

Profil Kontrol Glikemik Antidiabetik pada Pasien DM Tipe 2 dengan Sirosis Hati

Antidiabetic Glycemic Control Profile in Type 2 DM Patients with Liver Cirrhosis

Emy Oktaviani^{1*}, Lusi Indriani¹, Haryanti Wulandari²

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Pakuan University, Bogor

² Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Pakuan

Submitted: 30-07-2021

Revised: 18-01-2022

Accepted: 24-03-2022

Corresponding : Emy Oktaviani; Email : emy.oktaviany@unpak.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom metabolik dengan multi etiologi yang ditandai dengan hiperglikemia kronik. DM dapat menyebabkan berbagai komplikasi salah satunya gangguan fungsi hati. Penggunaan antidiabetik perlu mendapat perhatian lebih karena sebagian besar antidiabetik dimetabolisme dihati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kontrol glikemik antidiabetik, hubungan jenis antidiabetik dengan kontrol glikemik, serta faktor-faktor yang berhubungan terhadap kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 dengan sirosis hati. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni-Juli di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati dengan desain *cross sectional* serta pengambilan data periode 2014-2019 yang dilakukan secara retrospektif. Parameter pengamatan kontrol glikemik pada penelitian ini adalah gula darah sewaktu (GDS). Dari 106 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, terlihat penggunaan insulin aspart secara tunggal pada 34 pasien menunjukkan kontrol glikemik yang baik diikuti dengan penggunaan kombinasi insulin glargine-aspart pada 25 pasien. Hasil analisis *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis antidiabetik terhadap kontrol glikemik ($p\text{-value}=0,159$). Namun, dari hasil uji *Chi-square* menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan sirosis hati dengan kontrol glikemik ($p\text{-value}=0,021$) dan jenis kelamin merupakan faktor lain yang juga menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap kontrol glikemik ($p\text{-value}=0,042$). Penggunaan insulin aspart secara tunggal maupun kombinasi dengan insulin glargine paling baik dalam mengontrol kadar gula darah sewaktu pada pasien DMT2 dengan sirosis hati berdasarkan penelitian ini.

Kata Kunci: Antidiabetik; Kontrol glikemik; Sirosis Hati

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic syndrome with multi-etiology characterized by chronic hyperglycemia. DM can cause a variety of complications, one of which is impaired liver function. The use of antidiabetics needs to get more attention because most antidiabetics are metabolized in the heart. This study aims to determine the control of antidiabetic glycemic, the relationship of antidiabetic types with effectiveness, as well as factors related to glycemic control in type 2 DM patients with liver cirrhosis. This research was conducted in June-July at Fatmawati Central General Hospital with cross sectional design and data retrieval period of 2014-2019 conducted retrospectively. The observation parameters of glucose control in this study were current blood sugar (GDS). Of the 106 patients who met the inclusion criteria, it was seen that the use of insulin aspart single in 34 patients showed good glycemic control followed by the use of combination insulin glargine-aspart in 25 patients. The results of the Chi-square analysis showed that there was no significant relationship between the type of antidiabetic on glycemic control ($p\text{-value} = 0,159$). However, the results of the Chi-square test showed that there was a significant relationship between the severity of liver cirrhosis and glycemic control ($p\text{-value}=0,021$) and gender was another factor that also showed a significant relationship to glycemic control ($p\text{-value}=0,042$). The use of insulin aspart alone or in combination with insulin glargine is the best in controlling blood sugar levels while in T2DM patients with liver cirrhosis based on this study.

Keywords: Antidiabetic; Control Glycemic; Liver Cirrhosis

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit multi etiologi dengan hiperlikemia kronik karena gangguan sekresi

insulin, kerja insulin atau keduanya¹. Menurut WHO (2016)² diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar didunia dimana menyebabkan 1,5 juta jiwa kematian

pada tahun 2012. *International Diabetes Federation* (2017)³ memperkirakan penderita DM di Indonesia mengalami kenaikan dari 10,3 juta pada tahun 2017 menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 dengan angka tersebut Indonesia menjadi negara ketujuh dengan jumlah penderita terbanyak di dunia. Penduduk Indonesia memiliki 4,6% penderita DM pada usia produktif dimana 1,1% terdiagnosis DM dan 3,5% tidak terdiagnosis DM⁴. Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar prevalensi DM di perkotaan Indonesia adalah 1,9%, dan penderita terbanyak yaitu perempuan 1,8%⁵.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menyumbang 90% hingga 95% dari total keseluruhan populasi penderita diabetes melitus⁶. Penyakit DMT2 terjadi karena ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin secara efektif dengan peningkatan berat badan dan penurunan aktivitas fisik. DMT2 dapat menimbulkan berbagai komplikasi salah satunya adalah gangguan fungsi hati. Gangguan fungsi hati merupakan penyebab penting terjadinya kematian pada diabetes melitus. Prevalensi DMT2 dengan gangguan fungsi hati yaitu 18%-71%⁷. Hati merupakan tempat penyimpanan dan pusat pengolahan glukosa. Glukoneogenesis dan glikogenolisis merupakan proses yang dilakukan oleh hati untuk mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap konstan atau seimbang. Dalam melakukan fungsi kerjanya, glukosa membutuhkan insulin untuk mengangkut glukosa dari aliran darah keseluruh tubuh. Ketika karbohidrat diserap oleh tubuh maka pankreas akan memicu respon insulin untuk masuk kedalam aliran darah untuk menyerap glukosa menjadi energi sehingga kadar glukosa darah menjadi turun.

Pada penderita DM, terdapat gangguan keseimbangan transportasi glukosa. Dasar patofisiologi diabetes dengan penyakit hati yaitu terdapat gangguan respon pada sel beta pankreas dan terjadi resistensi insulin pada jaringan otot, adiposa, hati serta hiperinsulinemia⁸. Ketika tubuh membutuhkan glukosa dan hati terus dipicu

untuk mengeluarkan glikogen sebagai energi maka hati akan mengalami kerusakan sehingga menyebabkan gangguan fungsi hati seperti peradangan hati. Setelah terjadi peradangan pada hati, maka hati akan membentuk jaringan parut atau bekas luka yang menyeluruh. Parut yang terbentuk disebut juga dengan fibrosis. Semakin banyak parut yang terbentuk dan terdapat nodul-nodul regenerasi maka pada tahap ini disebut dengan sirosis hati. Pada keadaan sirosis, hati yang normal akan berubah bentuk dan menghancurkan struktur internal hati, menghancurkan kemampuan untuk regenerasi sehingga merusak fungsi hati. Strategi terapi DMT2 dengan sirosis hati yang efektif yaitu dengan modifikasi gaya hidup dan mengonsumsi antidiabetik. Manajemen terapi pada Penderita DMT2 dengan sirosis hati perlu mendapatkan perhatian penuh karena hati merupakan pusat utama dari metabolisme untuk sebagian besar agen antidiabetik. Penelitian terkait kontrol glikemik pada pasien DMT2 dengan sirosis hati masih terbatas di Indonesia. Namun, terdapat beberapa penelitian terkait yang sudah dilakukan di negara lain. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Chen H-P (2013) di Taiwan menunjukkan penggunaan metformin menurunkan risiko hepatocellular carcinoma (HCC) dan hepatic encephalopathy⁹. Di antara 348 pasien dengan sirosis lanjut, sebanyak 62% menjalani terapi dengan insulin (Elkrief *et al.*, 2014)¹⁰. Berdasarkan tingginya angka kejadian diabetes dan pentingnya penanganan secara tepat guna mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien DMT2 dengan sirosis hati serta perbedaan terapi yang diberikan pada pasien DMT2 maka perlu dilakukan penelitian mengenai evaluasi apakah pengobatan yang diberikan berdasarkan panduan memberikan efek terapi yang berbeda-beda antar pasien dan mengevaluasi pengobatan yang paling memberikan kontrol glikemik paling baik dengan tetap menjaga keamanannya. Penelitian ini dilakukan di suatu rumah sakit di daerah Jakarta dan dilakukan pada pasien

rawat inap yang kemungkinan karakteristik responden dan pola pengobatan sangat bervariasi. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat menjadi evaluasi dan gambaran mengenai ketercapaian efek terapi dari setiap antidiabetik yang diberikan khususnya pada pasien DMT2 dengan sirosis hati. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan sumbangsih dalam hal ilmu pengetahuan terkait pemilihan antidiabetik yang tepat dan efektif khususnya pada DMT2 dengan sirosis hati.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional* serta pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medis pasien DMT2 dengan sirosis hati rawat inap. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni hingga Juli 2020 di Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Jakarta. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah teknik *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DMT2 dengan sirosis hati, pasien yang menerima terapi antidiabetik oral dan atau insulin, pasien yang dirawat minimal 3 hari, pasien dengan usia ≥ 33 tahun, dan pasien DMT2 sirosis hati dengan atau tanpa asuransi. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien DMT2 dengan sirosis yang memiliki komplikasi TBC, HIV, gangguan kejiwaan, wanita hamil dan menyusui, dan data rekam medis pasien yang tidak lengkap. Berdasarkan penelusuran data yang dilakukan di RSUP Fatmawati pasien yang menderita DMT2 dengan sirosis hati periode 2014-2019 yaitu sebanyak 221 pasien. Selanjutnya dilakukan perhitungan sampel untuk mengetahui jumlah minimal sampel yang dibutuhkan dengan menggunakan persamaan *Slovin*. Dari hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel minimal 69 responden. Namun, untuk menghindari data pasien yang tidak lengkap maka peneliti melakukan penambahan sampel sebanyak 10% dari total jumlah sampel

sehingga didapatkan jumlah minimal sampel 79 responden.

Setelah didapatkan jumlah sampel minimal, tahapan penelitian pertama adalah pengumpulan data dengan cara pengambilan dan pencatatan data rekam medik berupa inisial pasien, usia, jenis kelamin, profil pengobatan, komorbid, hasil pemeriksaan kadar gula darah dan profil fungsi hati. Data kadar glukosa darah pada penelitian ini hanya kadar glukosa darah sewaktu, hal ini dikarenakan kadar glukosa darah sewaktu (GDS) merupakan data yang lebih lengkap pada pasien DMT2 dengan sirosis yang dirawat inap, sedangkan untuk data kadar glukosa darah lainnya tidak terukur secara lengkap. Kontrol glikemik pada penelitian ini terbagi menjadi dua, yaitu terkontrol dan tidak terkontrol. Terkontrol jika kadar GDS ≤ 200 mg/dl dan tidak terkontrol jika kadar GDS >200 mg/dl. Setelah data terkumpul, data disusun kembali dan dikelompokkan. Data dilakukan evaluasi dan analisis statistik. Analisis statistik yang digunakan adalah analisis univariat dan analisa bivariat. Analisa univariat dilakukan untuk melihat distribusi banyaknya data dalam bentuk persentase. Sedangkan analisa bivariat menggunakan *chi-square* untuk melihat ada tidaknya hubungan dimana ($p\text{-value} < 0,05$) serta dianalisis menggunakan *multiple regression logistic* untuk melihat adanya pengaruh faktor lain terhadap kontrol glikemik.

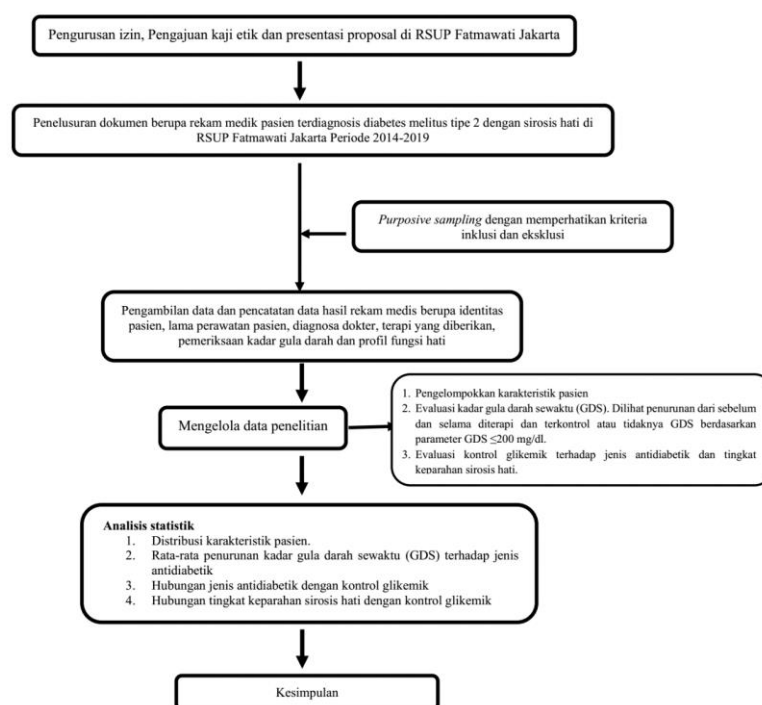
Penelitian telah mendapatkan *ethical recommendation* dari komisi kaji etik unit penelitian RSUP Fatmawati dengan nomor 29/KKP/VI/2020 dan izin penelitian dari Direktur Umum, SDM dan Pendidikan RSUP Fatmawati dengan nomor DM. 01.01/VIII.2/4677/2020. Tahapan penelitian dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Dasar Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati

Jumlah pasien DMT2 dengan sirosis hati dari tahun 2014-2019 adalah 221 pasien dan yang termasuk dalam kriteria inklusi dan

Profil Kontrol Glikemik Antidiabetik pada Pasien DM Tipe 2



Gambar 1. Bagan Tahapan Penelitian

kriteria eksklusi adalah 106 pasien. Karakteristik pasien dalam penelitian ini meliputi jenis kelamin, usia, tingkat keparahan hati, penyakit penyerta (komorbid) serta jumlah obat lain selain antidiabetik. Berdasarkan tabel I, gambaran karakteristik subjek yang dominan antara lain 60% pasien laki-laki, 61,2% pasien berusia 51-67 tahun, sebanyak 43% pasien dengan sirosis hati *Child Pugh Class B*, terdapat 60% pasien memiliki penyakit penyerta berupa komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular serta sebanyak 82% pasien menerima >5 obat selain antidiabetik.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita DMT2 lebih banyak ditemukan pada laki-laki (60%) dibandingkan perempuan (40%). Jenis kelamin bukan salah satu faktor risiko terjadinya DMT2. Namun, jenis kelamin khususnya pria berhubungan dengan tingkat konsumsi alkohol yang tinggi dimana konsumsi alkohol menjadi salah satu faktor risiko terjadinya sirosis hati. Laki-laki cenderung banyak mengonsumsi alkohol (61%) dan terkena gangguan fungsi hati.

Pasien dengan gangguan hati dengan DM menunjukkan peningkatan 2 kali lipat terjadinya risiko sirosis hati¹¹. Selain itu jenis kelamin juga berhubungan dengan pengobatan pasien. Hormon seksual pada laki-laki dan perempuan mempengaruhi jumlah produksi kadar adiponektin. Menurut hasil penelitian Natah (2013)¹², kadar adiponektin pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki sehingga perempuan cenderung lebih sensitive terhadap insulin¹³. Faktor-faktor lain seperti obesitas, riwayat keluarga, dan riwayat diabetes gestasional tidak dilakukan evaluasi dikarenakan keterbatasan data yang didapatkan.

Prevalensi DMT2 terus mengalami peningkatan sejalan dengan meningkatnya usia. Pada geriatri, pasien akan lebih mudah mengalami komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, gangguan kognitif, depresi, inkontinensia urin, serta polifarmasi. Selain itu, terjadi perubahan fisik dan penurunan fungsi tubuh sehingga mempengaruhi jaringan ambilan glukosa. Berdasarkan hasil penelitian, penderita DMT2 dengan sirosis

Tabel I. Karakteristik Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Periode 2014-2019

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien (n = 106)	
	N	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	64	60
Perempuan	42	40
Usia (tahun)		
33-50	26	24,8
51-67	65	61,2
>67	15	14
Tingkat Keparahan Sirosis Hati		
<i>Child pugh kelas A</i>	34	32
<i>Child pugh kelas B</i>	46	43
<i>Child pugh kelas C</i>	26	25
Komorbid atau penyakit penyerta		
Tidak terdapat penyakit penyerta	42	40
Terdapat penyakit penyerta	64	60
Jumlah Obat Selain Antidiabetik		
Jumlah obat ≤5	19	18
Jumlah obat >5	87	82
Lama Rawat Inap		
≤10 hari	54	50,9
>10 hari	52	49,1

hati terdapat 64 pasien (61,2%) terjadi pada usia 51-67 tahun. Hasil penelitian ini sejalan Kannan *et al.*, (2014)⁶ bahwa penderita DMT2 terbanyak pada kelompok usia 51-60 tahun.

Child-pugh merupakan *tool* yang digunakan untuk menilai dan menentukan derajat keparahan sirosis. Cara menghitung *child-pugh* dengan menjumlahkan setiap skor yang diperoleh dari setiap variabel lalu diklasifikasikan berdasarkan kelasnya. *Child-pugh class A* (5-6 poin), *class B* (7-9 poin), *class C* (10-15 poin)¹⁴. Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *child-pugh* diperoleh bahwa *child-pugh class B* menunjukkan hasil yang dominan (43%). Penderita DM dengan sirosis hepatitis biasanya belum memeriksakan diri apabila gejala penyakitnya belum terlihat. Hal ini disebabkan oleh ketidaktahuan pasien akan gejala awal sirosis dan adanya infeksi kronik hepatitis B dan hepatitis C. Pasien yang datang kerumah sakit sebagian besar dengan keluhan

utama perut membesar, nyeri perut sejak beberapa bulan, serta keluhan lainnya sehingga setelah dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, sebagian besar pasien sudah mengalami tingkat keparahan hati sedang atau *class moderate*.

Karakteristik lainnya adalah komorbid pasien. Dari 106 pasien, terlihat bahwa 42 pasien (40%) pasien tidak terdapat penyakit penyerta dan 64 pasien (60%) terdapat penyakit penyerta. Adapun penyakit penyerta yang dialami yaitu 34 pasien dengan komplikasi mikrovaskular dan 30 pasien dengan komplikasi makrovaskular. Komplikasi mikrovaskular terbanyak yaitu *Chronic Kidney Disease* (CKD). Gangguan fungsi ginjal merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien DMT2 dengan sirosis. Faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan ginjal yaitu durasi diabetes, kontrol glikemik yang buruk sebagai akibat dari stress oksidatif, hipertensi, hipertrigliseridemia,

peningkatan produksi sitokin, dan faktor necrosis tumor dari sel endotel yang puncaknya terjadi peradangan pada diabetes melitus. Komplikasi makrovaskular terbanyak yang diderita oleh pasien DMT2 dengan sirosis hati yaitu hipertensi sebanyak 15 pasien. Resistensi insulin dapat memicu terjadinya hipertensi dengan merangsang sel saraf simpatis, dan sistem renin angiotensin serta meningkatkan retensi natrium. Diabetes melitus meningkatkan aktivitas pembuluh darah dan proliferasi sel otot polos yang mendukung terjadinya hipertensi.

Adanya komplikasi lain pada pasien DM dengan sirosis hati menyebabkan pasien membutuhkan terapi lebih dari satu obat atau polifarmasi. Berdasarkan hasil penelitian, penggunaan > 5 obat selain antidiabetik sebanyak 87 pasien (82%). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kurniasari (2016)¹⁵ sebanyak 75,9% pasien DMT2 menerima terapi lebih dari 5 obat. Permasalahan yang bisa ditimbulkan oleh polifarmasi antara lain peningkatan risiko terjadinya interaksi obat. Semakin banyak obat yang digunakan, semakin besar peluang interaksi obat serta efek samping yang dialami pasien. Adanya interaksi antar obat dapat mempengaruhi efikasi atau meningkatkan toksisitas suatu obat dan menyebabkan tujuan terapi atau respon klinik tidak tercapai.

Gambaran Penggunaan Antidiabetik pada Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati

Penatalaksanaan DM pada pasien dengan gangguan fungsi hati selain menggunakan terapi nutrisi medis dan modifikasi gaya hidup, juga mengkonsumsi obat antidiabetik oral maupun insulin. Penanganan yang tepat akan mengurangi risiko komplikasi dan meningkatkan harapan hidup penderita DMT2. Dari 106 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, terdapat 41 pasien menerima terapi tunggal insulin, 45 pasien menerima terapi kombinasi insulin-insulin dan 9 pasien menerima terapi kombinasi insulin-oral, 12 pasien menerima terapi tunggal oral dan 4 pasien menerima kombinasi oral-oral. Regimen antidiabetik

yang diberikan pada pasien DMT2 dengan sirosis hati dapat dilihat dalam Tabel II.

Berdasarkan hasil penelitian, penggunaan terapi terbanyak adalah tunggal insulin aspart yaitu sebanyak 25 pasien. Sirosis hati mempengaruhi farmakokinetik dari obat dimana sirosis hati menyebabkan penurunan klirens dan eliminasi dari obat yang dimetabolisme di hati. Dampaknya adalah penurunan jumlah ikatan protein obat yang mempengaruhi fase distribusi dan eliminasi dari obat. Insulin merupakan salah satu obat yang dimetabolisme di hati. Kondisi sirosis hati mengakibatkan metabolisme dari glukosa terganggu dalam bentuk intoleransi glukosa. Namun, dari hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan insulin khususnya insulin aspart pada liver disease tidak mengganggu farmakokinetik dari insulin. Sehingga, kemungkinan ini juga menjadi salah satu faktor yang menyebabkan penggunaan insulin aspart tinggi di penelitian ini^{16,17}. Dalam sebuah penelitian lainnya mengenai jenis insulin lainnya yang dilakukan kepada 24 responden dengan fungsi hati normal dan responden dengan sirosis hati dengan tingkat keparahan berdasarkan *Child Pugh grade A, B, dan C* yang diberikan insulin degludec (insulin kerja *long acting*) secara subkutan dengan dosis 0,4 U/kg menunjukkan bahwa secara statistik tidak ada perbedaan yang signifikan dari penggunaan insulin degludec pada kelompok fungsi hati normal dan sirosis hati terhadap absorpsi dan klirens (Kupcova *et al.*, 2014)¹⁸.

Penggunaan terapi kombinasi insulin-insulin, yaitu insulin aspart-gralgine merupakan insulin paling banyak kedua digunakan setelah tunggal insulin yaitu sebanyak 17 pasien. Sebagian besar kombinasi obat terdiri dari insulin *rapid-acting* dengan insulin *long-acting*. Berdasarkan penelitian, penggunaan kombinasi kedua jenis insulin ini mampu menurunkan glukosa darah lebih baik, hal ini dikarekan dapat memenuhi kebutuhan insulin basal dan *post prandial*, fluktuasi glukosa darah menjadi terkontrol, kejadian hipoglikemia dan peningkatan berat badan juga dapat terkontrol dengan baik¹⁹.

Tabel II. Gambaran Penggunaan Obat Antidiabetik pada Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Periode 2014-2019

Jenis Obat	Jumlah Pasien= 106	
	N	%
Tunggal Insulin		
Glulisine	5	5
Lispro	5	5
Glargine	4	4
Detemir	2	2
Aspart	25	25
Total	41	41
Kombinasi Insulin + Insulin		
Glulisine dan Glargine	5	5
Glulisine dan Detemir	2	2
Glulisine dan Aspart	1	1
Lispro dan Glargine	9	9
Aspart dan Glargine	17	17
Detemir dan Lispro	1	1
Aspart dan Detemir	4	4
Aspart, Glargine, dan Human Insulin	1	1
Total	40	40
Kombinasi Insulin + Oral		
Acarbose dan Aspart	1	1
Glimepirid, Acarbose, Lispro, dan Glargine	1	1
Gliquidone, Aspart dan Glargine	1	1
Metformin dan Glargine	1	1
Metformin dan Aspart	3	3
Metformin, Lispro, Glargine dan Human Insulin	1	1
Metformin, Glimepiride, Aspart dan Detemir	1	1
Total	9	9
Tunggal Oral		
Acarbose	2	2
Glimepiride	1	1
Gliquidon	4	6
Metformin	5	6
Total	12	12
Kombinas Oral + Oral		
Glimepiride dan Metformin	4	4
Total	4	4

Kontrol glikemik Penggunaan Antidiabetik pada Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati

Terapi lini pertama pada pasien DMT2 yaitu dengan intervensi gaya hidup dengan diet hipokalori dan meningkatkan aktivitas fisik. Tujuan latihan fisik yaitu untuk

meningkatkan sensitivitas insulin perifer. Namun, pada pasien DMT2 dengan sirosis hati hal itu sulit dilakukan dikarenakan pasien sirosis mengalami malnutrisi²⁰. Selain itu, pada pasien DMT2 dengan sirosis hati mengalami asites dan edema sehingga

Tabel III. Profil Penurunan Kadar Gula Darah Penggunaan Obat Antidiabetik pada Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati Periode 2014-2019

	Jenis Antidiabetik	N	Pre	Post	p-value
			Mean ± SD	Mean ± SD	
Penurunan GDS	1. Tunggal Insulin	33	232,3 ± 93,8	192,5 ± 51,7	0,000*
	2. Kombinasi Insulin-Insulin	35	298,9 ± 114,8	222,3 ± 43,5	0,000*
	3. Kombinasi Insulin-Oral	8	230,1 ± 70,4	214,5 ± 65,7	0,015*
	4. Tunggal Oral	5	181,9 ± 81,6	169,7 ± 44,3	0,937
	5. Kombinasi Oral-Oral	4	194 ± 29,8	177 ± 30,9	0,068

Uji yang digunakan adalah *Wilcoxon*. *Pre*: kadar gula darah sebelum diberikan antidiabetik; *Post*: kadar gula darah di hari terakhir pasien di rawat inap (setelah antidiabetik dihentikan). *Signifikan secara statistik

menyulitkan penderita untuk melakukan latihan fisik. Saat DMT2 bermanifestasi menjadi penyakit hati stadium lanjut, penggunaan antidiabetik oral mungkin dapat diperlukan. Namun, hal ini perlu mendapat perhatian lebih karena sebagian besar golongan antidiabetik oral dimetabolisme hati sehingga kadar glukosa darah perlu dikontrol dengan ketat untuk menghindari risiko hipoglikemia. Suatu obat dikatakan efektif jika berhasil mencapai kadar glukosa darah menuju rentang terapi. Pada penelitian ini kadar glukosa darah yang diteliti hanya kadar glukosa darah sewaktu (GDS) ($\leq 200\text{mg/dl}$) dikarenakan kadar glukosa darah yang lain tidak terukur secara lengkap^{21,22}.

Kadar gula darah sewaktu (GDS) dalam penelitian ini dikumpulkan datanya selama pasien di rawat inap. Setiap pasien menunjukkan lama terapi dan lama rawat inap yang berbeda-beda. Terlihat pada Tabel I bahwa sebagian besar menunjukkan lama rawat inap <10 hari walaupun tidak terlalu berbeda jauh dengan kelompok pasien dengan lama rawat inap >10 hari. Dari data yang berbeda-beda ini dilakukan pengelompokan rata-rata kadar gula darah sewaktu sebelum dan sesudah terapi terhadap jenis antidiabetik

yang digunakan. Tabel III bertujuan untuk menjelaskan bahwa terdapat penurunan kadar gula darah sewaktu dari pasien sebelum di berikan terapi dan selama diberikan terapi pada pasien dengan lama rawat inap <10 hari dan >10 hari.

Dari Tabel III terlihat bahwa semua jenis antidiabetik menunjukkan adanya penurunan kadar gula darah sewaktu. Namun, besarnya penurunan berbeda-beda antar jenis antidiabetik dan terlihat bahwa jenis antidiabetik tunggal insulin yang menunjukkan penurunan terbesar diikuti oleh kombinasi insulin-insulin. Dari data ini dilakukan uji statistik menggunakan uji *Wilcoxon* dan hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar gula darah sebelum dan sesudah pada jenis antidiabetik tunggal insulin dan kombinasi insulin-insulin ($p\text{-value} = 0,000$) serta kombinasi insulin-oral ($p\text{-value} 0,015$).

Penggunaan insulin dalam bentuk tunggal dan kombinasi baik dengan insulin jenis lainnya maupun dengan oral terlihat menunjukkan profil kontrol glikemik yang baik. Kontrol glikemik obat juga dilihat pada hari keberapa gula darah pasien tersebut terkendali ($70\text{-}140\text{ mg/dl}$) setelah diberikan

terapi antidiabetik oral dan atau insulin. Kebutuhan insulin pada pasien DMT2 dengan sirosis dapat bervariasi tergantung pada tingkat keparahan sirosis. Pada pasien dengan sirosis kompensasi kebutuhan insulin dapat meningkat, sedangkan pada pasien dekompensasi kebutuhan insulin bisa menurun karena penurunan klirens hati dan glukoneogenesis. Oleh karenanya perlu melakukan monitoring ketat untuk mengurangi risiko hipoglikemia¹⁰.

Insulin aspart merupakan tunggal insulin yang paling banyak diberikan pada pasien DMT2 dengan sirosis hati. Dari 106 pasien, sebanyak 25 pasien menggunakan terapi insulin aspart dan 9 pasien diantaranya menunjukkan terkontrolnya kadar glukosa darah pada hari ke-2 dengan persentase penurunan 36%. Hasil penelitian yang sama juga didapat oleh Dewantara (2012)²³ bahwa insulin aspart terbukti dapat mengendalikan kadar glukosa darah. Penggunaan jenis antidiabetik kombinasi insulin-insulin yaitu glargine dan aspart menunjukkan efikasi yang baik dalam menurunkan kadar gula darah. Terlihat dari 17 pasien yang menggunakan terapi kombinasi insulin glargine dan aspart sebanyak 9 pasien menunjukkan hasil kadar gula darah sewaktu (GDS) terkontrol pada hari ke-3 dengan persentase penurunan 53%. Penggunaan insulin glargine dapat menjaga kadar glukosa darah konstan selama 24 jam dan tidak ada fase puncak²². Sedangkan aspart, selain memiliki onset yang cepat juga dapat disuntikkan 15 menit sebelum makan. Sebanyak 5 pasien DMT2 dengan sirosis di RSUP Fatmawati menggunakan terapi metformin, 2 pasien diantaranya menunjukkan gula darah terkontrol pada hari ke-2 dengan persentase penurunan 40%. Aksinya dimediasi oleh penghambatan glukoneogenesis dan glikogenolisis di hepatosit. Metformin mengalami ekskresi ginjal dan diekskresikan tidak berubah oleh ginjal. Risiko asidosis laktat berhubungan dengan terapi metformin yang terjadi pada pasien dengan komorbiditas ganda, seperti penyakit ginjal, hati, dan jantung. Pasien dengan gangguan fungsi hati berisiko lebih

tinggi untuk mengalami sepsis atau perdarahan sehingga membuat mereka rentan terhadap asidosis laktat karena metformin menghambat respirasi mitokondria di hati. Asidosis laktat merupakan efek samping yang jarang terjadi karena kejadian asidosis laktat adalah 0,03-0,5 kasus/1000 pasien²⁴. Terapi metformin aman pada pasien DMT2 dengan sirosis, dan dapat memperpanjang waktu kelangsungan hidup pasien. Berdasarkan pedoman, dianjurkan untuk menghindari terapi metformin pada pasien dengan gangguan hati berat, peminum alkohol berat karena berisiko tinggi asidosis laktat. Jika pasien memiliki gangguan fungsi hati ringan dan beberapa penyakit penyerta lainnya, metformin tampaknya cukup aman, tetapi dosis harus dikurangi hingga maksimum 1500 mg/hari, dan obat harus dihentikan jika hati atau fungsi ginjal memburuk.

Hubungan Antara Penggunaan Antidiabetik dengan Kontrol Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Sirosis Hati

Profil kontrol glikemik antidiabetik juga dilihat berdasarkan terkontrol atau tidaknya kadar gula darah sewaktu selama pasien di rawat inap. Selain itu dilihat pula pada hari ke berapa penggunaan antidiabetik menunjukkan terkontrolnya kadar gula darah sewaktu. Kadar gula darah sewaktu dikatakan terkontrol jika ≤ 200 mg/dl dan dikatakan tidak terkontrol jika >200 mg/dl.

Berdasarkan Tabel IV terlihat bahwa kadar gula darah sewaktu terkontrol sebanyak 80 pasien, dimana terdapat 34 pasien yang terkontrol kadar gula darahnya dengan pemakaian tunggal insulin yaitu insulin aspart. Penggunaan insulin aspart yang merupakan insulin kerja cepat secara klinis tidak memiliki dampak terhadap *hepatic impairment*. Farmakokinetik insulin aspart juga tidak berpengaruh terhadap kondisi liver disease dimana penggunaannya pada *liver disease* tidak menyebabkan penurunan klirens dan tidak berdampak pada distribusi dan eliminasi insulin. Pemberian jenis insulin kerja cepat juga mampu membantu pasien *Chronic Liver Disease* yang mengalami mual dan nafsu

Tabel IV. Analisis Hubungan Antara Kontrol glikemik dengan Jenis Antidiabetik pada Pasien DMT2 dengan Sirosis Hati di Instalasi Rawat Inap RSUP Fatmawati Periode 2014-2019

		Jenis Antidiabetik * Kontrol glikemik Antidiabetik			
		Kontrol glikemik Antidiabetik		Total	p-value
		Terkontrol	Tidak Terkontrol		
Jenis Antidiabetik	Tunggal Insulin	34	7	41	0,159
	Kombinasi Insulin-Insulin	25	15	40	
	Kombinasi Insulin-Oral	7	2	9	
	Tunggal Oral	11	1	12	
	Kombinasi Oral-Oral	3	1	4	
	Total	80	26	106	

Uji yang digunakan adalah *Chi-square*

makan berkurang^{16,17}. Selain itu, penggunaan kombinasi insulin-insulin juga menunjukkan terkontrol terbanyak kedua. Penggunaan kombinasi insulin-insulin ini Sebagian besar merupakan penggunaan kombinasi insulin glargine dan insulin aspart. Kombinasi ini sering digunakan pada pasien DMT2 dengan liver disease karena menjaga kadar gula darah tetap terkontrol dengan tidak berdampak pada farmakokinetiknya¹¹.

Dari data pada Tabel IV dilakukan analisis statistik menggunakan *chi-square* dan menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jenis antidiabetik dengan kontrol glikemik (*p-value*=0,159). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hauri dan Faridah (2019)²⁵ yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan antidiabetik dengan kontrol glikemik.

Hubungan Tingkat Keparahan Sirosis Hati dan Faktor Lain Terhadap Kontrol Glikemik

Pemberian terapi pada pasien dengan tingkat keparahan hati ringan dan sedang tentu akan berbeda dengan tingkat keparahan

hati yang berat. Hal ini akan berpengaruh terhadap ter kendalinya kadar glukosa darah sehingga perlu pemilihan obat yang tepat, sesuai dengan tingkat keparahan penyakit yang diderita pasien. Profil kontrol glikemik juga dilihat berdasarkan tingkat keparahan sirosis hati pada pasien. Tingkat keparahan ditentukan dengan skor *Child Pugh* yang dikategorikan menjadi *grade A (minor)*, *B (moderate)*, dan *C (severe)*. Berdasarkan Tabel V terlihat bahwa kontrol glikemik terkontrol paling banyak pada pasien dengan *Child Pugh A* yaitu sebanyak 21 pasien dan kontrol glikemik tidak terkontrol paling banyak pada pasien dengan *Child Pugh B*. Hasil analisis statistik menggunakan *Chi-square* menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat keparahan sirosis hati dengan kontrol glikemik pada pasien DMT2 dengan sirosis hati (*p-value*=0,021). Namun, secara keseluruhan terlihat bahwa kontrol glikemik masih tergolong lebih banyak yaitu 58 pasien dibandingkan dengan kontrol glikemik yang tidak terkontrol yaitu 48 pasien.

Diabetes merupakan faktor risiko terjadinya *liver disease* khususnya sirosis hati. Suatu penelitian yang dilakukan di China

Tabel V. Analisis Hubungan Antara Tingkat Keparahan Sirosis Hati Dengan Kontrol Glikemik Pada Pasien DMT2 Dengan Sirosis Hati di Instalasi Rawat Inap RSUP Fatmawati Periode 2014-2019

		Kontrol glikemik		Total	p-value
		Antidiabetik			
		Terkontrol	Tidak Terkontrol		
Tingkat	<i>Child Pugh A</i>	21	13	34	0,021*
Keparahan	<i>Child Pugh B</i>	18	28	46	
Sirosis Hati	<i>Child Pugh C</i>	19	7	26	
Total		58	48	106	

Uji yang digunakan adalah *Chi-square*; *Signifikan secara statistik

menyebutkan bahwa pada pasien dewasa dengan kadar gula darah yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko *chronic liver disease* dan *liver cancer*^{26,27}. Selain itu, adanya *liver disease* seperti *chronic liver disease* dapat menyebabkan respon terhadap obat bervariasi yaitu hanya 50%-75% yang adekuat. *Liver disease* menyebabkan terganggunya metabolisme obat dan hampir semua obat dimetabolisme di organ hati. Sehingga risiko terjadinya *adverse drug reactions* hingga hepatotoksitas meningkat²⁸. Hasil penelitian tersebut mendukung hasil dari penelitian ini yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara tingkat keparahan sirosis hati dengan kontrol glikemik. Namun, belum ada penjelasan lengkap mengenai bagaimana mekanisme lanjut dari tingkat keparahan mempengaruhi terkontrolnya kadar gula darah. Meskipun demikian, penggunaan antidiabetik pada pasien DMT2 dengan sirosis hati harus mempertimbangkan efikasi dan keamanan dari antidiabetik dengan mempertimbangkan dari farmakokinetiknya.

Penelitian ini juga melakukan analisis terhadap kemungkinan faktor lain yang dapat berhubungan dengan kontrol glikemik. Berdasarkan uji *Multiple Logistic Regression* dan diperoleh hasil hanya jenis kelamin yang memiliki hubungan yang signifikan dengan kontrol glikemik (*p-value*=0,042). Gender menunjukkan perbedaan terhadap respon antidiabetik. Hal ini dapat disebabkan

oleh perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik, pengaruh hormonal dan gaya hidup. Seperti penggunaan insulin, pada perempuan penggunaan insulin memberikan efek yang baik terhadap keseimbangan gula darah, mengurangi kadar gula darah puasa, mencegah resistensi insulin dan meningkatkan profil lipid. Sedangkan pemakaian insulin pada laki-laki berisiko tinggi menyebabkan hipoglikemia sehingga membutuhkan dosis insulin yang lebih kecil dibandingkan perempuan²⁹.

KESIMPULAN

Penggunaan insulin tunggal aspart dan kombinasi insulin glargine dan aspart menunjukkan efikasi yang baik dalam mengontrol kadar gula darah. Penggunaan insulin aspart dan kombinasi insulin glargine-aspart menunjukkan banyaknya kontrol glikemik yang terkontrol. Semua jenis antidiabetik memiliki profil penurunan dan ketercapaian kontrol glikemik yang berbeda-beda dimana penggunaannya juga bersifat individual. Terlihat bahwa jenis penggunaan antidiabetik tidak memiliki hubungan dengan kontrol glikemik (*p-value*=0,159). Namun, tingkat keparahan sirosis hati berdasarkan *Child Pugh Score* menunjukkan hubungan bermakna dengan kontrol glikemik (*p-value*=0,021) dan jenis kelamin juga menunjukkan hubungan bermakna dengan kontrol glikemik (*p-value*=0,042) Maka dari itu, penggunaan antidiabetik tetap harus

mempertimbangkan kondisi pasien khususnya fungsi hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Decroli Eva. *Diabetes Mellitus Tipe 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019.
2. WHO. Global Report on Diabetes. Published online 2016.
3. IDF. *Diabetes Atlas Eighth Edition*. International Diabetes Federation; 2017.
4. Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and Clinical Profile of Diabetes Mellitus in Productive Aged Urban Indonesians. 2014;5(5): 507-512.
5. KEMENKES. Riset Kesehatan Dasar. Published online 2018.
6. Kannan. Arshad. Kumar S. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. A Study On Drug Utilization Of Oral Hypoglycemic Agents In Type-2 Diabetic Patients. 2011;4(4).
7. Gangopadhyay K. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. Published online 2017.
8. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;61(2):371-380.
9. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: Population-based and in vitro studies. *Gut*. 2013;62(4):606-615.
10. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver International*. 2016;36(7):936-948.
11. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Erie Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. Published online 2016.
12. Al-Thuwaini TM, Al-Saadi AH, Natah TM, Wtwat AA, Al-Saadi K, Farhood HF. Study the levels of adiponectin, FSH, LH and Sex hormones in Type 2 diabetes (NIDDM) Experiment Findings · May 2013 CITATIONS 6 READS 197 Mitochondrial diversity View project Metabolic syndrome disturbances View project Study the levels of adiponectin, FSH, LH and Sex hormones in Type 2 diabetes (NIDDM). www.iiste.orgwww.iiste.org
13. Natah TM, Wtwat MAA, Al-saadi HK, Al-saadi AH. Study the levels of adiponectin, FSH, LH and Sex hormones in Type 2 diabetes (NIDDM). 2013;3(2):172-182.
14. DiPiro J, Schwinghammer T, DiPiro C WB. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*.; 2015.
15. Kurniasari M. Evaluasi Interaksi Penggunaan Obat Hipoglikemik pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan Senopati Bantul Periode Agustus 2015 (disertasi). Fakultas Farmasi, Universitas Sanada Dharma. Yogyakarta. 2016;III(2).
16. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. British Journal of Clinical Pharmacology Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:5-469.
17. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(2):155-172.
18. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, Højbjerg M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: Pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment.

- Clinical Drug Investigation*. 2014;34(2):127-133.
19. Wandira A, Amri AB, Umar H, Manggau MA. Pengaruh Terapi Terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Pre-Operatif. Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin 2 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (skripsi). Published online 2014.
 20. Tandon *et al*. Severe Muscle Depletion in Patients on the Liver Transplant Wait List: Its Prevalence and Independent Prognostic Value. *Liver Transplantation*. 2012;13(5):767-768.
 21. ADA. Standards of Medical Care in diabetes. 2020;43.
 22. PERKENI. *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015*. 2015th ed. (PERKENI, ed.); 2015.
 23. Dewantara A, Swastini D. Perbandingan Penggunaan Regular Human Insulin (RHI) Dan Insulin Aspart Terhadap Outcome Terapi Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Hipertensi (Skripsi). Published online 2012.
 24. Deemer KS, Alvarez GF. *A Rare Case of Persistent Lactic Acidosis in the ICU: Glycogenic Hepatopathy and Mauriac Syndrome*. *Case Reports in Critical Care*. 2016;1-4 (2016).
 25. Hauri L, Faridah I. Kajian Efektivitas Penggunaan Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di 3 Puskesmas Kota Yogyakarta. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Yogyakarta. Published online 2019:7.
 26. Chen YW, Chen HH, Wang TE, *et al*. The dissociation between the diabetes and both Child-Pugh score and in-hospital mortality in cirrhotic patients due to hepatitis B, hepatitis C, or alcoholic. *Hepatology International*. 2011;5(4):955-964.
 27. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, *et al*. Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People. *Hepatology*. 2018;68(4).
 28. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(10).
 29. Campesi I, Seghieri G, Franconi F. Type 2 diabetic women are not small type 2 diabetic men: Sex-and-gender differences in antidiabetic drugs. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;60:40-45.