

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Dari hasil penelitian mengenai Studi Kesesuaian Terapi Diabetes Mellitus tipe 2 dengan Pedoman Terapi PERKENI Tahun 2011 yang dilakukan di poliklinik IPD bagian endokrin dan penyakit metabolik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama periode 1 April sampai 5 Juni 2013, telah diperoleh 35 sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Prevalensi DM tipe 2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki (Kimble *et al.*, 2009), hal ini juga tercermin pada hasil penelitian ini di mana 25 pasien DM tipe 2 yang berobat di poliklinik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang berjenis kelamin perempuan (Tabel 5.1). Dari 35 sampel tersebut, 33 sampel (94,39%) berusia di atas 40 tahun. Insiden terjadinya DM tipe 2 biasanya muncul pada penderita yang di atas 40 tahun (Kimble *et al.*, 2009) karena seiring bertambahnya usia dapat terjadi penurunan fungsi organ tubuh, termasuk pengangkutan glukosa ke jaringan. Reseptor ini akan menjadi tidak peka terhadap adanya glukosa dalam darah sehingga yang terjadi adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah (Frykberg *et al.*, 2000).

Salah satu faktor risiko lainnya adalah nilai *Body Mass Index* (BMI) ≥ 25 kg/m² yang masuk kategori *overweight*-obesitas. Obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya resistensi insulin dan DMT2. Pada orang dengan berat badan berlebih jaringan adiposa akan melepaskan sejumlah asam

lemak non-esterifikasi, gliserol, hormon, sitokin pro inflamasi, dan faktor lain yang mendukung perkembangan resistensi insulin. Ketika resistensi insulin disertai dengan disfungsi sel beta, maka akan terjadi penurunan sekresi insulin sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Kahn *et al.*, 2006). Hal ini tercermin pada hasil penelitian bahwa dari 35 sampel terdapat 17 sampel memiliki BMI ≥ 25 kg/m² (48,57%) (Tabel 5.2). Namun, 51% termasuk dalam kategori normal dan *underweight*, hal ini dikarenakan resistensi insulin pada pasien DMT2 menyebabkan tubuh akan mengkompensasi dengan cara memecah glukosa dari berbagai macam bahan, salah satunya lipolisis sehingga akan menurunkan berat badan (Dipiro *et al.*, 2009).

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein sehingga dapat menyebabkan komplikasi. Dalam jangka waktu yang lama, abnormalitas metabolik akan berkembang menjadi komplikasi, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati (Kimble *et al.*, 2009).

Diagnosis DM tipe 2 ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah yang digunakan sebagai dasar awal pemberian terapi. Kriteria diagnosis DM yang utama ada 3, yaitu gejala klasik DM dan GDA ≥ 200 mg/dL, gejala klasik DM dan GDP ≥ 126 mg/dL, GD2PP ≥ 200 mg/dL. Kriteria terbaru menurut ADA 2012, dilakukan pemeriksaan HbA1c yang dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik dengan nilai $\geq 6,5\%$. Dan menurut pedoman terapi PERKENI, dasar pemberian terapi antidiabetes berdasarkan nilai HbA1c (PERKENI, 2011). HbA1c mencerminkan rata-rata plasma glukosa selama 8-12 minggu. Pemeriksaan dapat dilakukan kapan saja dan tidak membutuhkan persiapan khusus, seperti puasa. Kelebihan tersebut

yang membuat pemeriksaan HbA1c lebih dipilih untuk menilai kontrol glikemik pada pasien DM. Baru-baru ini, pemeriksaan HbA1c menjadi substansi yang dijadikan diagnosis untuk DM dan tes *screening* untuk pasien yang mempunyai risiko tinggi DM (Keuken *et al.*, 2011).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa diagnosis terbanyak menggunakan nilai GDP dan GD2PP, yaitu sebanyak 20 pasien (67,14%) dan yang paling sedikit menggunakan GDP saja, yaitu 3 pasien (8,57%) (lihat Tabel 5.3). Sementara itu, keterlaksanaan pemeriksaan HbA1c pada penelitian ini hanya 32,49%, yaitu 12 pasien dari keseluruhan. Dari diagnosis tersebut dapat disimpulkan bahwa dasar pemberian terapi yang dilakukan oleh klinisi menggunakan nilai GDP dan GD2PP.

Pada beberapa studi, tes HbA1c hanya dilakukan pada sedikit pasien dengan diabetes dibandingkan dengan tes GDP atau GD2PP. Sebuah studi kohort prospektif pada usia dewasa dan lansia di US, hanya sepertiga kasus dari DM yang baru terdiagnosis menggunakan GDP saja, sepertiga menggunakan tes HbA1c saja dan sisanya menggunakan GDP dan GD2PP. Pemeriksaan tersebut tergantung pada tujuan penggunaan HbA1c sebagai tes diagnostik yang diimbangi dengan kekurangan pengukuran standard yang absolut untuk diagnosis DM dan observasi merupakan metode yang dihubungkan dengan risiko retinopati (Inzucchi, 2012).

HbA1c merupakan bentuk mayor dari glikohemoglobin. Satuannya dalam bentuk persentase (%) yang menunjukkan perbandingan antara jumlah protein hemoglobin yang terglikasi dengan total hemoglobin (Fikree *et al.*, 2006). Hemoglobin terglikasi sering digunakan sebagai salah satu indikator untuk mengukur kualitas dalam pengobatan diabetes, tetapi jarang dilakukan. Oleh

karena itu, dilakukan studi di Amsterdam bagian tenggara pada tahun 2011 tentang alasan tidak dilakukannya pemeriksaan HbA1c. Pengukuran HbA1c dilakukan pada 1485 pasien dengan diagnosis DMT2 yang dilakukan pada 19 praktik dokter pada 4 rumah sakit. Pengukuran HbA1c tidak dilakukan pada 356 pasien (23,9%). Alasan utama pada negara tersebut karena pasien dibawah pengawasan spesialis (50%). Selain itu juga dikarenakan oleh berbagai faktor, antara lain tidak terdapat nilai HbA1c pada data laboratorium pasien (8%), diagnosis pertama DMT2 pada pasien dalam jangka waktu 12 bulan (7%), HbA1c pasien diukur lebih dari 12 bulan (7%), pasien salah diagnosis (7%), pasien tidak dianjurkan untuk melakukan pengukuran HbA1c selama 12 bulan (6%), pasien berpindah atau meninggal sebelum registrasi (3%), pasien keluar negeri pada waktu akan dilakukan pemeriksaan HbA1c (3%), alasan- alasan lain (6%), dan tidak ada alasan yang disebutkan oleh klinisi (3%) (Keuken *et al.*, 2011).

Pada hasil penelitian ini alasan tidak dilakukannya pemeriksaan HbA1c pada 23 pasien untuk diagnosis DM tipe 2 menurut klinisi (lihat Tabel 5.5) adalah kurangnya sosialisasi kepada pasien (43,48%), yang diikuti oleh keterbatasan biaya pasien (26,09%) karena pemeriksaan HbA1c ini relatif mahal, namun sebenarnya untuk pasien ASKES dan JAMKESMAS pemeriksaan ini ditanggung oleh pihak tersebut. Dan yang terakhir lain-lain yang meliputi, pasien tersebut rujukan dari poli lain dengan kelainan kadar gula darah tinggi (13,04%), masih disarankan untuk memeriksakan HbA1c pada waktu akan kontrol bulan depan (8,70%), dan pasien tidak membawa data HbA1c (8,70%).

Penderita DM tipe 2, awalnya diterapi non-farmakologi (diet dan olahraga) atau dengan OAD. Jika terapi di atas tidak berhasil menurunkan kadar glukosa darah, maka ditambahkan OAD atau diberikan kombinasi insulin-OAD. Jika

kedua alternatif terapi tersebut masih belum dapat mengendalikan kadar glukosa darah, maka diberikan insulin tanpa kombinasi dengan OAD (Soegondo, 2006). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelas obat antidiabetes terbanyak pada pasien DMT2 yang baru terdiagnosis adalah biguanid (74,29%) (lihat tabel 5.6), di mana penggunaan metformin paling dominan pada kelas ini baik penggunaan monoterapi maupun kombinasi. Sulfonilurea menempati urutan kedua (48,57%) dengan penggunaan glimepirid lebih banyak dibandingkan yang lain pada kelas ini. Sementara itu, untuk penggunaan monoterapi biguanid menempati urutan pertama sebanyak 10 pasien (28,57%) dan kombinasi metformin dengan sulfonilurea sebanyak 14 pasien (40,00%) (lihat tabel 5.7), selain kombinasi OAD juga terdapat kombinasi insulin+OAD maupun insulin intensif. Pada pasien DMT2 tersebut juga terdapat penggunaan kombinasi dengan mekanisme kerja obat yang sama, yaitu biguanid dengan biguanid (metformin dengan metformin XR). Menurut pedoman penggunaan kombinasi harus dipilih dua macam obat dari golongan yang mempunyai mekanisme kerja berbeda karena jika diberikan dengan mekanisme sama, reseptornya pun akan sama sehingga tidak komplementer (PERKENI, 2011). Selain itu, pada penggunaan awal metformin juga harus dititrasi dari dosis terkecil untuk memantau efek samping obat tersebut (PERKENI, 2011). Maka dari itu, pemilihan terapi tersebut kurang sesuai dan dalam hal ini klinisi juga tidak menyebutkan alasan pemberian kombinasi tersebut. Penggunaan obat pada pasien DMT2 tersebut selalu disertai dengan GHS (100%) (lihat tabel 5.8). GHS yang diberikan, seperti olahraga jalan kaki selama 30 menit minimal 3x dalam seminggu dan untuk diet/pola makan dikonsultasikan ke ahli gizi.

Golongan biguanid yang sering dipakai adalah metformin. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan metformin sebagai antidiabetes merupakan *first line* terapi. Metformin biasanya digunakan sebagai inisiasi monoterapi dengan GHS sejak terdiagnosis DMT2. Metformin menurunkan GDP dengan cara menurunkan glukoneogenesis hepatic dan meningkatkan pemakaian glukosa pada otot polos dan jaringan adiposa. Metformin juga menurunkan kolesterol total (5-10%) dan TG (10-20%) dan dapat mempertahankan atau menaikkan HDL. Oleh karena itu, metformin diindikasikan terutama untuk pasien *overweight* karena tidak menyebabkan kenaikan berat badan dan hipoglikemi (Kimble *et al.*, 2009). Hal tersebut juga tercermin pada hasil penelitian ini, dari 35 pasien terdapat 17 sampel yang mengalami kelebihan berat badan dan 15 pasien (88,24%) menggunakan metformin (Lihat Tabel 5.10). Akan tetapi, metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin > 1,5 mg/dl). Oleh karena itu, pemeriksaan faal ginjal juga dianjurkan untuk diagnosis DMT2. Pada hasil penelitian ini masih terdapat pemberian metformin pada pasien no. 9 (lampiran 4) dengan nilai Cr 1,8 mg/dL. Pada pasien tersebut hanya diperiksa GDP saja, kemungkinan klinisi lebih memilih metformin karena lebih baik untuk menurunkan GDP dibandingkan prandial, namun terdapat gangguan fungsi ginjal yang seharusnya pasien tersebut tidak diberikan metformin jika tetap diberikan metformin harus dimonitor fungsi ginjalnya. Untuk 2 pasien yang tidak mendapatkan metformin adalah pasien no. 18 dan 20 (Lihat Lampiran 4). Pasien no 18 mempunyai nilai HbA1c yang tinggi yaitu 14,4% dengan nilai GDP 237 mg/dL dan GD2PP 399 mg/dL, maka diperlukan terapi insulin intensif untuk menurunkan kadar glukosa darah secara cepat. Sementara itu, untuk pasien no. 20 tidak dilakukan pemeriksaan

HbA1c, tetapi nilai GDP dan GD2PP pasien cukup tinggi, yaitu 244 mg/dL dan 314 mg/dL sehingga klinisi memberikan terapi kombinasi glimepirid 2 mg dan acarbose 1000 mg. Pasien mempunyai penyakit penyerta hipertensi dan hiperlipidemia, serta mempunyai komplikasi struma multinodular.

Kombinasi metformin dengan SU sudah dapat dianjurkan sebagai inisiasi terapi DMT2. Berdasarkan hasil penelitian UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), hanya 50 persen pasien DMT2 yang kemudian dapat dikendalikan dengan monoterapi metformin atau SU sampai dosis maksimal (R. Holman, 2007)

Insulin paling efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan dosis yang adekuat dapat menurunkan beberapa kadar HbA1c untuk mencapai target terapi. Meskipun, terapi inisial bertujuan untuk meningkatkan *supply* insulin basal yang biasanya menggunakan insulin intermediet atau *long acting*, pasien mungkin juga membutuhkan terapi prandial dengan *short/rapid* insulin (Nathan *et al.*, 2009). Pemberian insulin pada DM tipe 2 juga diindikasikan untuk keadaan keadaan dekompensasi metabolik berat seperti ketoasidosis, hiperosmolar non-ketotik, asidosis laktat, penurunan berat badan yang cepat dan stress berat (infeksi sistemik, pembedahan lebih dari 3 jam, stroke) (Soegondo, 2006). Hasil penelitian ini terdapat 5 pasien yang mendapatkan terapi insulin (lihat lampiran 4) dan hanya 1 pasien, yaitu pasien no. 5 yang diberikan insulin karena dekompensasi metabolik berat, yaitu terjadi penurunan berat badan yang cepat dan pasca *stroke*. Terdapat 1 pasien yang diberikan kombinasi insulin *long acting* dan biguanid dengan nilai GDP/GD2PP 331/372 mg/dL, status antropometri normal, dan mempunyai penyakit penyerta hipertensi, maka kombinasi ini dimaksudkan untuk menurunkan GDP dan GD2PP secara progresif, kombinasi

terapi dengan mekanisme aksi yang berbeda akan lebih efektif untuk mencapai dan mencapai target terapi (Turner *et al.*, 1998).

Untuk memberikan terapi tunggal atau kombinasi pada pasien DM tipe 2 menurut algoritma terapi PERKENI adalah berdasarkan rentang nilai HbA1c. Menurut algoritma PERKENI untuk mengontrol glikemik berdasarkan kategori HbA1c dengan target terapi $\leq 7\%$, namun hal tersebut tidak bisa diterapkan pada semua pasien. Algoritma tersebut merekomendasikan monoterapi, kombinasi 2 obat, atau kombinasi 3 obat untuk inisiasi terapi dengan nilai HbA1c 7%-8%, 8%-9%, dan $> 9\%$ (PERKENI, 2011). Terapi insulin dapat diberikan sebagai *first line* inisiasi ketika pasien mempunyai gejala simptomatis dan HbA1c $> 9\%$ atau setelah pengobatan OAD atau agen injeksi yang lain gagal (Boada *et al.*, 2013). Ketika kadar glikemik tinggi (misal A1c $> 8,5\%$) diberikan antidiabetes dengan kelas yang keefektifannya lebih tinggi dan lebih cepat dalam menurunkan kadar glukosa darah atau direkomendasikan inisiasi lebih cepat menggunakan terapi kombinasi, namun ketika kadar glikemik mendekati target (misal A1c $< 7,5\%$) dapat diberikan terapi yang potensialnya lebih rendah atau mekanisme aksi yang lebih lambat. Penentuan target terapi dan antidiabetes untuk mencapainya harus disesuaikan dengan masing-masing individu, menyeimbangkan potensial dalam penurunan HbA1c dan manfaat terapi jangka panjang dengan profil keamanan obat yang spesifik, seperti karakteristik regimen, termasuk efek samping, toleransi, kemudahan dalam penggunaan, kepatuhan jangka panjang, harga, dan efek terapi non-glikemik (Nathan *et al.*, 2009).

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa alasan terbanyak dalam pemilihan terapi tunggal/kombinasi pada pasien DMT2 dari segi data laboratorium adalah

nilai GDP dan GD2PP sebanyak 33 pasien (95%), diikuti nilai HbA1c 12 pasien (34,29%), namun jika dilihat dari segi lain, antropometri (BMI) pasien paling berpengaruh dalam pemilihan terapi yang meliputi keseluruhan pasien sebanyak 35 (100%) (Tabel 5.9). Hal ini menunjukkan bahwa untuk alasan data laboratorium sama dengan waktu awal penegakan diagnosis untuk memberikan terapi awal.

Menurut penelitian, kepatuhan klinisi terhadap *guideline* terapi penyakit kronis, yaitu DMT2, hipertensi, CVD, gagal jantung, dan atrial fibrilasi pada 501 pasien dengan jumlah pasien DMT2 174 pasien relatif baik, namun masih memerlukan perbaikan. Kurangnya pengetahuan dari klinisi dan kesadaran dari pasien menyebabkan ketidakpatuhan sekitar 70%, hal tersebut menunjukkan kebutuhan untuk meningkatkan edukasi, dan keterlibatan pasien. Sekitar 30% dari indikator kualitas tidak terpenuhi, alasan lain ketidakpatuhan, seperti kejadian efek samping obat atau pasien menolak obat yang direkomendasikan. Dan menurut analisis penyebab klinisi tidak patuh terhadap *guideline*, antara lain tidak tahu, tidak ada indikasi, penolakan dari pasien, menghindari polifarmasi, tidak meresepkan obat tersebut, adanya kontraindikasi, pasien tidak membutuhkan obat tersebut, dan yang lainnya (Furthauer *et al.* 2013).

Pemilihan terapi berdasarkan pedoman.terapi menurut PERKENI adalah dengan menggunakan nilai HbA1c. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kesesuaian antara pemilihan terapi dengan nilai HbA1c adalah 50%, yaitu sebanyak 6 pasien. Dari 6 pasien (50%) (Tabel 5.13) yang tidak mendapatkan terapi sesuai pedoman terapi tentunya pihak klinisi mempunyai alasan tersendiri dengan mempertimbangkan faktor-faktor lain, yaitu pasien menyusui dan pasien menolak pemberian insulin. *Compliance* pasien adalah salah satu pertimbangan

pemilihan terapi untuk menentukan keberhasilan sebuah terapi. Pada penelitian ini terdapat 1 pasien dengan nomor 19 (Lihat lampiran 4) yang seharusnya mendapatkan GHS dengan terapi insulin intensif karena nilai HbA1c > 10%, namun pasien menolak karena terlalu sulit untuk dilakukan sehingga dokter memberikan terapi GHS dengan kombinasi 2 OAD, yaitu metformin dan sulfonilurea (gliclazid). Pada pasien DMT2 yang menyusui tidak diberikan OAD karena dapat diekskresikan melalui ASI sehingga pasien diberikan insulin yang lebih aman (Kimble *et al.*, 2009). Pada penelitian ini terdapat 1 pasien yang menyusui bayi berumur 4 bulan, yaitu pasien no. 31 (Lihat lampiran 4). Pasien tersebut mempunyai nilai HbA1c 9,4 yang seharusnya diberikan terapi GHS dan kombinasi 3 obat atau GHS, kombinasi 2 OAD, dan insulin basal, namun pada pasien ini hanya diberikan terapi GHS dengan insulin basal, yaitu detemir.

Sementara itu, untuk 4 pasien lainnya klinisi tidak menyebutkan alasan yang jelas pemilihan terapi selain menggunakan HbA1c. Menurut hasil analisa, pasien nomor 2 dan 6 (lihat lampiran 4) mempunyai nilai HbA1c > 10% yang seharusnya diberikan terapi GHS dengan kombinasi 3 OAD atau GHS dengan insulin intensif, namun pada pasien ini diberikan GHS dan monoterapi metformin saja. Pada pasien no 2 mempunyai nilai GDP/GD2PP, yaitu 136/216 mg/dL, sedangkan pasien no 6 GDP/GD2PP, 122/213 mg/dL nilai keduanya masih mendekati normal, kemungkinan terjadi bias/positif palsu pada pemeriksaan HbA1c pasien tersebut. Status antropometri pasien no. 2 normal (21,9%), sedangkan no. 6 mengalami *overweight* dengan komorbid hiperlipidemia dan hasil pemeriksaan faal ginjal keduanya normal. Jadi, masih rasional diberikan monoterapi metformin dengan evaluasi setelah 1 bulan pemberian terapi awal

karena metformin mempunyai keuntungan tidak menyebabkan kenaikan berat badan.

Selanjutnya pasien no. 15 mempunyai nilai HbA1c 10% dengan nilai GDP/GD2PP 215/331 mg/dL yang seharusnya diberikan terapi GHS dengan kombinasi 3 AOD atau GHS dengan kombinasi 2 OAD dan insulin basal, namun pada pasien ini diberikan monoterapi sulfonilurea, yaitu glibenklamid 5 mg. Bila dilihat dari status antropometri pasien termasuk dalam kategori *underweight* dan masih berusia < 40 tahun, memiliki komorbid hipertensi sudah 5 tahun menggunakan captopril dan komplikasi penyakit jantung. Alasan pemilihan klinisi ini kemungkinan karena golongan SU dapat menurunkan nilai HbA1c sekitar 1-2%, mempunyai aktivitas sedang dalam menurunkan glukosa darah prandial dan puasa, dan meningkatkan berat badan. Akan tetapi, menurut penelitian golongan SU tertentu dikontraindikasikan untuk pasien dengan penyakit jantung karena mempunyai titik tangkap kerja di *potassium channels* jantung dan bisa mengganggu mekanisme *ischemic preconditioning*, yang akhirnya bisa mencetuskan iskemik miokard. Pasien perlu edukasi yang cukup jika memang dibutuhkan pencapaian target glikemik sehingga risiko dapat diperkecil, meskipun secara klinik masih belum terbukti (Riveline *et al.*, 2003). Metformin lebih menunjukkan keuntungan kardiovaskuler dan bermanfaat pada kondisi penyakit jantung, asalkan tidak ada kontraindikasi (Turner *et al*, 1998).

Kemudian, pasien dengan no. 33 mempunyai nilai HbA1c 6,9% dengan nilai GDP/GD2PP 127/235 mg/dL yang seharusnya diberikan GHS saja menurut algoritma terapi PERKENI, namun klinisi memberikan terapi GHS dan metformin 500 mg. Jika dilihat dari status antropometri pasien termasuk dalam kategori normal mendekati preobesitas, fungsi ginjal normal, dan pasien mempunyai

komorbid hiperlipidemia. Selain itu, menurut AACE target terapi HbA1c adalah $\leq 6,5\%$ dan seringkali pemberian GHS saja gagal, maka masih rasional jika diberikan terapi metformin.

Kemungkinan alasan lain ketidaksesuaian nilai HbA1c dengan pemilihan terapi adalah beberapa faktor yang dapat memengaruhi nilai HbA1c karena pengukuran HbA1c bisa terjadi positif palsu maupun negatif palsu dikarenakan obat-obatan atau vitamin yang dikonsumsi pasien (Kimble *et al.*, 2009), dilihat kesesuaian dengan nilai GDP dan GD2PP dengan nilai HbA1c, atau dilihat dari penyakit penyerta/komorbid dari pasien, dan interaksi obat yang mungkin terjadi (PERKENI, 2011).

Pada penderita DMT2 sering dilaporkan adanya penyakit penyerta lain, diantaranya hiperlipidemia, hipertensi, dan penyakit jantung (Steinberger dan Stephen, 2003). Pada penelitian ini, penyakit penyerta yang banyak ditemui adalah hiperlipidemia (54%), hipertensi (40%), dan penyakit jantung (14%).

Selain mendapat terapi OAD atau insulin, sebagian besar pasien juga mendapatkan terapi tambahan sesuai dengan penyakit penyerta dan komplikasi (Tabel 5.15). Di poli endokrin RSUD Dr. Saiful Anwar penyakit penyerta yang terbanyak adalah hiperlipidemia. DM tidak hanya mempengaruhi profil glukosa darah, tetapi juga profil lipid karena DM dapat merangsang terjadinya lipolisis sehingga profil lipid pada DM relatif tinggi (lampiran 4). Oleh karena itu, pada pasien hiperlipidemia ini diberikan simvastatin dan gemfibrozil untuk menurunkan kadar lipidnya. Simvastatin bekerja dengan menghambat HMG-CoA reduktase yang mempengaruhi biosintesa kolesterol sehingga kadar kolesterol dan LDL menurun, sedangkan gemfibrozil bekerja dengan cara menurunkan sintesis VLDL sehingga kadar trigliserida dan kolesterol turun (Dipiro *et al.*, 2009).

Kemudian, diikuti hipertensi yang terjadi karena retensi insulin akan menghambat jalur *signaling* beberapa insulin sehingga menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, hiperinsulinemia dapat menurunkan aktivitas *natriuretic peptide*, meningkatkan aktivitas RAAS, meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatik yang menyebabkan retensi Na sehingga terjadi ekspansi volume yang menyebabkan hipertensi. Kenaikan aktivitas sistem saraf juga dapat menyebabkan hipertensi dengan mekanisme lain, yaitu melalui hiperaktivitas jantung (C. Sampanis *et al*, 2008). Oleh karena itu, diberikan antihipertensi golongan ACE inhibitor (captopril), diuretik (HCT), *calcium channel blocker* (amlodipin), *angiotensin receptor blocker* (valsartan), dan *beta blocker* (bisoprolol, propranolol). Jenis antihipertensi tersebut yang paling sering digunakan adalah golongan ACE inhibitor karena mempunyai efek nefroprotektif yang dapat mencegah atau menunda progresivitas komplikasi nefropati diabetik. Mekanisme nefroprotektif dari ACE inhibitor adalah dengan menurunkan pembentukan angiotensin II dan degradasi bradikinin yang mempunyai efek vasodilator kuat sehingga dapat menurunkan tekanan darah arteri dan mendilatasi arteri aferen (Rossing *et al.*, 2003).

Dari data terapi yang diterima oleh pasien DMT2, diketahui bahwa ada beberapa macam interaksi yang mungkin terjadi antar obat yang diterimanya, seperti yang tercantum pada Tabel 5.15. Dari kemungkinan interaksi antara antidiabetes dengan terapi yang lain (terapi non DM), terjadinya interaksi insulin dengan captopril disebabkan karena captopril dapat meningkatkan efek hipoglikemia dari antidiabetes tersebut. Captopril dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Studi yang dilakukan menggunakan *case control* menunjukkan bahwa penggunaan insulin dan captopril bersamaan dapat menaikkan risiko hipoglikemia 3.7-fold (Baxter, 2008). Kemudian, Interaksi insulin dengan aspirin

menyebabkan peningkatan efek hipoglikemia seperti captopril. ASA diperkirakan dapat menurunkan konsentrasi glukosa dan peningkatan penggunaan glukosa darah melalui peningkatan respon insulin terhadap glukosa dan peningkatan penggunaan glukosa darah oleh perifer. Mekanisme interaksinya ASA meningkatkan konsentrasi basal insulin dan juga meningkatkan respon akut insulin pada beban glukosa. Meskipun kombinasi tersebut tidak dapat dihindari dalam pengelolaan terapi DMT2 bagi kebanyakan pasien, peningkatan risiko hipoglikemia membutuhkan pemantauan secara hati-hati (W. Bob *et al.*, 2009). 12 pasien dengan DM tipe 1 diberikan insulin dengan aspirin selama 1 minggu dapat menurunkan glukosa darah rata-rata 15% (Baxter, 2008).

Sementara itu, interaksi lain dengan terapi non DM yang mungkin terjadi adalah interaksi insulin dengan beta bloker non selektif, yaitu propranolol. Penggunaan propranolol dengan insulin dapat mengganggu kadar glukosa darah sehingga terjadi *masking effect* hipoglikemia. Respon normal fisiologis dalam penurunan kadar darah adalah perpindahan glukosa dari liver atas stimulasi adrenalin dari adrenal, perpindahan glukosa tersebut dihambat oleh β bloker non-selektif sehingga respon hipoglikemia tertunda. Propranolol (vasokonstriktor perifer) dapat menurunkan kecepatan absorpsi insulin subkutan hampir 50%, tetapi hal ini tidak tentu terjadi (Baxter, 2008).

OAD juga dapat berinteraksi dengan obat-obatan lain. Interaksi yang mungkin terjadi adalah interaksi glimepirid dengan gemfibrozil dan glibenklamid dengan valsartan. Mekanisme interaksi glimepirid dengan gemfibrozil terjadi karena gemfibrozil dapat meningkatkan efek hipoglikemia dari glimepirid dengan kemungkinan mekanisme karena pendesakan glimepirid oleh gemfibrozil dari tempat ikatan protein plasmanya, perubahan ekskresi ginjal dan penurunan

resistensi insulin. Gemfibrozil juga mempunyai efek hipoglikemia dengan meningkatkan toleransi glukosa diabetik. Pada studi kontrol-plasebo menggunakan 10 sampel yang diberikan gemfibrozil 600 mg selama 5 dosis meningkatkan AUC sebesar 23% dari glimepiride 0,5 mg, tetapi perubahan tersebut tidak signifikan pada serum insulin atau glukosa darah (Baxter, 2008).

Sementara itu, penggunaan glibenklamid dengan valsartan dapat mereduksi kadar plasma valsartan, tetapi interaksi ini hanya terjadi pada beberapa kasus klinis. Hasil Studi *crossover* pada 12 pasien menunjukkan bahwa glibenklamid menurunkan AUC valsartan sebesar 16%, tetapi konsentrasi plasma valsartan di antara pasien sangat bervariasi (Baxter, 2008).

Berbagai interaksi obat di atas menunjukkan bahwa pengelolaan obat yang optimal pada DM2 tetap menjadi tantangan utama dalam praktik klinis. Hasil tersebut dapat membantu farmasis dan tenaga kesehatan profesional lainnya untuk mengidentifikasi isu-isu dalam terapi dan manajemen pasien DM2 dan memberikan terapi intervensi awal untuk meningkatkan kontrol metabolik.

6.2 Implikasi dalam Bidang Farmasi

Dengan hasil penelitian ini diharapkan farmasis lebih berhati-hati dalam memberikan pelayanan kepada pasien, khususnya pada penderita DM dengan cara memberikan asuhan kefarmasian semaksimal mungkin untuk mencegah terjadinya interaksi obat dan komplikasi lebih lanjut sehingga pengobatan yang diberikan dapat efektif dan efisien.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Dalam sebuah penelitian pasti terdapat hambatan/keterbatasan untuk mencapai kesempurnaan, pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan antara lain, jumlah pasien DM tipe 2 *newly diagnosed* terbatas sehingga peneliti

membutuhkan waktu yang lama, jumlah pasien yang memeriksakan HbA1c hanya sedikit sehingga sampel yang didapatkan terbatas, dan pasien yang tergesa-gesa sehingga *assessment* tidak lengkap, bahkan terkadang tidak dilakukan, dan jumlah pasien yang berobat sangat banyak sehingga pengisian kuisisioner oleh klinisi kurang maksimal.

