensi penelitian selanjutnya terutama mengenai efektivitas terapi kombinasi metformin dengan sulfonilurea atau penghambat DPP-IV pada penderita DM tipe 2.
3. Bagi peneliti, sebagai tambahan wawasan mengenai efektivitas terapi kombinasi metformin dengan sulfonilurea atau penghambat DPP-IV pada penderita DM tipe 2.