

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah akibat penurunan sekresi hormon insulin dan atau menurunnya sensitivitas dari reseptor insulin yang mengakibatkan proses regulasi glukosa darah menjadi terganggu. Insulin adalah hormon esensial yang diproduksi oleh sel beta pankreas dan berfungsi dalam menjaga keseimbangan kadar glukosa darah. Penurunan sekresi hormon insulin dan atau kerusakan pada reseptor insulin menyebabkan kadar glukosa darah puasa di atas 126 mg/dL (IDF, 2019; ADA, 2020). Manifestasi klinis yang umum dialami oleh pasien DM adalah peningkatan frekuensi buang air kecil (*poliuria*), peningkatan rasa haus dan minum (*polidipsi*), penurunan berat badan, dan peningkatan makan (*poliphagi*). Penyakit DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan tipe spesifik yang disebabkan oleh penyebab lain-lain (ADA, 2020). Pada pasien DM tipe 1, sel beta pankreas tidak mampu mensekresi hormon insulin dalam jumlah cukup akibat kerusakan pada sel beta pankreas. Berbeda dengan DM tipe 1, pada pasien DM tipe 2 sel beta pankreas masih mampu mensekresi hormon insulin secara normal namun sensitivitas reseptor insulin mengalami penurunan. Perubahan sensitivitas reseptor insulin tersebut dapat menyebabkan proses translokasi *Glucose Transporter-4* (GLUT-4) dari intrasel menuju ke membran plasma menjadi terhambat dan menyebabkan proses uptake glukosa dari darah menuju ke dalam sel tidak dapat terjadi (Long dan Cakmak, 2017). Penyakit DM masih menjadi salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya di seluruh negara di dunia.

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 di seluruh dunia terjadi pada negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan dengan negara berpenghasilan tinggi, salah satunya Indonesia. Pada tahun 2019, Indonesia menempati peringkat ke-7 dunia diantara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak yaitu sebesar 10,7 juta orang yang terdiagnosis diabetes melitus. Berdasarkan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada umur ≥ 15 tahun sebesar 2%, angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan hasil Riskesdas tahun 2013 sebesar 1,5%. Prevalensi penderita DM berdasarkan pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 (Riskesdas, 2018). Peningkatan tersebut searah dengan prevalensi obesitas yang merupakan salah satu faktor resiko diabetes yaitu 14,8% pada data Riskesdas tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018. Sedangkan menurut *World Health Organization* (2019) prevalensi DM lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1. Pada DM tipe 1 terjadi peningkatan tahunan antara 3% - 4%, sedangkan pada DM tipe 2 terjadi peningkatan antara 90% - 95%. Peningkatan prevalensi penderita DM disebabkan meningkatnya beberapa penyakit atau kondisi yang berkontribusi dalam patogenesis DM salah satunya adalah obesitas.

Obesitas merupakan faktor risiko utama dari DM tipe 2. Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa insiden DM meningkat 2 – 3 kali pada pasien dengan obesitas (Damian *et al.*, 2017). Pada pasien DM tipe 2 termasuk dalam kategori obesitas dan memiliki progresivitas perburukan penyakit yang lebih cepat dibandingkan dengan pasien DM non obesitas.

Pasien DM tipe 2 dengan obesitas memiliki kontrol glukosa darah yang lebih buruk, tekanan darah tinggi, dislipidemia, dan lebih banyak menderita komplikasi kardiovaskular dibandingkan pasien DM tipe 2 dengan *body mass index* (BMI) ≤ 30 kg/m²). Menurut WHO, obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) dalam waktu lama. Obesitas dapat mempercepat progresivitas penyakit DM khususnya tipe 2 dengan menurunkan sensitivitas reseptor insulin melalui berbagai mekanisme. Terdapat beberapa hipotesa terkait mekanisme hubungan antara obesitas dengan DM tipe 2, antara lain disfungsi mitokondrial, hiperinflamasi, hiperinsulinemia, dan lipotoksitas. Mekanisme obesitas menginduksi resistensi reseptor insulin melalui proses inflamasi adalah yang paling banyak terjadi. Kondisi obesitas dapat menyebabkan peningkatan beberapa sitokin spesifik adiposa seperti leptin, adinopektin, *tumor necrotic factor- α* (TNF- α), dan IL-6 dapat menginduksi penurunan sensitivitas insulin melalui aktivasi *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) dan *I κ B kinase* (IKK) sehingga proses *signaling* setelah insulin berikatan dengan reseptor menjadi terganggu (Wondmkun, 2020). Guna menekan angka prevalensi penderita DM tipe 2 yang terus meningkat maka diperlukan tata laksana terapi yang adekuat.

Dalam upaya menurunkan prevalensi angka kejadian mortalitas dan morbiditas akibat penyakit DM dapat dilaksanakan melalui dua cara yaitu terapi non farmakologi dan farmakologi. Penggunaan obat anti hiperglikemia merupakan upaya yang memberikan keberhasilan terapi paling besar dan memiliki bukti ilmiah yang kuat. Tujuan dari penatalaksanaan DM secara umum untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara mencegah terjadinya komplikasi. Terapi anti hiperglikemia yang saat ini direkomendasikan adalah golongan biguanid, sulfonilurea, glinid,

tiazolidinedion, penghambat α -glukosidase, penghambat DPP-4, penghambat *sodium glucose cotransporter-2* (SGLT 2), agonis *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dan insulin (Perkeni, 2019). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) (2020), pasien DM tipe 2 dengan nilai HbA1C di atas target dan obesitas atau *overweight* direkomendasikan untuk menggunakan terapi golongan *agonis reseptor Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1 RA) yang memiliki efikasi tinggi dalam kontrol glukosa darah dan berat badan.

GLP-1 RA merupakan salah satu agen *incretin-based therapy*. Hormon inkretin merupakan hormon yang disekresi oleh usus dan mampu menstimulasi terjadinya *glucose-dependent insulin secretion*. GLP-1 alami dihasilkan oleh sel L di usus dan disekresikan sebagai respon terhadap *intake* glukosa dan berikatan dengan reseptor GLP-1 yang salah satunya berada di sel beta pankreas hingga terjadilah peningkatan sekresi insulin. Secara alamiah, GLP-1 endogen memiliki waktu paruh yang pendek karena terdegradasi oleh enzim *dipeptidil peptidase-4* (DPP-IV). Berbeda dengan GLP-1 alami, GLP-1 sintetik lebih resisten terhadap proses degradasi enzim DPP-IV sehingga dapat memberikan waktu paruh yang lebih panjang. Baik GLP-1 alami maupun sintetik akan berikatan secara spesifik pada reseptor GLP-1 dan mampu menstimulasi *glucose-dependent insulin secretion* dari sel beta pankreas (Long dan Cakmak, 2017). Selain memiliki efek positif terhadap penurunan glukosa darah, GLP-1 RA juga memiliki efek positif berupa penurunan berat badan yang akhirnya dapat menurunkan resistensi insulin. Mekanisme GLP-1 RA dalam menurunkan berat badan melalui pengaruh di sistem saraf otonom dengan cara memperlambat pengosongan lambung sehingga memberikan efek *abdominal fullness* pada pasien dan menurunkan peningkatan *intake* glukosa *post prandial*. Hipotesa lain mengatakan bahwa GLP-1 RA dapat menembus sawar darah otak untuk meningkatkan rasa kenyang melalui sistem saraf pusat (Ard *et al.*, 2021).

Obat yang termasuk golongan ini adalah liraglutide, semaglutide, lixisenatide, exenatide, dulaglutide, dan albiglutide (Long dan Cakmak, 2017).

GLP-1 RA yang saat ini beredar di Indonesia adalah semaglutide dan liraglutide injeksi. Perbedaan mendasar antara semaglutide dan liraglutide adalah pada durasi pemberian obat. Semaglutide memiliki waktu paruh yang lebih lama di dalam tubuh dibandingkan liraglutide sehingga cukup disuntikan setiap satu minggu sekali. Frekuensi pemberian liraglutide injeksi diberikan sehari sekali dan setiap hari (Nauck *et al.*, 2015). Semaglutide memiliki durasi kerja *long acting* disebabkan karena modifikasi struktur kimia yang tidak hanya mencakup dua substitusi asam amino pada posisi 8 (alanin menjadi asam alfa-amino isobutirat) dan 34 (lisin menjadi arginin) tetapi juga asilasi lisin pada posisi 26 dengan penghubung yang terdiri dari bagian asam glutamat dan rantai samping asam lemak C-18. Substitusi pada posisi 8 membuat semaglutide tahan terhadap degradasi yang diinduksi oleh *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) dan terjadi pengikatan semaglutide dengan albumin. Modifikasi struktur kimia semaglutide ini memperpanjang waktu paruhnya yang diberikan secara subkutan yaitu sekitar 183 jam (sekitar 1 minggu) (Christou *et al.*, 2019). Kelebihan pemberian semaglutide injeksi seminggu sekali adalah dapat meningkatkan kepatuhan pasien sehingga dapat mempengaruhi hasil pengobatan yang lebih baik dan kualitas hidup (Malkin *et al.*, 2018; Christou *et al.*, 2019). Pada November 2021, FDA merekomendasikan penggunaan semaglutide untuk pasien obesitas dengan salah satu kondisi penyulit yaitu DM. Dosis rekomendasi semaglutide untuk obesitas adalah 2,4 mg setiap 1 minggu sekali. Rekomendasi tersebut berbeda dengan dosis semaglutide yang direkomendasikan untuk pasien DM tipe 2. Menurut ADA (2020), dosis semaglutide untuk pasien DM tipe 2 menggunakan prinsip titrasi dari dosis

terendah hingga dosis maksimum. Pemberian semaglutide secara subkutan diawali dari dosis 0,25 mg satu kali seminggu selama 4 minggu kemudian ditingkatkan menjadi 0,5 mg – 1 mg satu kali seminggu sesuai perkembangan profil glukosa darah pasien. Penelitian mengenai dosis efektif semaglutide untuk pasien DM tipe 2 dengan obesitas masih terus berjalan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Capehorn *et al.* (2019) dengan desain penelitian *randomization-controlled trial* (RCT) selama 30 minggu menyatakan bahwa semaglutide 1 mg lebih unggul dibandingkan dengan kelompok liraglutide 1,2 mg dari segi penurunan kadar HbA1C, peningkatan kontrol glikemik, dan mengurangi berat badan. Penurunan kadar HbA1C yang pada kelompok semaglutide sebanyak 1,7% dan 1% pada kelompok liraglutide. Sedangkan penurunan berat badan 5,8 kg pada kelompok semaglutide dan 1,9 kg pada kelompok liraglutide. Perubahan BMI dan lingkaran pinggang dari awal hingga minggu ke 30 juga secara signifikan lebih besar dengan semaglutide dibandingkan dengan liraglutide. Efek samping yang terjadi pada kedua obat ini biasanya terjadi gangguan pada gastrointestinal yang umumnya terjadi dalam 12 minggu pertama pengobatan (Capehorn *et al.*, 2019). Peningkatan dosis berisiko meningkatkan efek samping terutama hipoglikemia dan gangguan saluran cerna (mual, muntah, diare), sedangkan dosis yang terlalu rendah dapat berdampak pada menurunnya efektivitas terapi.

Adanya perbedaan antara hasil beberapa penelitian dan rekomendasi FDA membuat penelitian kajian literatur efektivitas dan profil keamanan semaglutide pada pasien DM tipe 2 dengan obesitas penting untuk dilaksanakan. Kajian literatur ini akan mengumpulkan artikel dengan topik relevan dan mengkaji parameter efektivitas berdasarkan beberapa parameter antara lain profil gula darah puasa, HbA1C, resistensi insulin (HOMA-IR), berat badan, dan *Body Mass Index* (BMI). Alasan pemilihan parameter

tersebut adalah untuk mengevaluasi efektivitas kontrol glukosa darah, HbA1C dan penurunan berat badan dalam upaya menekan angka mortalitas maupun morbiditas pada pasien diabetes melitus. Selain itu pemilihan parameter gula darah puasa merupakan sebagai pedoman mendiagnosis DM dan pemeriksaan ini dapat dilakukan untuk menguji efektivitas obat atau perubahan pola makan pada orang yang sudah didiagnosis DM. Kajian literatur dilaksanakan menggunakan *database* Pubmed dan Google Scholar. Hasil dari kajian pustaka ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinis dalam penggunaan semaglutide dengan dosis efektif dan aman pada pasien diabetes melitus dengan obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang di atas maka didapatkan rumusan masalah dalam penelitian antara lain:

1. Bagaimana efektivitas penggunaan semaglutide injeksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas berdasarkan parameter gula darah puasa, HbA1C, sensitivitas reseptor insulin (HOMA-IR), berat badan, dan *Body Mass Index* (BMI)?
2. Bagaimana profil keamanan penggunaan semaglutide injeksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas berdasarkan frekuensi kejadian hipoglikemia dan gangguan gastrointestinal?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengkaji efektivitas penggunaan semaglutide injeksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas berdasarkan parameter gula darah puasa, HbA1C, sensitivitas reseptor insulin (HOMA-IR), berat badan, dan *Body Mass Index* (BMI).

2. Untuk mengkaji profil keamanan penggunaan semaglutide injeksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas berdasarkan frekuensi kejadian hipoglikemia dan gangguan gastrointestinal.

1.4 Manfaat Penelitian

1. **Bagi Pasien**
Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menambah pengetahuan mengenai efektivitas dan keamanan semaglutide injeksi terhadap penyakit diabetes melitus tipe 2.
2. **Bagi Fakultas**
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi para mahasiswa dan dosen, serta dapat dimanfaatkan untuk sumber informasi yang bisa dikembangkan pada penelitian berikutnya.
3. **Bagi Tenaga Kesehatan**
Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran pengobatan pada pasien, sehingga dapat merencanakan pengambilan keputusan dalam pengobatan dengan melihat efektivitas dan keamanan semaglutide injeksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas. Dengan demikian derajat kesehatan masyarakat lebih meningkat.
4. **Bagi Peneliti**
Dapat menambah pengalaman dan pengetahuan tentang pengobatan pada dunia farmasi dengan melaksanakan kajian pustaka terkait efektivitas dan keamanan semaglutide injeksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan obesitas.