

KARYA TULIS ILMIAH

**STUDI LITERATUR GAMBARAN PERBANDINGAN
EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN
DAN GLIPIZID PADA PASIEN DIABETES
COMORBIDITAS GAGAL GINJAL
KRONIK (GGK)**



NURUL RAHMADANI

P07539017103

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN FARMASI
2020**

KARYA TULIS ILMIAH

**STUDI LITERATUR GAMBARAN PERBANDINGAN
EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN
DAN GLIPIZID PADA PASIEN DIABETES
COMORBIDITAS GAGAL GINJAL
KRONIK (GGK)**

Sebagai Syarat Menyelesaikan Pendidikan Program Studi

Diploma III Farmasi



NURUL RAHMADANI

P07539017103

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN FARMASI
2020**

LEMBAR PERSETUJUAN

**JUDUL : STUDI LITERATUR GAMBARAN PERBANDINGAN EFEKTIVITAS
PENGUNAAN METFORMIN DAN GLIPIZID PADA PASIEN
DIABETES COMORBIDITAS GAGAL GINJAL KRONIK**

NAMA : NURUL RAHMADANI

NIM : P07539017103

Telah diterima dan disetujui untuk diseminarkan dihadapan penguji

Medan, April 2020

Menyetujui

Pembimbing,

Nurul Hidayah, S. Farm., M. Si., Apt
NIP. 198910162018012001

Ketua Jurusan Farmasi
Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan

Dra. Masniah, M. Kes, Apt.
NIP. 1962204281995032001

LEMBAR PENGESAHAN

**JUDUL : STUDI LITERATUR GAMBARAN PERBANDINGAN EFEKTIVITAS
PENGUNAAN METFORMIN DAN GLIPIZID PADA PASIEN
DIABETES COMORBIDITAS GAGAL GINJAL KRONIK**

NAMA : NURUL RAHMADANI

NIM : P07539017103

**Karya Tulis Ilmiah ini Telah Diuji Pada Sidang Ujian Akhir Program Jurusan
Farmasi Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan 2020**

Penguji I

Penguji II

Rini Andarwati, S.KM., M.Kes
NIP. 197012131997032001

Riza Fahlevi Wakidi, S.Farm., M.Si., Apt
NIP. 198602112011011012

Ketua Penguji

Nurul Hidayah, S. Farm., M. Si., Apt
NIP. 198910162018012001

Ketua Jurusan Farmasi
Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan

Dra. Masniah, M.Kes, Apt.
NIP. 1962204281995032001

SURAT PERNYATAAN

STUDI LITERATUR GAMBARAN PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGUNAAN METFORMIN DAN GLIPIZID PADA PASIEN DIABETES COMORBIDITAS GAGAL GINJAL KRONIK

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah dijadikan untuk disuatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini.

Medan, Juni 2020

**NURUL RAHMADANI
NIM. P07539017103**

**POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
JURUSAN FARMASI
KTI, Juni 2020**

NURUL RAHMADANI

**STUDI LITERATUR GAMBARAN PERBANDINGAN EFEKTIVITAS
PENGUNAAN METFORMIN DAN GLIPIZID PADA PASIEN DIABETES
COMORBIDITAS GAGAL GINJAL KRONIK**

ABSTRAK

Diabetes Mellitus adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Salah satu komplikasi dari diabetes yang banyak terjadi adalah Gagal Ginjal Kronik (GGK). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran efektivitas penggunaan Metformin dan Glipizid pada pasien Diabetes comorbiditas GGK.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah Studi Literatur, dengan mengumpulkan data-data sekunder yaitu berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang telah terpublikasi maksimal 10 tahun terakhir baik dalam bentuk artikel ilmiah, review artikel, ataupun artikel lainnya dari jurnal-jurnal yang sudah terindeks google scholar dan minimal sudah terakreditasi nasional.

Berdasarkan hasil penelitian studi literatur diperoleh 3 artikel yang telah dianalisis. Metformin efektif dan Glipizid efektif dalam mengontrol KGD pada pasien DM disertai comorbiditas dilihat dari KGD yang responden, kadar A1C, serta parameter fungsi ginjal serum kreatinin dan laju filtrasi gloerulus pasien. Metformin efektif digunakan pada pasien dengan LFG ≥ 30 ml/menit, sedangkan glipizid dapat digunakan tanpa mempertimbangkan LFG, dengan risiko hipoglikemia dan peningkatan berat badan yang lebih besar. Tidak ditemukan hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) antara penggunaan metformin atau glipizid pada pasien DM comorbiditas GGK terhadap kadar serum kreatinin dan penurunan LFG.

Kesimpulan penelitian ini adalah metformin dan glipizid efektif digunakan dalam mengobati pasien DM comorbiditas GGK dengan mempertimbangkan kondisi LFG pasien.

Kata Kunci : Efektivitas, Metformin, Glipizid, Diabetes mellitus tipe 2, Gagal Ginjal Kronik, Laju filtrasi glomerulus

Referensi : 34 (1979-2019)

**MEDAN HEALTH POLYTECHNIC OF MINISTRY OF HEALTH
PHARMACY DEPARTMENT
SCIENTIFIC PAPER, JUNE 2020**

NURUL RAHMADANI

**COMPARATIVE STUDY OF LITERATURE DESCRIPTION OF THE
EFFECTIVENESS OF USING METFORMIN AND GLIPIZIDE IN PATIENTS OF
DIABETES OF CHRONIC KIDNEY FAILED COMORBIDITY**

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a type of disease caused by decreased insulin hormone produced by the pancreas gland. One of the complications of diabetes that often occurs is Chronic Kidney Disease (CKD). The purpose of this study was to describe the effectiveness of the use of Metformin and Glipizide in patients with CKD comorbidity.

The method used in this research is the Literature Study, by collecting secondary data based on the results of previous studies that have been published a maximum of the last 10 years in the form of scientific articles, article reviews, or other articles from journals that have been indexed by Google Scholar and at least it has been nationally accredited.

Based on the results of the study of literature studies obtained 3 articles that have been analyzed. Metformin is effective and Glipizide is effective in controlling blood glucose level (BGL) in DM patients accompanied by comorbidity seen from the respondent BGL, A1C levels, as well as serum creatinine kidney function parameters and the patient's glomerular filtration rate. Metformin is effectively used in patients with GFR ≥ 30 ml/min, whereas glipizide can be used without considering GFR, with a greater risk of hypoglycemia and weight gain. No significant relationship was found ($p > 0.05$) between the use of metformin or glipizide in DM patients with GGK comorbidities to serum creatinine levels and decreased GFR.

This study concludes that metformin and glipizide are effectively used in treating DM patients with CKD comorbidity by considering the patient's GFR condition.

Keywords: Effectiveness, Metformin, Glipizide, Type 2 Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, Glomerular Filtration Rate

Reference : 34 (1979-2019)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat, rahmat anugrahNya yang tidak terhitung sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul **Studi Literatur Gambaran Perbandingan Efektivitas Penggunaan Metformin Pada Pasien Diabetes Comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program pendidikan Diploma III Jurusan Farmasi di PoltekNIK Kesehatan Kemenkes Medan.

Dalam kesempatan ini, penulis banyak mendapat bantuan dan bimbingan, pengarahan, saran-saran dan dorongan dari berbagai pihak yang begitu besar sehingga penulis dapat menyelesaikan KTI ini.

Sehubungan dengan ini perkenankan penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dra. Ida Nurhayati, M.Kes, selaku Direktur Poltekkes Kemenkes Medan.
2. Ibu Dra. Masniah, M.Kes, selaku Ketua Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan.
3. Ibu Zulfa Ismaniar Fauzi, SE, M.Si selaku pembimbing akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa di jurusan farmasi poltekkes kemenkes medan.
4. Ibu Nurul Hidayah, S.Farm., M.Si., Apt selaku pembimbing karya tulis ilmiah yang telah memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah serta mengantarkan penulis mengikuti Ujian Akhir Program (UAP).
5. Ibu Rini Andarwati, S.KM., M.Kes selaku penguji I dan Bapak Riza Pahlevi Wakidi, S.Farm., M.Si., Apt selaku penguji II KTI dan UAP yang telah memberikan masukan kepada Penulis sehingga KTI ini bisa menjadi lebih baik.
6. Seluruh Dosen dan Pegawai Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan.
7. Kepada Orangtua Penulis Bapak Heri Armadi dan Ibu Fitriani yang selalu memberikan dukungan baik material, motivasi dan doa dalam menyelesaikan KTI ini.

8. Kepada saudara kandung Abang dan Adik saya Abdul Ridwan, Rizki Syahputra yang telah memberikan dukungan, doa, serta motivasi kepada Penulis.

Semoga Allah SWT membalas kebaikan dan melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Dalam penulisan ini penulis menyadari sepenuhnya bahwa KTI ini belum sempurna, untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun dalam menyempurnakan penulisan KTI ini.

Akhir kata semoga sumbangan pemikiran yang tertuang dalam KTI ini dapat bermanfaat terutama bagi penulis, pembaca dan pihak yang memerlukan.

Medan, Mei 2020
Penulis

Nurul Rahmadani

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PERSETUJUAN	
LEMBAR PENGESAHAN	
SURAT PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Batasan Masalah.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.1 Tipe Diabetes Mellitus.....	6
2.1.1.1 Diabetes Mellitus tipe 1.....	6
2.1.1.2 Diabetes Mellitus tipe 2.....	7
2.1.1.3 Diabete mellitus Gestasional.....	7
2.1.2 Gejala Umum Diabetes Mellitus.....	8
2.1.3 Penyebab Diabetes Mellitus.....	8
2.1.4 Diagnosis Diabetes Mellitus.....	9
2.1.5 Terapi Diabetes Mellitus.....	10
2.1.5.1 Terapi Non Farmakologi.....	10
2.1.5.2 Terapi farmakologi.....	10
2.1.5.2.1 Metformin.....	12
2.1.5.2.2 Glipizid.....	12
2.1.6 Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM) tipe 2.....	12
2.2 Gagal Ginjal.....	12

	2.2.1 Gagal Ginjal Kronik.....	13
	2.2.1.1 Diagnosis Gagal Ginjal Kronik.....	15
	2.2.1.2 Hubungan DM dengan GGK.....	15
	2.3 Studi Literatur.....	17
BAB III	METODE PENELITIAN	
	3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	18
	3.1.1 Jenis Penelitian.....	18
	3.1.2 Desain Penelitian.....	18
	3.2 Lokasi dan waktu Penelitian.....	18
	3.2.1 Lokasi Penelitian.....	18
	3.2.2 Waktu Penelitian.....	18
	3.3 Objek Penelitian.....	19
	3.4 Prosedur Kerja.....	21
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	
	4.1 Hasil.....	22
	4.2 Pembahasan.....	30
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
	5.1 Kesimpulan.....	32
	5.2 Saran.....	32
	DAFTAR PUSTAKA	
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Matriks Hasil Studi Literatur.....	22

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat (Utami, 2003).

Diabetes melitus dibedakan menjadi dua kategori, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes tipe 1 muncul ketika pankreas sebagai pabrik insulin tidak dapat atau kurang mampu memproduksi insulin. Akibatnya, insulin tubuh kurang atau tidak ada sama sekali. Gula menjadi menumpuk dalam peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel (Tandra, 2017). Sementara itu diabetes tipe 2 adalah gangguan hormon endokrin yang ditandai dengan penurunan sensitivitas insulin dan sekresi insulin. Diabetes tipe 2 ini merupakan penyakit yang heterogen dan paling sering menyerang jutaan penduduk di dunia. Penyakit ini ditandai dengan adanya gangguan metabolik yaitu gangguan fungsi sel β dan resistensi insulin di jaringan perifer seperti jaringan otot, jaringan lemak, dan juga di hati. Keadaan inilah yang menyebabkan adanya keterlambatan sekresi insulin yang cukup untuk menurunkan kadar glukosa darah (Tjandrawinata, 2016).

Kriteria diagnosis Diabetes Mellitus (DM) menurut pedoman *American Diabetes Association* (ADA) 2011 dan konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2011 yaitu Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl dengan gejala klasik penyerta, Glukosa 2 jam pasca beban ≥ 200 mg/dl, dan Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl bila terdapat keluhan klasik DM penyerta seperti banyak kencing (poliuria), banyak minum (polidipsia), banyak makan (polofagia), penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya (Risksdas, 2018).

Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa penderita Diabetes pada tahun 2019 diperkirakan 9,3% (463 juta orang) meningkat menjadi 10,2% (578 juta orang) pada tahun 2030, dan 10,9% (200

juta orang) pada tahun 2045. Prevalensinya lebih tinggi di perkotaan (10,8%) dibandingkan daerah pedesaan (7,2%), dan negara-negara yang berpenghasilan besar (10,4%) lebih tinggi dibandingkan negara-negara berpenghasilan rendah (4%), satu dari dua (50,1%) orang yang hidup dengan diabetes tidak tahu bahwa mereka menderita diabetes (Saeedi, *et al.*, 2019).

Berdasarkan data dari Riskesdas (2018) prevalensi penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2018 berdasarkan jenis kelamin laki-laki yaitu 1,2% dan pada perempuan 1,8%, dan prevalensi pada wilayah perkotaan (1,8%) lebih tinggi dibandingkan wilayah pedesaan (1,0%) (Riskesdas, 2018). Diabetes Mellitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kelainan yang terjadi pada pasien diabetes mellitus comorbiditas gagal ginjal dimulai dengan adanya mikroalbuminuria. Mikroalbuminuria umumnya didefinisikan sebagai ekskresi albumin lebih dari 30 mg per hari dan dianggap penting untuk timbulnya nefropati diabetik yang jika tidak terkontrol kemudian akan berkembang menjadi proteinuria secara klinis dan berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerular dan berakhir dengan keadaan gagal ginjal (Rivandi, 2015). Penyakit ginjal kronik merupakan suatu kerusakan progresif struktur atau penurunan fungsi ginjal yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satu penyebab yang cukup sering adalah diabetes mellitus tipe 2 (Riddle, 2018).

Pengobatan Diabetes mellitus ada dua macam yaitu pengobatan farmakologi (menggunakan obat kimia atau obat tradisional) dan pengobatan non farmakologi (perubahan perilaku seperti diet makanan, olahraga teratur, dll). Kebanyakan masyarakat penderita diabetes menggunakan obat-obat antidiabetik oral misalnya golongan sulfonilurea, biguanida, dan tiazolidion. kebanyakan obat antidiabetik oral digunakan untuk penanganan diabetes mellitus tipe 2. Obat golongan sulfonilurea diketahui memiliki potensi yang tinggi menyebabkan hipoglikemik pada pasien yang mempunyai gangguan fungsi ginjal.

Metformin merupakan obat antihiperglikemik golongan biguanid, yang banyak digunakan untuk terapi kontrol Diabetes Mellitus tipe 2. Metformin bekerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia dan berpotensi menyebabkan *lactic acidosis* dan nefrotoksik (Arroyo, 2011). Pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK) terdapat penurunan bersihan metformin yang berjalan paralel dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Glipizide

merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan juga menghambat progresi PGK. Glipizid tidak memerlukan penyesuaian dosis bahkan pada PGK stadium lanjut tetapi perlu berhati-hati terkait resiko hipoglikemia (Ioannidis, 2014).

Berdasarkan paparan diatas peneliti tertarik untuk melakukan studi literatur tentang gambaran perbandingan efektivitas penggunaan obat antidiabetika Metformin dengan Glipizid pada pasien dengan Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, perumusan masalah pada penelitian ini adalah:

- a. Apakah penggunaan Metformin efektif pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK)?
- b. Apakah penggunaan Glipizid efektif pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK)?
- c. Apakah terdapat perbandingan efektivitas penggunaan Metformin dan Glipizid pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK)?

1.3 Batasan Masalah

Efektivitas penggunaan Metformin dan Glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK) dilihat dari kondisi Diabetes seperti Kadar Gula Darah (KGD), kadar A1C, dan fungsi Ginjal seperti Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), dan kadar serum Kreatinin.

1.4 Tujuan Penelitian

- a. Untuk mengetahui efektivitas penggunaan Metformin pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).
- b. Untuk mengetahui efektivitas penggunaan Glipizid pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).
- c. Untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan Metformin dan Glipizid pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai referensi di Perpustakaan Poltekkes Kemenkes Medan Jurusan Farmasi mengenai efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK) sehingga dapat bermanfaat bagi mahasiswa yang membacanya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes pertama kali pada abad kedua oleh ahli kesehatan bernama Aretaeus Cappadocia. Diabetes melitus berasal dari bahasa latin yaitu *diabetes* yang berarti penerusan dan *melitus* yang berarti manis. sebelum memasuki abad ke-17, kasus diabetes tidak banyak terjadi. Kemudian pada abad ke 7, Thomas Willis menemukan lagi kasus dengan geja urine yang terasa manis. Willis pun beranggapan jumlah kasus ini akan terus meningkat. Diabetes melitus pun dinyatakan sebagai penyakit pada tahun 1909 oleh John Rollo (Tim Bumi Medika, 2017).

Diabetes Mellitus adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormon insulin yang diproduksi oleh kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan meningkat. Gula yang meliputi polisakarida, oligosakarida, disakarida, dan monosakarida merupakan sumber tenaga yang menunjang keseluruhan aktivitas manusia. Seluruh gula ini akan diproses menjadi tenaga oleh hormon insulin tersebut. Karenanya, penderita diabetes mellitus biasanya akan mengalami lesu, kurang tenaga, selalu merasa haus, sering buang air kecil, dan penglihatan menjadi kabur (Utami, 2003).

Pada dasarnya, diabetes mellitus merupakan penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan kurangnya hormon insulin. Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta pankreas dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa bagi sel tubuh. Kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh diabetisi tidak bisa diserap semua dan tidak mengalami metabolisme dalam sel. Akibatnya, penderita akan kekurangan energi sehingga penderita mudah lelah dan berat badan terus menurun. Kadar glukosa yang berlebih tersebut dikeluarkan melalui ginjal dan dikeluarkan bersama urine. Gula bersifat menarik air, sehingga penderita banyak mengeluarkan urine dan selalu merasa kehausan (Utami, 2003).

Sekitar tahun 1960, diabetes mellitus diartikan sebagai penyakit metabolisme yang dimasukkan ke dalam kelompok gula darah yang melebihi

batas normal atau *hiperglikemia* (lebih dari 100mg/l). Karena itu, diabetes mellitus disebut sebagai penyakit gula. Adanya gula di dalam air seni (glukosuria) menyebabkan diabetes mellitus disebut penyakit kencing manis. Diabetes mellitus sering disebut juga *the great imilator*, karena penyakit ini dapat menyerang semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan (Utami, 2003).

2.1.1 Tipe Diabetes Melitus

Diabetes melitus dibedakan menjadi dua kategori, yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2. Diabetes mellitus tipe 1 dialami sejak anak-anak, diabetes mellitus tipe 2 kebanyakan dialami orang dewasa. Selain itu, diabetes juga dialami oleh ibu hamil. Jenis diabetes ini disebut sebagai diabetes gestasional.

2.1.1.1 Diabetes melitus tipe I (*insulin dependent diabetes melitus*)

Diabetes ini muncul ketika pankreas sebagai pabrik insulin tidak dapat atau kurang mampu memproduksi insulin. Akibatnya, insulin tubuh kurang atau tidak ada sama sekali. Gula menjadi menumpuk dalam peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel (Tandra, 2017).

Diabetes tipe 1 juga disebut *insulin-dependent* diabetes karena penderita sangat bergantung pada insulin. Ia memerlukan suntikan insulin setiap hari untuk mencukupi kebutuhan insulin dalam tubuh. Karena biasanya terjadi pada usia yang sangat muda, dulu diabetes tipe ini juga disebut *juvenile diabetes*. Namun, kedua istilah ini kini telah ditinggalkan karena diabetes tipe 1 kadang juga bisa ditemukan pada usia dewasa. Di samping itu, diabetes tipe juga diobati dengan suntikan insulin. Oleh karena itu, sekarang istilah yang dipakai adalah diabetes tipe 1 (Tandra, 2017).

Diabetes tipe 1 biasanya adalah penyakit otoimun, yaitu penyakit yang disebabkan oleh gangguan sistem imun atau kekebalan tubuh dan mengakibatkan rusaknya sel pankreas. Teori lain juga menyebutkan bahwa kerusakan pankreas akibat pengaruh genetik, infeksi virus, atau malnutrisi (Tandra, 2017).

2.1.1.2 Diabetes melitus tipe II (*non-insulin dependent diabetes melitus*)

Diabetes tipe ini adalah jenis yang paling sering dijumpai. Biasanya terjadi pada usia di atas 40 tahun, tetapi bisa pula timbul pada usia di atas 20 tahun. Sekitar 90-95% penderita diabetes adalah tipe 2 (Tandra, 2017).

Pada diabetes tipe 2, pankreas masih bisa membuat insulin, tetapi kualitas insulinnya buruk, tidak dapat berfungsi dengan baik sebagai kunci untuk memasukkan gula ke dalam sel. Akibatnya, gula dalam darah meningkat. Pasien biasanya tidak perlu tambahan suntikan insulin dalam pengobatannya, tetapi memerlukan obat untuk memperbaiki fungsi insulin, menurunkan gula, memperbaiki pengolahan gula di hati, dan lain-lain (Tandra, 2017).

Kemungkinan lain terjadinya diabetes mellitus tipe 2 adalah sel-sel jaringan tubuh dan otot sipasien tidak peka atau sudah resisten terhadap insulin (dinamakan resistensi insulin) sehingga gula tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya tertimbun dalam peredaran darah. Keadaan ini umumnya terjadi pada pasien yang gemuk atau mengalami obesitas (Tandra, 2017).

2.1.1.3 Diabetes melitus gestasional (Diabetes pada kehamilan)

Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormon pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin. Catatan IDF tahun 2015 ada 20,9 juta orang yang terkena diabetes gestasi atau 16,2% dari ibu hamil dengan persalinan hidup. Kasus diabetes gestasi paling banyak ditemukan di negara-negara Asia Tenggara, lebih tinggi daripada di benua Afrika, yang bisa berkaitan dengan pemeliharaan kesehatan ibu hamil (Tandra, 2017).

Diabetes semacam ini biasanya baru diketahui setelah kehamilan bulan keempat ke atas, kebanyakan pada trisemester ketiga (tiga bulan terakhir kehamilan). Setelah persalinan, pada umumnya gula darah akan kembali normal. Namun, yang perlu diwaspadai adalah lebih dari setengah ibu hamil dengan diabetes akan menjadi diabetes tipe 2 dikemudian hari. Ibu hamil dengan diabetes harus ekstra waspada dalam menjaga gula darahnya, rajin kontrol gula darah, dan memeriksakan diri ke dokter agar tidak terjadi komplikasi, baik pada ibu maupun si janin (Tandra, 2017).

2.1.2 Gejala umum diabetes melitus

Gejala klasik penyakit Diabetes Mellitus, dikenal dengan istilah *trio-P*, yaitu meliputi sebagai berikut:

a. *Poliuria* (banyak buar air kecil)

Banyaknya kencing ini disebabkan kadar gula dalam darah berlebihan, sehingga merangsang tubuh untuk berusaha mengeluarkannya melalui ginjal bersama air dari kencing. Gejala banyak kencing ini terutama menonjol pada waktu malam hari, yaitu saat kadar gula dalam darah tinggi.

b. *Polidipsi* (banyak minum)

Banyak minum merupakan akibat dari banyak kencing tersebut, maka secara otomatis akan timbul rasa haus/kering yang menyebabkan timbulnya keinginan untuk terus minum selama kadar gula dalam darah belum terkontrol baik.

c. *Polipagio* (banyak makan)

Merupakan gejala yang tidak menonjol. Terjadinya banyak makan ini disebabkan oleh berkurangnya cadangan gula dalam tubuh meskipun kadar gula dalam darah tinggi. Sehingga dengan demikian, tubuh berusaha untuk memperoleh tambahan cadangan gula dari makanan yang diterima.

(Lanywati, 2001)

2.1.3 Penyebab diabetes mellitus

Penyebab diabetes mellitus adalah kurangnya produksi dan ketersediaan insulin dalam tubuh atau terjadinya gangguan fungsi insulin, yang sebenarnya jumlahnya cukup. Kekurangan insulin disebabkan terjadinya kerusakan sebagian kecil atau sebagian besar sel-sel beta pulau langerhans dalam kelenjar pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Jika di runut lebih mendalam, ada beberapa faktor menyebabkan diabetes mellitus, yaitu sebagai berikut :

a. Genetik atau faktor keturunan

Para ahli kesehatan menyebutkan bahwa sebagian besar penderita diabetes mellitus memiliki riwayat keluarga penderita diabetes mellitus .

penderita diabetes mellitus yang sudah dewasa, lebih dari 50% berasal dari keluarga yang menderita diabetes mellitus.

b. Virus dan Bakteri

Virus yang diduga menyebabkan diabetes mellitus adalah *rubela*, *mumps*, dan *human coxsackievirus B4*. Hasil penelitian menyebutkan bahwa virus dapat menyebabkan diabetes mellitus melalui mekanisme infeksi sitolitik pada sel beta yang mengakibatkan destruksi atau kerusakan sel. Selain itu, melalui reaksi otoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun pada sel beta.

c. Bahan Toksik atau Beracun

Ada beberapa bahan toksik yang mampu merusak sel beta secara langsung, yakni alloxan, pyrinuron (rodentisida), dan streptozotocin (produk dari sejenis jamur). Bahan toksik lain berasal dari *cassava* atau singkong. Singkong merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah tropik, merupakan sumber kalori utama penduduk di kawasan tertentu. Singkong mengandung glikosida sianogenik yang dapat melepaskan sianida sehingga memberikan efek toksik terhadap jaringan tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa sianida dapat menyebabkan kerusakan pankreas yang akhirnya akan menimbulkan gejala diabetes mellitus jika disertai dengan kekurangan protein. Karenanya, protein dibutuhkan dalam proses detoksikasi sianida.

d. Nutrisi

Diabetes mellitus dikenal sebagai penyakit yang berhubungan dengan nutrisi, baik sebagai faktor penyebab maupun pengobatan. Nutrisi yang berlebihan (*overnutrition*) merupakan faktor resiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes mellitus. Semakin lama dan berat obesitas akibat nutrisi berlebihan, semakin besar kemungkinan terjangkitnya diabetes mellitus.

(Utami, 2003)

2.1.4 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dapat didiagnosis secara baik melalui pemeriksaan laboratorium dengan melakukan pemeriksaan darah. Kriteria diagnosis diabetes mellitus diambil dari keputusan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) yaitu

berdasarkan kadar gula atau glukosa darah. Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mendiagnosis diabetes mellitus sebagai berikut:

- a. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa lebih dari 126 mg/dl.
- b. Seseorang dikatakan terganggu toleransi glukosanya jika kadar glukosa darah ketika puasa 110-125 mg/dl.
- c. Seseorang dikatakan normal atau tidak menderita diabetes mellitus jika kadar glukosa darah ketika puasa kurang dari 110 mg/dl.

(Utami, 2003)

2.1.5 Terapi diabetes mellitus

Terapi diabetes mellitus pada prinsipnya bukan membuat diabetes mellitus sembuh tapi bertujuan mengembalikan metabolisme glukosa dalam darah menjadi normal, sehingga penderita merasa aman dan sehat disamping mencegah atau memperlambat timbulnya komplikasi, dan yang lebih penting mendidik penderita dalam pengetahuan dan motivasi agar dapat merawat sendiri penyakitnya (Lanywati, 2001).

2.1.5.1 Terapi non-farmakologi

Terapi non obat atau terapi non farmakologi sebenarnya hampir sama dengan pencegahan. Inti dari terapi ini adalah menjaga agar terhindar dari penyakit degeneratif. Terapi non obat ini terdiri dari pengetahuan mengenai diabetes, olahraga secara teratur, menerapkan pola makan yang tepat, dan menerapkan gaya hidup yang sehat. Keseluruhannya harus diterapkan demi mencapai hasil yang maksimal (Tim Bumi Medika, 2017).

2.1.5.2 Terapi farmakologi

terapi obat tidak diberikan pada semua penderita diabetes, namun hanya diberikan pada penderita tes yang gagal dalam mengontrol gula darah setelah menerapkan diet untuk diabetes dan olahraga teratur. Terapi obat untuk penderita diabetes dibagi atas dua yaitu obat hipoglikemik oral dan insulin (Tim Bumi Medika, 2017).

Obat hiperglikemia oral bertujuan untuk menormalkan gula darah, menghilangkan gejala dan mencegah terjadinya komplikasi. Obat ini baru diberikan jika kadar gula darah penderita masih diatas 200 mg/dL setelah

menerapkan diet dan olahraga teratur selama 1-2 bulan. Obat Hiperglikemia Oral (OHO) terbagi menjadi tiga golongan, yaitu sebagai berikut:

a. Golongan penambah sensitivitas terhadap insulin (Biguanid, Glitazone)

Biguanid bekerja di hati dengan mengurangi *hepatic glucose output* dan menurunkan kadar glukosa darah sampai normal serta tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Metformin adalah satu-satunya biguanid yang tersedia di pasar saat ini. Metformin menurunkan glukosa darah dengan memperbaiki transport glukosa ke dalam sel otot yang dirangsang oleh insulin serta menurunkan produksi glukosa hati dengan jalan mengurangi glikogenolisis dan glukoneogenesis.

Glitazone atau Thiazolidinedione memperbaiki kontrol glukosa darah dan menurunkan hiperinsulinemia dengan menurunkan resistensi insulin pada penyandang DM tipe 2, contoh obatnya pioglitazon mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah tranpor glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer, dan Rosglitazon mempunyai mekanisme kerja sama dengan pioglitazon.

b. Golongan Sekresi Insulin (Sulfonilurea, glinid)

sulfonilurea mekanisme kerja utamanya ialah pada sel beta pankreas, meningkatkan sekresi insulin. Contoh obat ini meliputi klorpropamid, glibenklamid, gliklasid, glikuidon, dan glimepirid.

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea dengan meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan obat ini terdiri dari dua macam obat yaitu Repaglinid merupakan derivat asam benzoat, memiliki efek hipoglikemik ringan sampai sedang, efek samping yang terjadi pada obat ini adalah keluhan gastrointestinal, dan obat terakhir yaitu Nateglinid merupakan derivat dari fenilalanin.

c. Golongan Penghambat Alfa Glukosidase (acarbose)

Acarbose merupakan penghambat kerja enzim *alpha-glukosidase*, enzim alfa glukosidase adalah enzim maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase berfungsi untuk hidrolisis oligosakarida. Acarbose juga menghambat alfa amilase pankreas yang berfungsi melakukan hidrolisa tepung-tepung kompleks di dalam lumen usus halus. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu.

(Wibinoso, 2012)

2.1.5.2.1 Metformin

Metformin merupakan obat golongan biguanid. Obat golongan ini mempunyai efek mengurangi produksi glukosa hati. Selain itu efeknya juga memperbaiki ambilan glukosa dari jaringan (glukosa perifer). Banyak dianjurkan sebagai obat tunggal pada pasien dengan kelebihan berat badan (VitaHealth, 2006). Metformin bekerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia dan berpotensi menyebabkan *lactic acidosis* dan nefrotoksik (Arroyo, 2011). Pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK) terdapat penurunan bersihan metformin yang berjalan paralel dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) (Ioannidis, 2014).

2.1.5.2.2 Glipizid

Glipizid dikembangkan di Itali pada tahun 1971 merupakan golongan sulfonilurea generasi kedua, sama dengan sulfonilurea lainnya dengan kekuatan 100 kali lebih kuat dari pada tolbutamid, tetapi efek hipoglikemia maksimal mirip dengan sulfonilurea lain. Dengan dosis tunggal pagi hari terjadi peninggian kadar insulin selama tiga kali makan. Tetapi insulin puasa tidak meningkat. Glipizid diabsorpsi lengkap sesudah pemberian oral dengan cepat dimetabolisme dalam hati menjadi tidak aktif. Metabolit kira-kira 10% yang utuh diekskresikan melalui ginjal. Reaksi kemerahan pada waktu minum alkohol terjadi 4-15%. Satu setengah persen penderita menghentikan obat karena efek samping obat ini. Sifat khusus dari glipizid adalah menekan produksi glukosa oleh hati. Dosisnya 5-10 mg (Misnadiarly, 2006). Glipizid terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah dan juga menghambat progresi PGK. Glipizid tidak memerlukan penyesuaian dosis bahkan pada PGK stadium lanjut tetapi perlu berhati-hati terkait resiko hipoglikemia (Ioannidis, 2014)

2.1.6 Algoritma Penatalaksanaan Diabetes Mellitus (DM) tipe 2

American Diabetes association (2015) telah mengeluarkan algoritma penatalaksanaan DM tipe 2 dengan tahapan sebagai berikut:

a. Tahap 1

Kebanyakan pasien harus memulai dengan perubahan gaya hidup (konseling gaya hidup, edukasi penurunan berat badan, olahraga, dll). Apabila perubahan gaya hidup saja tidak cukup untuk mempertahankan tujuan glikemik, monoterapi

metformin harus ditambahkan apabila tidak intoleransi dan dikontraindikasikan. Metformin adalah agen farmakologis awal yang lebih disukai untuk DM tipe 2.

b. Tahap 2

Apabila target HbA1C tidak tercapai dalam 3 bulan dengan monoterapi, metformin dapat digunakan kombinasi dengan salah satu dari agen berikut: Sulfonilurea, Thiazolidindion, inhibitor DPP-4, agonis reseptor GLP-1, penghambat SGLT-2, atau insulin basal. Pilihan obat didasarkan pada variasi pasien, penyakit, karakteristik obat, dengan sasaran menurunkan KGD dan meminimalisir efek samping, terutama hipoglikemia.

c. Tahap 3

DM tipe 2 merupakan penyakit degeneratif yang semakin lama akan semakin parah dikarenakan progres alaminya sehingga terapi insulin akhirnya banyak diindikasikan untuk pasien ini. Pertimbangan terapi kombinasi dengan insulin dimulai saat KGD ≥ 300 mg/dL – 350 mg/dL (16,7-19,4 mmol/L) dan/atau HbA1C ≥ 10 -12%. Insulin basal sendiri adalah regimen insulin awal yang cocok. Insulin basal biasanya diresepkan dengan metformin dan kemungkinan dengan satu tambahan agen noninsulin. Apabila insulin basal yang telah dititiasi untuk KGD puasa dapat diterima, tetapi kadar HbA1C masih di atas target, kombinasi terapi injeksi dapat dipertimbangkan untuk dimulai guna menangani fluktuasi glukosa *postprandial*. Pilihan menambahkan agonis reseptor GLP-1 atau insulin saat makan, yang terdiri dari satu sampai tiga injeksi analog insulin kerja ultra pendek (lispro, aspart, glulisine) dapat diberikan saat sebelum makan atau juga dapat menggunakan insulin campuran (formulasi NPH-*regular premixed* 70/30, 70/30 *aspart mix*). Alternatif terapi “basal-bolus” dengan multiple injeksi harian (*insulinpump*) jarang digunakan dan relatif lebih mahal. Pemilihan agen farmakologis didasarkan pada individu dan pertimbangan seperti efikasi, biaya, efek samping yang potensial, resiko hipoglikemia, dan preferensi pasien.

2.2 Gagal ginjal

Ginjal bertugas menyaring zat-zat buangan yang dibawa darah agar darah tetap bersih, dan membuang sampah metabolik tersebut agar sel-sel tubuh tidak menjadi lemah akibat keracunan. Penyakit gagal ginjal adalah suatu penyakit dimana fungsi organ ginjal mengalami penurunan hingga akhirnya tidak lagi mampu bekerja sama sekali dalam hal penyaringan pembuangan elektrolit tubuh,

menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh, seperti sodium dan kalium di dalam darah atau produksi urine. Faktor yang paling kuat menjadi penyebab kegagalan fungsi ginjal adalah efek samping dari obat-obatan dan pola makan yang salah (Awan, 2016).

2.2.1 Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Gagal Ginjal Kronik (*Chronic Renal Failure, CRF*) terjadi apabila kedua ginjal sudah tidak mampu mempertahankan lingkungan dalam yang cocok untuk kelangsungan hidup. Kerusakan kedua ginjal ini *irreversible*. Eksaserbasi nefritis, obstruksi saluran kemih, kerusakan vaskular akibat diabetes mellitus, dan hipertensi secara terus menerus dapat mengakibatkan pembentukan jaringan perut pembuluh darah dan hilangnya fungsi ginjal secara progresif (Baradero, *et al.*, 2009).

Chronic Renal Failure (CRF) berbeda dengan *Acute Renal Failure (ARF)*. Pada CRF, kerusakan ginjal bersifat progresif dan irreversible. Progresi CRF melewati empat tahap, yaitu penurunan cadangan ginjal, insufisiensi ginjal, gagal ginjal, dan *end-stage renal disease*. Penyebab utama *end-stage renal disease (ESRD)* adalah diabetes mellitus (32%), hipertensi (28%), dan glomerulonefritis (45%) (Baradero, *et al.*, 2009).

Selama gagal Ginjal Kronik (GGK), beberapa nefron termasuk glomeruli dan tubula masih berfungsi, sedangkan nefron yang lain sudah rusak dan tidak berfungsi lagi. Nefron yang masih utuh dan berfungsi mengalami hipertrofi dan menghasilkan filtrat dalam jumlah banyak. Reabsorpsi tubula juga meningkat walaupun laju filtrasi glomerulus berkurang. Kompensasi nefron yang masih utuh dapat membuat ginjal mempertahankan fungsinya sampai tiga perempat nefron rusak. Solut dalam cairan menjadi lebih banyak dari yang dapat direabsorpsi dan mengakibatkan diuresis osmotik dengan poluria dan haus. Akhirnya, nefron yang rusak bertambah dan terjadi oliguria akibat sisa metabolisme tidak diekskresikan. Tanda dan gejala timbul akibat cairan dan elektrolit yang tidak seimbang perubahan fungsi regulator tubuh, dan retensi solut. Anemia terjadi karena produksi eritrosit juga terganggu (sekresi eritropoiten ginjal berkurang) (Baradero, *et al.*, 2009).

2.2.1.1 Diagnosis Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Salah satu kriteria utama untuk diagnosis GGK adalah penurunan nilai LFG (<60 ml/menit/1,73m²). Nilai di bawah 15 ml/menit/1,73m² menunjukkan gagal ginjal yang memerlukan terapi dialisis atau transplantasi ginjal. Peran laboratorium dalam diagnosis dan manajemen GGK sangat penting karena pemeriksaan yang sangat sederhana dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memiliki resiko berkembang menjadi GGK (Susianti, 2019).

2.2.1.2 Hubungan Diabetes Mellitus dengan Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Gagal Ginjal Kronik (GGK) merupakan gangguan fungsi renal yang progresif dan *irreversible* dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit (Ketut, 2009). Gagal ginjal kronik dapat berlanjut menjadi gagal ginjal terminal atau *end stage renal disease* dimana ginjal sudah tidak mampu lagi untuk mempertahankan substansi tubuh, sehingga membutuhkan penanganan lebih lanjut berupa tindakan dialisis atau pencangkokan ginjal sebagai terapi pengganti ginjal (Tierney, 2009).

Dalam pengertian klinik, Nefropati Diabetik (ND) adalah komplikasi yang terjadi pada 40% dari seluruh pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2 dan merupakan penyebab utama penyakit ginjal pada pasien yang mendapat terapi ginjal yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30mg/hari) tanpa adanya gangguan ginjal, disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya menyebabkan ginjal tahap akhir (Schonder, 2008). Nefropati diabetik adalah kelainan degeneratif vaskuler ginjal, mempunyai hubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat atau intoleransi gula disebut juga Diabetes Mellitus. Didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu: >300 mg/24 jam atau >200 mikrogram/menit pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu tiga sampai enam bulan (Perkeni, 2006). Berikut tahapan-tahapan nefropati diabetik :

a. Tahap I

Pada tahap ini LFG meningkat sampai dengan 40% di atas normal yang disertai pembesaran ukuran ginjal. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini masih reversible dan berlangsung 0-5 tahun

sejak awal diagnosis DM tipe 2 ditegakkan. Dengan pengendalian glukosa darah yang ketat, biasanya kelainan fungsi maupun struktur ginjal akan normal kembali.

b. Tahap II

Terjadi setelah 5-10 tahun diagnosis DM tegak, saat perubahan struktur ginjal berlanjut, dan LFG masih tetap meningkat. Albuminuria hanya akan meningkat setelah latihan jasmani, keadaan setres atau kendali metabolik yang memburuk. Keadaan ini dapat berlangsung lama, hanya sedikit yang akan berlanjut ketahap berikutnya. Progresivitas biasanya terkait dengan memburuknya kendali metabolik. Tahap ini disebut sebagai tahap sepi (*silent stage*).

c. Tahap III

Ini adalah tahap awal nefropati diabetik atau *insipient diabetic nephropathy* saat mikroalbuminuria telah nyata. Tahap ini biasanya terjadi 10-15 tahun diagnosis DM tegak. Secara hispatologi, juga telah jelas penebalan membran basalis glomerulus. LFG masih tetap ada dan mulai meningkat. Keadaan ini dapat bertahan bertahun-tahun dan progresivitas masaih mungkin dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang kuat.

d. Tahap IV

Ini merupakan tahapan saat dimana Nefropati Diabetik bermanifestasi secara klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, tekanan darah sering meningkat tajam dan LFG menurun dibawah di bawah normal. Ini terjadi setelah 15-20 tahun DM tegak. Penyulit diabetes lainnya sudah dapat dijumpai seperti retinopati, neuropati, gangguan profil lemak dan gangguan vascular umum. Progresivitas ke arah gagal ginjal hanya dapat diperlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak darah dan tekanan darah.

e. Tahap V

Ini adalah tahap akhir gagal ginjal, saat LFG sudah demikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal (Hendromartono, 2009).

Diagnosis Nefropati Diabetik dimulai dari dikenalnya albuminuria pada penderita DM tipe 2. Bila jumlah protein dan albumin di dalam urin masih sangat

rendah, sehingga untuk dideteksi dengan pemeriksaan urin yang biasa, akan tetapi jika sudah >30 mg/24 jam ataupun >20 mg/menit disebut juga sebagai mikroalbuminuria (Hendromartono, 2009). Tatalaksana nefropati diabetik tergantung pada tahapan-tahapan apakah masih normoalbuminuria, sudah terjadi mikroalbuminuria atau makroalbuminuria, tetapi pada prinsipnya pendekatan utama tata laksana nefropati diabetik adalah melalui pengendalian gula darah seperti olahraga, diet, obat antidiabetes, pengendalian tekanan darah seperti diet rendah garam, obat antihipertensi, perbaikan fungsi ginjal seperti diet rendah protein, pemberian *angiotensin Converting enzyme Inhibitor* atau ACE-I dan *Angiotensin Reseptor Blocker* atau ARB dan pengendalian faktor ko-morbiditas lain seperti pengendalian kadar lemak, mengurangi obesitas, dll (Hendromartono, 2009).

2.3 Studi Literatur

Penelitian kepustakaan dan studi pustaka/riset pustaka meski bisa dikatakan mirip akan tetapi berbeda. Studi pustaka adalah istilah lain dari kajian pustaka, tinjauan pustaka, kajian teoritis, landasan teori, telaah pustaka (*literature review*), dan tinjauan teoritis. Yang dimaksud penelitian kepustakaan adalah penelitian yang dilakukan hanya berdasarkan atas karya tertulis, termasuk hasil penelitian baik yang telah maupun yang belum dipublikasikan (Embun, 2012).

Meskipun merupakan sebuah penelitian, penelitian dengan studi literatur tidak harus turun ke lapangan dan bertemu dengan responden. Data-data yang dibutuhkan dalam penelitian dapat diperoleh dari sumber pustaka atau dokumen. Menurut (Zed, 2014), pada riset pustaka (*library research*), penelusuran pustaka tidak hanya untuk langkah awal menyiapkan kerangka penelitian (*research design*) akan tetapi sekaligus memanfaatkan sumber-sumber perpustakaan untuk memperoleh data penelitian.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah metode deskriptif dengan cara mendeskripsikan dari beberapa literatur yang sudah diperoleh mengenai efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).

3.1.2 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah studi literatur merupakan suatu studi yang digunakan dalam mengumpulkan informasi dengan bantuan berbagai data seperti jurnal atau buku referensi hasil penelitian sebelumnya untuk mendapatkan landasan teori, dengan mencari referensi tentang efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK) dari masing-masing literatur yang ditemukan.

3.2 Lokasi dan waktu Penelitian

3.2.1 Lokasi Penelitian

Lokasi penelitian dilakukan melalui penelusuran pustaka melalui *textbook* dalam bentuk *e-book*, jurnal cetak hasil penelitian, jurnal yang diperoleh dari pangkalan data, karya tulis ilmiah, skripsi, tesis dan disertasi, serta makalah yang dapat dipertanggungjawabkan yang diperoleh secara daring/ *online*.

3.2.2 Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini berlangsung selama 3 bulan, mulai bulan Maret sampai dengan Mei tahun 2020.

3.3 Objek Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua artikel penelitian tentang efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).

3.3.2 Sampel Penelitian

Pada penelitian ini sampel diambil secara *sampling purposive* yaitu tehknik pengambilan sampel dengan pertimbangan tertentu (Sugiyono, 2017).

3.3.3 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi adalah kriteria atau ciri-ciri yang perlu dipenuhi oleh setiap anggota populasi yang dianggap sebagai sampel (Notoadmojo, 2018).

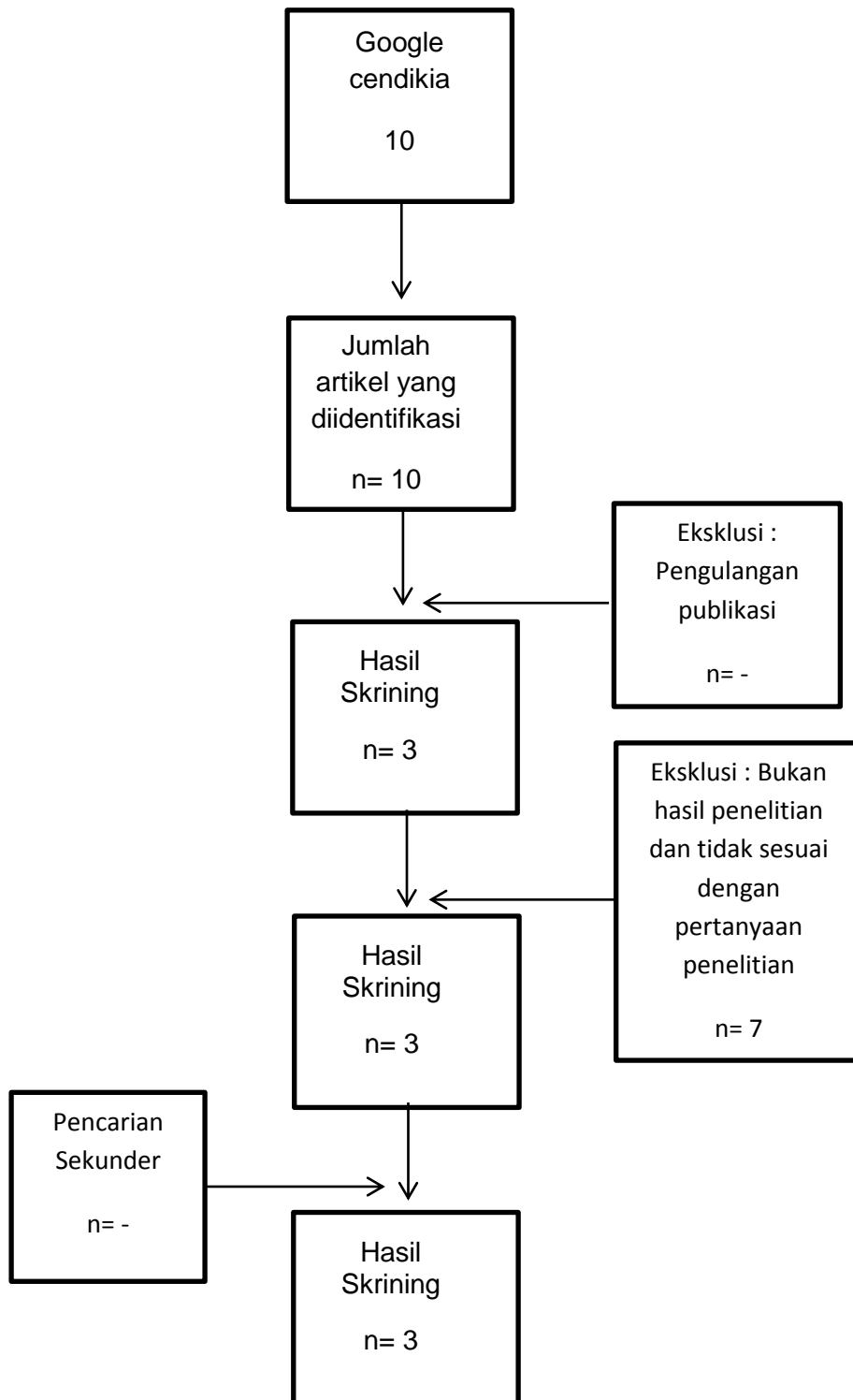
Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah artikel dari tahun 2010-2020, relevan dengan judul penelitian yaitu efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK), dan dapat diakses.

3.3.4 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi adalah ciri-ciri anggota populasi yang tidak dapat diambil sebagai sampel (Notoadmojo, 2018).

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah artikel dari tahun 2010-2030, tidak relevan dengan judul penelitian yaitu efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK), dan tidak dapat diakses.

Algoritma pencarian literatur :



3.4 Prosedur Kerja

Menurut Creswell tahapan melakukan studi literatur adalah sebagai berikut:

- a. Melakukan penelusuran online melalui pangkalan data google cendikia, berupa layanan pencarian materi-materi pelajaran berupa teks. Menggunakan kata kunci "Metformin", "Glipizid".
- b. Data yang diperoleh dari jurnal terbitan 10 tahun terakhir, membahas tentang efektivitas metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK) dilihat dari kadar gula darah, albuminuria, GFR, dan kreatinin.
- c. Setelah literatur diperoleh, kemudian mengutip literatur, mengunduh lalu diarsipkan.
- d. Literatur yang sudah diunduh dan diarsipkan kemudian dirangkum berdasarkan literatur yang membahas efektivitas metformin dan glipizid pada pasien Gagal Ginjal Kronik (GGK) dilihat dari kadar gula darah, albuminuria, GFR, dan kreatinin.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Pada studi literatur ini diperoleh tiga jurnal yang memberikan gambaran tentang efektivitas penggunaan metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas gagal ginjal. Semua artikel yang diperoleh merupakan publikasi yang terakreditasi minimal Nasional dan dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2010-2020).

Table 4.1 Matriks hasil Studi Literatur

No	Judul, Penulis, dan Tahun	Tujuan	Metode Penelitian	Hasil penelitian	pembahasan	Kesimpulan
1	Kesesuaian pengobatan antidiabetik oral pada pasien dengan komplikasi penyakit ginjal kronik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan	Untuk mengevaluasi kesesuaian pemilihan antidiabetes oral pasien penyakit ginjal kronis di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah	Merupakan penelitian <i>cross sectional</i> dengan pengambilan data secara retrospektif	Pemilihan antidiabetes oral pada menunjukkan kesesuaian sebanyak 28 pasien (87,5%) dan tidak sesuai pada 4 pasien (12,5%).	Penggunaan antidiabetik oral pada gagal ginjal stadium 1-3 masih sesuai dengan guideline.penggunaan antidiabetik oral pada gagal ginjal kronis stadium4-5 perlu perhatian khusus terutama potensial efek hipoglikemia dan efek	Hasil penelitian ini menunjukkan penggunaan antidiabetik oral pasien diabetes mellitus dengan komplikasi gagal ginjal kronik sebagian besar sudah sesuai dengan pedoman NKF-KDOQI

	<p>menggunakan metode studi <i>cross-sectional</i> pada pasien penyakit ginjal kronik (Setyaningrum, dkk., 2010)</p>	Yogyakarta			<p>samping obat akibat penurunan fungsi ginjal. Pemilihan antidiabetik oral tidak sesuai dengan guideline NKF-KDOQI terjadi pada 4 pasien (12,5%) disebabkan penggunaan metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan LFG < 30ml/menit. Pemilihan antidiabetik oral golongan sulfonilurea disarankan obat dengan resiko hipoglikemia rendah seperti glipizide. Penggunaan glimipiride pada gagal ginjal stadium 3,4,5 memerlukan penyesuaiann dosis maksimal 1mg/hari dan</p>	
--	--	------------	--	--	---	--

					perlu dihindari pada pasien dialisis.	
2	Gambaran pola penggunaan metformin terhadap kadar kreatinin serum pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit "X" (Aulia ilham dan Widharto Prawirohardjono, 2019)	Untuk mengetahui gambaran pola penggunaan metformin terhadap kadar kreatinin serum pada pasien diabetes mellitus di Rumah Sakit "X"	Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan data yang bersifat retrospektif <i>cross sectional</i>	diperoleh data univariat dan bivariat. Data univariat menunjukkan gambaran karakteristik responden penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, indeks masa tubuh, penyakit penyerta, lama penggunaan, dosis obat serta data laboratorium kadar kreatinin serum awal dan	Berdasarkan penelitian tentang <i>Study of Renal Function Parameters in Type 2 Diabetics Patiens</i> , diperoleh hasil jenis kelamin mempengaruhi kadar kreatinin dan menunjukkan kadar kreatinin lebih tinggi pada laki-laki. Shresta menyatakan hal ini terjadi karena perbedaan massa otot laki-laki dan perempuan sehingga mempengaruhi dari kadar kreatinin.	Terdapat hubungan antara jenis kelamin dan penyakit penyerta dengan kadar kreatinin akhir ($p < 0,005$) serta tidak terdapat hubungan antara usia, indeks masa tubuh, dosis, lama penggunaan dengan kreatinin akhir ($p > 0,005$).

				<p>akhir. Data bivariat menggunakan nilai signifikan ($p < 0,05$), untuk hubungannya dengan jenis kelamin diperoleh nilai p-value $0,004 < 0,05$ sehingga terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kadar kreatinin akhir. Hubungan antara penyakit penyerta dengan kadar kreatinin akhir diperoleh nilai p-</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p><i>value</i> 0,006<0,05 sehingga terdapat hubungan yang signifikan antara penyakit penyerta dan kadar kreatinin akhir. Hubungan antara usia, IMT, dosis dan lama penggunaan dengan kadar kreatinin menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan nilai p secara berturut-turut 0,339 untuk usia., 0,212 untuk aturan pakai dan</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				0,885 untuk lama penggunaan.		
3	<i>Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency</i> (Juan Camilo, dkk., 2013)	Untuk mengetahui efektivitas penggunaan Sitagliptin dan glipizide pada pasien DMT2 komplikasi ginjal kronik.	menggunakan responden pasien sebanyak 423 dengan rincian jumlah pasien yang menerima sitagliptin sebanyak 211 dan glipizid sebanyak 212 responden, dimana dosis terapi untuk sitagliptin terdiri atas 50	pada minggu ke-54, responden yang menerima terapi Sitagliptin dan Glipizid menunjukkan penurunan kadar A1C yang hampir sama dan sesuai dengan target terapi diabetes yaitu <7%. Kedua kelompok terapi juga menunjukkan penurunan baseline eGFR yang mirip pada	Berdasarkan hasil statistik diperoleh informasi bahwa tidak ada perbedaan yang berarti antara kelompok uji (responden yang menerima Sitagliptin dan Glipizid) pada status parameter fungsi ginjalnya yang meliputi eGFR, serum kreatinin, rasio albumin kreatinin, asam urat. Perbedaan hanya terdapat pada potensi Glipizid yang menunjukkan kondisi hipoglikemia yang 3-4 x lebih besar dibandingkan dengan Sitagliptin. Glipizid	Pada penelitian ini diperoleh kesimpulan bahwa pada pasien DMT2 dan komplikasi ginjal kronik sitagliptin dan glipizide memberikan efek A1C yang sama. Sitagliptin pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Dengan resiko rendah terjadi hipoglikemia dan penurunan berat badan.

			<p>mg per hari untuk pasien dengan gangguan gagal ginjal moderate dan 25 mg untuk pasien dengan gagal ginjal severe, sedangkan dosis glipizid yang diberikan 2.5 mg disesuaikan dengan kadar glukosa darah pasien dengan dosis maksimum 20</p>	<p>minggu ke-54 penelitian. Dimana responden yang menerima sitagliptin menunjukkan penurunan e-GFR - 3,9 mL/min/1.73 m² dan glipizide -3.3 mL/min/1.73 m². Sebanyak 45 pasien yang Pasien dengan kondisi awal GGK moderate berubah menjadi GGK severe pada minggu ke-54 penelitian dengan rincian sebanyak</p>	<p>juga menunjukkan kenaikan berat badan yang lebih besar pada responden dibandingkan responden yang menerima sitagliptin selama 54 minggu.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

			mg dalam 2 kali pemberian	28 pasien (18,8%) dari 149 responden yang menerima Sitagliptin dan 17 (11,0%) dari 154 pasien yang menerima glipizid.		
--	--	--	---------------------------	---	--	--

4.2 Pembahasan

Di Indonesia berdasarkan studi yang dilakukan oleh Soewondo, dkk. , pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2), Obat Anti Diabetes (OAD) yang paling umum digunakan adalah OAD golongan biguanid dan sulfonilurea, hal ini kemungkinan karena ketersediaannya yang luas, harganya yang murah, dan ditanggung oleh jaminan kesehatan nasional (BPJS). Metformin turunan biguanid merupakan pilihan pertama terapi oral pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM). Metformin menurunkan glukoneogenesis hepatic dengan resiko lebih kecil menyebabkan hipoglikemia, menurunkan penyerapan glukosa usus dan meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan perifer (Rehman, 2008). Metformin merupakan salah satu obat antidiabetes yang paling sering digunakan baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi sesuai dengan jurnal pertama yang dilakukan oleh Ndaru Setyaningrum, Rina Agustina, dan Yosi Febrianti (2019) . kelebihan penggunaan metformin dibandingkan dengan OAD golongan lain yaitu tidak menyebabkan penurunan kadar gula darah yang rendah atau hipoglikemia, tidak menyebabkan kenaikan berat badan, dan harganya murah (Ioannidis, 2014). Tetapi metformin memiliki batas penggunaan pada Pasien Ginjal kronik (PGK), berdasarkan *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF-KDOQ) metformin tidak boleh digunakan jika LFG ≤ 30 ml/menit karena metformin tidak dimetabolisme oleh hati sehingga penggunaannya dibatasi pada pasien PGK dan *Food and Drug Administration* (FDA) memperingatkan resiko asidosis laktat pada penggunaan metformin. Pada PGK stadium 3 (LFG 45-60 ml/menit) dosis metformin sebaiknya tidak melebihi 1.500 mg/hari, apabila LFG 30-45 ml/menit dosisnya sebaiknya tidak melebihi 1000 mg/hari dan tidak memulai pemberian metformin baru. Pada PGK stadium 4 dan 5 (LFG < 30 ml/menit) metformin sebaiknya dihentikan (Ioannidis, 2014). Metformin dihentikan pada PGK stadium 4 dan 5 karna adanya situasi yang berhubungan dengan hipoksia atau penurunan fungsi ginjal akut seperti sepsis / syok, hipotensi, infark miokard akut, dan penggunaan kontras radiografi atau agen nefrotoksik lainnya (Inzucchi, 2014). Berdasarkan review artikel yang dilakukan oleh Jean-Daniel Lalau, dkk bahwa Metformin dapat memicu pengurangan penyerapan laktat oleh hati dan menyebabkan penumpukan laktat di hati dan pada akhirnya dapat menghasilkan hiperlaktatemia atau bahkan asidosis laktat. Tetapi studi yang dilakukan oleh lalau JD, dkk., diperoleh hasil 10

dari 14 pasien penyebab asidosis laktat tidak spesifik karena penggunaan metformin walaupun mengalami peningkatan serum kreatinin, dan 4 pasien lainnya semua kadar kreatinin lebih rendah. Ioannis (2014) mengatakan berdasarkan review analisis data dari uji coba yang dilakukan pada tahun 2010 menggunakan 347 percobaan komparatif dan studi kohort tidak menunjukkan kasus asidosis laktat pada 70490 pasien pengguna metformin.

Tak hanya Metformin saja yang sering digunakan pada pasien DMT2 tetapi golongan sulfonilurea juga sering digunakan, baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi. Studi tinjauan pustaka yang dilakukan oleh Retta, C Sihotang yang membahas perbandingan efektivitas dan keamanan beberapa jenis sulfonilurea dan Obat Anti Diabetes (OAD) lainnya pada pasien DMT2 dengan PGK menyimpulkan bahwa OAD golongan sulfonilurea seperti Gliklazis dan glipizid cukup efektif dalam kendali glukosa darah dan menghambat progresi PGK pada pasien DMT2 dengan PGK, namun perlu kewaspadaan terkait resiko hipoglikemia. Glipizid juga tidak memerlukan penyesuaian dosis bahkan pada PGK stadium lanjut, tetapi tetap dikaitkan dengan resiko hipoglikemia (Ioannidis,2014).

Golongan sulfonilurea, seperti Glipizid memiliki bukti ilmiah dapat menurunkan kadar glukosa darah dan aman untuk PGK yaitu pada jurnal ketiga dan dalam penelitian tersebut dikatakan perbedaan hanya terletak pada efek samping dari glipizid yaitu glipizid dapat menyebabkan hipoglikemia dan kenaikan berat badan pada responden selama 54 minggu.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- a. Metformin efektif digunakan pada pasien Diabetes comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK) dengan ketentuan LFG ≥ 30 mg/menit.
- b. Glipizid efektif digunakan pada pasien diabetes comorbiditas gagal ginjal kronik (KKG) tanpa mempertimbangkan LFG pasien.
- c. Obat anti Diabetes (OAD) yang paling baik digunakan pada pasien diabetes comorbiditas gagal ginjal dengan LFG nya ≥ 30 ml/menit adalah Metformin dengan ketentuan nilai LFG ≥ 30 ml/menit. Glipizid menjadi pilihan jika LFG ≤ 30 ml/menit karena tidak memerlukan penyesuaian dosis, namun harus diperhatikan adalah risiko efek samping berupa hipoglikemia dan kenaikan berat badan pada pasien.

5.2 Saran

Disarankan pada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian eksperimental ke pasien langsung dan menggunakan responden yang lebih besar lagi untuk mengetahui efektivitas metformin dan glipizid pada pasien diabetes comorbiditas gagal ginjal kronik

DAFTAR PUSTAKA

- Akasha MSH, Rehman K, Chend S. *Rolle of inflammatory mechanisms inpathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus*. J Cell Biochem. 2013; 114: 533
- Arroyo, D. M.-B. (2011). Metformin associated acute kidney injury and lactic acidosis. *International Journal of Nephrology*.
- Ariani,AP., 2016. *Ilmu gizi*. Muara Bungo :Inmai.
- Awan. 2016. *Cara Menyembuhkan Batu dan gagal Ginjal Secara Alami*. Yogyakarta: HealIndonesia.
- Baradero, M., et al. 2009. *Klien Gangguan Ginjal*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- Damayanti,R. 2013. *Buah Dan Daun Ajaib*. Yogyakarta : GigaPustaka.
- Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. 1979 *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Embun, B. (2012, April 17). Banjir Embun. Retrieved from Penelitian Kepustakaan:<http://banjirembun.blogspot.co.id/2012/04/penelitian-kepustakaan.html>
- Hendromartono. Nefropati Diabetik. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi V jilid III. Jakarta: Pusat Penerbit FKUI; 2009. Hal 1942-44.
- Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: is the landscape clear enough? *World J Diabetes*. 2014;5(5):651-8.
- Ketut S. Penyakit Ginjal Kroni. Dala: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dala, Edisi V jilid II. Jakarta: Pusat Penerbit FK UI: 2009. Hlm. 1035-36.
- Lakshita, N., 2012. *Anak aktif, bebas diabetes*. Yogyakarta: Javalitera.
- Lanywati, E., 2001. *Diabetes Mellitus Penyakit Kencing Manis*. Yogyakarta: Kanisius
- Leonita, E., Muliani, A. 2015. Penggunaan Obat Tradisional oleh Penderita Diabetes Mellitus dan Faktor-faktor yang Berhubungan di Wilayah Kerja Puskesmas Rejosari Pekanbaru Tahun 2015. *J. Kes. Komunitas*, 3(1), 47.
- Litbang Kemenkes., 2013. *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013*. Jakarta: Kemenkes RI. Halaman 87; 97.
- Maulana,Mirza.2008. *Mengenal Diabetes Melitus*. Jogjakarta: Ar-Russ-Media
- Misnadiarly. 2006. *Diabetes mellitus*. Jakarta: Pustaka Populer Obor

- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia: Diagnosis dan Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI: 2006.
- Rah ayu,TP., 2007. *Budi Daya Jambu Biji*. Semarang: Aneka Ilmu.
- Riddle MC. 2018. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *J Appl Res Clin Ed*. 2018;41(1);S1-108.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018.
- Rivandi, J., Ade, Y. 2015. Hubungan Diabetes Mellitus dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik. *Majority*, Vol 4(9), hal 27.
- Saeedi, *et al.*, 2019. 'Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045'. *Journal Elsevier*
- Schonder KS. Chronic and End-Stage Renal Disease. In: *Pharmacotherapy principles and practice*. New york: Mc- Graw Hill; 2008. Hal 373-75.
- Susianti, H. 2019. *Memahami Interpretasi Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Ginjal kronis*. Malang:UB Press
- Syamsiah,N. 2017. *Berdamai dengan Diabetes*. Jakarta: Bumi Medika
- Tandra, H., 2017. *Panduan lengkap mengenal dan mengatasi diabetes dengan cepat dan mudah*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama
- Tieney ML. *Current medical diagnosis and treatment*. Ed 39. Toronto: Hill: 2008. Hal 373-75.
- Tjandrawinata, R., 2016. *Patogenesis Diabetes Tipe 2*. Dexa Laboratories of
- Utami, P., 2003. *Tanaman Obat Untuk Mengatasi Diabetes Mellitus*. Jakarta: Tim Lentera
- Vitahealt. 2006. *DIABETES*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama
- World Health Organization (WHO). Pencegahan Diabetes Mellitus. Jakarta : Hipokrates: 2000.
- Zed, M. (2014). *Metode Penelitian Kepustakaan*. Jakarta: Yayasan Obor Indonesia.

Lampiran 1. Referensi I yang digunakan dalam penelitian

ad-Dawaa*J.Pharm.Sci. Vol. 2 No. 1, Juni 2019

Kesesuaian Pengobatan Antidiabetik Oral pada Pasien dengan Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta***Suitability of Oral Antidiabetic Medication in Patient with Chronic Kidney Disease Complication in PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta***

Ndaru Setyaningrum*, Rina Agustina, Yosi Febrianti

¹Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Jl. Kaliurang No.Km. 14,5, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta

*Kontak: 126150101@uii.ac.id

ABSTRAK

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik yang prevalensinya meningkat setiap tahun dan salah satu penyebab terbesar dari penyakit ginjal kronis. Penggunaan antidiabetes oral terutama pada pasien penyakit ginjal kronis membutuhkan lebih banyak perhatian disebabkan penurunan fungsi ginjal. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kesesuaian pemilihan antidiabetes oral pasien penyakit ginjal kronis di rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* pada pasien penyakit ginjal kronis dengan meninjau catatan medis secara retrospektif selama periode Januari-Desember 2014. *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) digunakan sebagai literatur untuk mengevaluasi kesesuaian pemilihan antidiabetes oral. Sebanyak 32 subjek penelitian dianalisis, jenis kelamin laki-laki 17 (53,1%) dan 15 perempuan (46,9%); lanjut usia 5 (15,6%) dan bukan lanjut usia 27 (84,4%); hemodialisis rutin 2 pasien (6,2%) dan non-hemodialisis 30 pasien (93,8%). Penggunaan antidiabetes metformin 18 (56,3%), pioglitazone 4 (12,5%), kombinasi metformin-glimepiride 6 (18,7%), dan kombinasi metformin-acarbose 4 pasien (12,5%). Kesesuaian pemilihan anti-diabetes oral sesuai 28 pasien (87,5%) dan tidak sesuai 4 pasien (12,5%). Penelitian ini menunjukkan kesesuaian pemilihan anti-diabetes oral sebagian besar sudah sesuai dengan pedoman NKF-KDOQI.

Kata kunci : Antidiabetik oral, penyakit ginjal kronik, diabetes melitus

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder which increasing prevalence every year and diabetes mellitus is the biggest causes for chronic kidney diseases. Oral antidiabetic especially for chronic kidney disease should need more attention because of its decrease renal function. This study aimed to evaluate the suitability of oral antidiabetic selection for chronic kidney disease patient in PKU Muhammadiyah Yogyakarta hospital. This is a cross-sectional study in patients with chronic kidney disease by reviewing medical records from January to December 2014. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) used as the literature to evaluate the suitability of oral antidiabetic selection. The number of patients were 32, with the characteristic patients: 17 men (53.1%) and 15 women (46.9%); 5 elderly (15.6%) and 27 non elderly (84.4%); routine hemodialysis 2 patients (6.2%) and non hemodialysis 30 patients (93.8%). The drug profile of antidiabetic were 18 patients (56.3%) use metformin, pioglitazone 4 patients (12.5%), metformin-glimepirid 6 (18.7%) patients, and metformin-acarbose 4 patients (12.5%). The suitability selection for oral antidiabetic showed that 28 patients (87.5%) suitable and 4 patients (12.5%) not. It is conclude that the oral anti diabetic suitability elections were largely in accordance with guidelines NKF-KDOQI.

Keyword : Oral anti diabetic, chronic kidney disease, diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Prevelansi Diabetes Mellitus yang meningkat dari tahun ke tahun menjadikan

Indonesia menjadi Negara tertinggi keempat dalam jumlah pasien diabetes setelah India, Cina dan USA (Sarah, 2004). Komplikasi

Lampiran 2. Referensi II yang digunakan dalam penelitian

Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal Vol 4, No.2 (2019) pp. 66-74

Original Research

**GAMBARAN POLA PENGGUNAAN METFORMIN TERHADAP
KADAR KREATININ SERUM PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT “X”**

**DESCRIPTION PATTERNS OF METFORMIN USE IN CREATINS LEVES SERUM
FOR PATIENTS WITH DIABETES MELITUS TYPE 2 AT THE “X” HOSPITAL**

Aulia Ilham Sholikhah^{1}, Widharto Prawirohardjono²*

¹*Fakultas Ilmu Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta, Indonesia, 14350*

*E-mail : auliailham09@gmail.com

Diterima: 23/10/2019

Direvisi: 28/10/2019

Disetujui: 30/10/2019

Abstrak

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Metformin adalah obat yang mempunyai efek utama dapat meningkatkan asam laktat dalam darah, jika asam laktat tinggi maka mempengaruhi PH darah dan urine yang akan memperberat kerja ginjal sehingga dapat mengakibatkan kerusakan ginjal. Salah satu indikator untuk mengetahui kerusakan ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kreatinin. Kreatinin merupakan hasil metabolisme endogen dari otot skeletal yang diekskresikan melalui filtrasi glomerulus yang akan dibuang melalui urine dan tidak direabsorpsi atau diekskresikan oleh tubulus ginjal. Untuk mengetahui gambaran pola penggunaan metformin terhadap kadar kreatinin serum pada pasien Diabetes Melitus di Rumah Sakit “X”. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode deskriptif analitik dengan desain studi cross sectional yang bersifat retrospektif. Pendekatan dari metode ini dilakukan secara non-probability sampling dengan teknik kuota sampling pada 85 pasien. Analisa data dengan uji frekuensi dan uji kruskal wallis. Gambaran karakteristik pasien DM tipe 2 meliputi jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, lama penggunaan, dan penyakit penyerta. Yang terdapat hubungan dengan kadar kreatinin akhir yaitu jenis kelamin dan penyakit penyerta. Serta terdapat hubungan antara jenis kelamin dan penyakit penyerta dengan kreatinin akhir ($p < 0,05$) dan tidak terdapat hubungan antara usia, indeks massa tubuh, dosis, lama penggunaan dengan kreatinin akhir ($p > 0,05$).

Kata kunci: Diabetes Melitus tipe 2; Metformin; Kreatinin Serum; Pola Penggunaan

Lampiran 3. Referensi III yang digunakan dalam penelitian

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research
ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency

JUAN CAMILO ARJONA FERREIRA, MD¹
MICHEL MARRE, MD, PHD^{2,3,4}
NIR BARZILAI, MD⁵
HUA GUO, PHD¹

GREGORY T. GOLM, PHD¹
CHRISTINE MCCRARY SISK, BS¹
KEITH D. KAUFMAN, MD¹
BARRY J. GOLDSTEIN, MD, PHD¹

OBJECTIVE—Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease have an increased risk of micro- and macrovascular disease, but limited options for antihyperglycemic therapy. We compared the efficacy and safety of sitagliptin with glipizide in patients with T2DM and moderate-to-severe chronic renal insufficiency and inadequate glycemic control.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—Patients ($n = 426$) were randomized 1:1 to sitagliptin (50 mg every day [q.d.] for moderate renal insufficiency and 25 mg q.d. for severe renal insufficiency) or glipizide (2.5 mg q.d., adjusted based on glycemic control to a 10-mg twice a day maximum dose). Randomization was stratified by: 1) renal status (moderate or severe renal insufficiency); 2) history of cardiovascular disease; and 3) history of heart failure.

RESULTS—At week 54, treatment with sitagliptin was noninferior to treatment with glipizide in A1C change from baseline (-0.8 vs. -0.6% ; between-group difference -0.11% ; 95% CI -0.29 to 0.06) because the upper bound of the 95% CI was less than the prespecified noninferiority margin of 0.4% . There was a lower incidence of symptomatic hypoglycemia adverse events (AEs) with sitagliptin versus glipizide (6.2 and 17.0% , respectively; $P = 0.001$) and a decrease in body weight with sitagliptin (-0.6 kg) versus an increase (1.2 kg) with glipizide (difference, -1.8 kg; $P < 0.001$). The incidence of gastrointestinal AEs was low with both treatments.

CONCLUSIONS—In patients with T2DM and chronic renal insufficiency, sitagliptin and glipizide provided similar A1C-lowering efficacy. Sitagliptin was generally well-tolerated, with a lower risk of hypoglycemia and weight loss versus weight gain, relative to glipizide.

Diabetes Care 36:1067–1073, 2013

Approximately 40% of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have elevated urinary albumin excretion consistent with underlying renal disease, and >17% of patients with diabetes have chronic kidney disease (CKD) (1). These patients have an increased risk of cardiovascular-related disease and death relative to those with normal renal

function (2). Improved glycemic control in patients with T2DM and CKD is associated with positive clinical outcomes (3); however, antihyperglycemic treatment options for such patients are limited due to safety and tolerability concerns (4). Metformin is contraindicated in patients with T2DM whose creatinine clearance is <60 mL/min (5). Although select

sulfonylureas may be used, these agents are associated with an increased incidence of hypoglycemia and weight gain (4,6–8). Consequently, many patients with T2DM and CKD do not achieve or maintain adequate glycemic control (6), underscoring the need for a therapeutic agent with significant glycemic efficacy but with a safety and tolerability profile that supports its use in this patient population.

Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, is a medication for patients with T2DM that improves glycemic control through enhancement of the incretin axis (9–11). A randomized, double-blind study in patients with T2DM and normal to mildly impaired renal function who had inadequate glycemic control on metformin monotherapy showed that the addition of sitagliptin provided similar A1C-lowering efficacy over 52 weeks compared with the addition of the sulfonylurea glipizide (12); however, patients on glipizide reported >10 times as many hypoglycemia events as did patients on sitagliptin, and body weight decreased with sitagliptin and increased with glipizide, resulting in a significant between-group difference (13).

Sitagliptin is cleared primarily by the kidney, with ~80% of an oral dose excreted unchanged in the urine (13,14). Based on the pharmacokinetics of sitagliptin and its renal clearance, in order to achieve a plasma concentration of sitagliptin similar to that achieved with a 100-mg daily dose in patients with normal to mildly impaired renal function, patients with moderate renal insufficiency should receive one-half of the usual clinical dose (50 mg every day), and patients with severe renal insufficiency or end-stage renal disease should receive one-quarter of the usual clinical dose (25 mg every day) (15). In a placebo-controlled, phase III clinical trial, sitagliptin, at the appropriate doses for patients with T2DM and chronic renal insufficiency or end-stage renal disease, provided clinically relevant reductions in A1C and fasting plasma glucose (FPG) and was generally well-tolerated,

From ¹Merck Sharp & Dohme Corp., Whitehouse Station, New Jersey; ²INSERM, U695, Paris, France; the ³University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Unité Mixte de Recherche S695, Unité de Formation et de Recherche de Médecine Site Bichat, Paris, France; the ⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Department of Endocrinology, Diabetology, Nutrition, and Metabolic Diseases, Bichat Claude Bernard Hospital, Paris, France; and the ⁵Albert Einstein College of Medicine, New York, New York.

Corresponding author: Juan Camilo Arjona Ferreira, juan_arjona@merck.com.

Received 10 July 2012 and accepted 10 October 2012.

DOI: 10.2337/dc12-1365. Clinical trial reg. no. NCT00509262, clinicaltrials.gov.

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-1365/-DC1>.

© 2013 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

Lampiran 4. Kartu bimbingan KTI

POLITEKNIK KESEHATAN
FARMASI
JL. AIRLANGGA NO. 20 MEDAN

KARTU LAPORAN PERTEMUAN BIMBINGAN KTI

Nama : Nurul Rahmadani

NIM : P07539017103

Pembimbing : Nurul Hidayah, M.Si, Apt




NO	TGL	PERTEMUAN	PEMBAHASAN	PARAF MAHASISWA	PARAF PEMBIMBING
1		I	Konsultasi Judul	Nurul	Nurul Hidayah
2		II	ACC Judul	Nurul	Nurul Hidayah
3		III	Konsultasi Bab I	Nurul	Nurul Hidayah
4		IV	Konsultasi Bab II & III	Nurul	Nurul Hidayah
5		V	ACC Proposal	Nurul	Nurul Hidayah
6		VI	Revisi Proposal	Nurul	Nurul Hidayah
7		VII	Pembahasan Bab IV	Nurul	Nurul Hidayah
8		VIII	Konsultasi Bab IV	Nurul	Nurul Hidayah
9		IX	Konsultasi Bab IV & V	Nurul	Nurul Hidayah
10		X	ACC Bab IV & V	Nurul	Nurul Hidayah
11		XI	Revisi Bab IV & V	Nurul	Nurul Hidayah
12		XII	ACC KTI	Nurul	Nurul Hidayah

Keiua




Dr. Masnah, M.Kes., Apt
NIP. 196204281995032001

Lampiran 5. Ethical Clearance



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
POLITEKNIK KESEHATAN KEMENKES MEDAN
 Jl. Jamin Ginting Km. 13,5 Kel. Lau Cih Medan Tuntungan Kode Pos 20136
 Telepon: 061-8368633 Fax: 061-8368644
 email : kep.k.poltekkesmedan@gmail.com



**PERSETUJUAN KEPK TENTANG
 PELAKSANAAN PENELITIAN BIDANG KESEHATAN
 Nomor: 01-155 /KEPK/POLTEKKES KEMENKES MEDAN 2020**

Yang bertanda tangan di bawah ini, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan, setelah dilaksanakan pembahasan dan penilaian usulan penelitian yang berjudul:

“Studi Literatur Gambaran Perbandingan Efektivitas Penggunaan Metformin Dan Glipizid Pada Pasien Diabetes Comorbiditas Gagal Ginjal Kronik (GGK).”

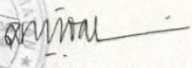
Yang menggunakan manusia dan hewan sebagai subjek penelitian dengan ketua Pelaksana/ Peneliti Utama : **Nurul Rahmadani**
 Dari Institusi : **Jurusan D-III Farmasi Politeknik Kesehatan Kemenkes Medan**

Dapat disetujui pelaksanaannya dengan syarat :

- Tidak bertentangan dengan nilai – nilai kemanusiaan dan kode etik penelitian kesehatan
- Melaporkan jika ada amandemen protokol penelitian.
- Melaporkan penyimpangan/ pelanggaran terhadap protokol penelitian.
- Melaporkan secara periodik perkembangan penelitian dan laporan akhir.
- Melaporkan kejadian yang tidak diinginkan.

Persetujuan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian seperti tertera dalam protokol dengan masa berlaku maksimal selama 1 (satu) tahun.

Medan, Juni 2020
 Komisi Etik Penelitian Kesehatan
 Poltekkes Kemenkes Medan

Ketua,

 Dr. Ir. Zuraidah Nasution, M.Kes
 NRC 196101101989102001

