

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) yang terjadi karena adanya kelainan kerja insulin yang tidak efektif, sekresi insulin yang kurang memadai, maupun keduanya. Karena cakupannya yang luas, maka DM diklasifikasikan menjadi empat kelompok, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1), diabetes melitus tipe 2 (DMT2), diabetes gestasional, dan diabetes tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain (1). Berdasarkan data dari International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021, Indonesia menempati urutan ke-5 sebagai negara dengan prevalensi diabetes tertinggi di dunia sebanyak 19,5 juta atau sekitar 7% populasi masyarakat Indonesia yang menderita diabetes dengan kematian akibat diabetes sebanyak 236.711 jiwa pada tahun yang sama (2).

DMT2 dapat terjadi karena adanya kekurangan sekresi hormon insulin atau bahkan, resistensi insulin terhadap glukosa sehingga menyebabkan hiperglikemia. Penyebab dari kurangnya sekresi hormon insulin terjadi sebagai akibat dari kerusakan sel beta pankreas. Beberapa dekade terakhir, terbukti bahwa adanya korelasi antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi (1). Prevalensi diabetes di Indonesia diperkirakan akan meningkat dari 9,19% pada tahun 2020 (18,69 juta kasus) menjadi 16,09% pada tahun 2045 (40,7 juta kasus). Proyeksi jumlah kematian akibat diabetes saja meningkat dari 433.752 di tahun 2020 menjadi 944.468 di tahun 2045 dan kematian dengan penyakit penyerta ginjal kronik di antara penderita diabetes meningkat dari 29.061 menjadi 63.279. Prevalensi dan kematian akibat diabetes di Indonesia meningkat secara signifikan di Indonesia dan dapat dikurangi dengan intervensi beberapa program dan faktor risiko. Prevalensi ini akan menurun menjadi 15,68% (39,6 juta) jika intervensi program dilakukan, dan menjadi 9,22% (23,2 juta) jika program ditambah dengan pencegahan faktor risiko (3).

Apabila hiperglikemia akibat DMT2 ini dibiarkan terus-menerus, maka dapat menyebabkan berbagai kondisi seperti hiperlipidemia, hiperurisemia,

osteoarthritis, hipertensi, dan penyakit ginjal diabetik atau *diabetic kidney disease* (PGD). PGD merupakan komplikasi yang paling umum dan serius yang ditemui pada pasien DMT2. Sekitar 25% hingga 40% pasien diabetes mellitus mengalami PGD (4). PGD dipertimbangkan sebagai suatu komplikasi mikrovaskular baik pada DMT1 maupun DMT2. Gangguan PGD ini ditandai dengan albuminuria yang persisten dan penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR). Oleh sebab itu, PGD yang juga meliputi nefropati diabetik menjadi salah satu pemicu utama dari terjadinya penyakit ginjal stadium akhir (ESKD) (5).

Adapun, komplikasi DMT2 terbagi menjadi komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi makrovaskular ini terjadi terhadap pembuluh darah besar seperti arteri yang umumnya menyerang organ jantung, otak, dan pembuluh darah. Sedangkan, komplikasi mikrovaskular dapat terjadi pada organ mata dan ginjal. Selain itu, pasien DMT2 juga kerap mengalami neuropati (1). PGD mempunyai patofisiologi yang rumit dan meliputi banyak faktor hemodinamik dan faktor metabolik yang dapat menyebabkan terjadinya peradangan dan fibrosis pada ginjal (6). Sebuah penelitian kohort retrospektif yang dilakukan di Hongkong menemukan adanya peningkatan kasus komplikasi dan kematian akibat penurunan fungsi ginjal (7).

Hiperglikemia dan pertumbuhan tubular yang diakibatkan oleh kondisi DMT2 inilah yang meningkatkan reabsorpsi glukosa ke dalam tubulus proksimal yang kemudian membuat GFR menjadi meningkat melalui mekanisme *tubuloglomerular feedback* (TGF) dan tekanan balik tubular. Peningkatan GFR ini selanjutnya menyebabkan hiperfiltrasi glomerulus. Seiring dengan berjalannya waktu, hiperfiltrasi glomerulus ini menyebabkan terjadinya kerusakan pada ginjal yang berimplikasi pada kondisi proteinuria dan penurunan nilai GFR pada pasien (8). Adapun, pertumbuhan tubular pada ginjal adalah sebagai respon adaptif terhadap kerusakan yang terjadi. Meskipun, hal ini adalah respon ginjal untuk menjaga homeostasisnya, akan tetapi, respon ini dapat menyebabkan terjadinya disfungsi tubulus proksimal. Apabila dibiarkan terus menerus bisa menyebabkan penyakit kronis ginjal bahkan gagal ginjal (9).

Dengan kondisi ginjal yang mengalami penurunan, beberapa obat dapat memperburuk kondisi pasien. Salah satu contohnya adalah metformin yang dapat

menyebabkan asidosis laktat atau *Metformin Associated Lactic Acidosis* (MALA) yang dapat berakibat pemburukan ginjal bahkan, kematian. Selain itu, obat DMT2 yang lain seperti akarbosa dan tiazolidinedion juga dilaporkan menyebabkan cedera pada hepar dengan terapi yang kronis (10).

Berbeda dengan obat diabetes yang lain, *Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitor* (SGLT2i) dapat membantu perbaikan fungsi ginjal sekaligus menjaga kadar gula darah pasien. Obat baru ini membantu meringankan kerja dan meredakan peradangan pada ginjal akibat kondisi hiperglikemia yang merusaknya. Hal ini karena, SGLT2i bekerja dengan meningkatkan jumlah glukosa yang keluar melalui urin sehingga mengurangi tekanan pada ginjal. Beberapa mekanisme renoprotektif dari SGLT2i adalah penurunan hiperfiltrasi glomerulus, mengurangi kerusakan pada tubulus proksimal akibat hiperglikemia, dan memperbaiki TGF (6). Selain itu, dapagliflozin juga meningkatkan ekskresi sodium melalui urin atau natriuresis yang juga berperan dalam memberikan efek renoprotektif terhadap ginjal (11).

Dapagliflozin dapat dipertimbangkan menjadi monoterapi jika pasien memiliki risiko penyakit ginjal kronik (PGK). Selain itu, obat ini juga disarankan untuk diberikan kepada pasien dengan PGK ($GFR < 60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$) baik dengan atau tanpa adanya albuminuria. Pemilihan dapagliflozin juga cenderung disukai untuk pasien obesitas (1).

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2019 membuktikan bahwa Dapagliflozin dengan atau tanpa saxagliptin, yang diberikan sebagai tambahan dari pengobatan penghambat enzim pengubah angiotensin atau penghambat reseptor angiotensin II, merupakan pilihan yang berpotensi menarik untuk memperlambat perkembangan penyakit ginjal pada pasien diabetes tipe 2 dan penyakit ginjal kronik sedang-berat (12). Dalam penelitian yang lain juga didapatkan estimasi laju filtrasi glomerulus (GFR) yang meningkat secara signifikan pada kelompok dapagliflozin, meningkat dari 75,3 menjadi 87,19 mL/menit/1,73m² ($p < 0,005$). Hal ini menunjukkan fungsi ginjal yang lebih baik selama masa pengobatan (13).

Penelitian ini dilakukan untuk mengisi kekosongan pengetahuan tentang gambaran karakteristik sosiodemografi dan profil fungsi ginjal pasien DMT2 yang

mendapatkan terapi Dapagliflozin di Provinsi Sumatera Barat, khususnya Kota Padang. Dimana penelitian sebelumnya banyak dilakukan terhadap ras yang bukan asli Indonesia. Sehingga, diharapkan penelitian ini dapat memberikan gambaran tentang bagaimana efek penggunaan obat ini yang lebih spesifik. Penelitian ini dilakukan dengan melihat rekam medis pasien yang mendapatkan terapi obat ini secara *cross sectional*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran karakteristik sosiodemografi pasien DMT2 dengan terapi Dapagliflozin?
2. Bagaimana gambaran profil fungsi ginjal pasien DMT2 yang mendapatkan terapi Dapagliflozin?
3. Bagaimana perbedaan antara karakteristik sosiodemografi dan profil fungsi ginjal pasien DMT2 yang menggunakan terapi Dapagliflozin?
4. Bagaimana perbedaan antara pola terapi kombinasi dengan dan tanpa Dapagliflozin terhadap fungsi ginjal pasien DMT2?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui gambaran karakteristik sosiodemografi pasien DMT2 dengan terapi Dapagliflozin
2. Mengetahui gambaran profil fungsi ginjal pasien DMT2 yang mendapatkan terapi Dapagliflozin
3. Mengetahui perbedaan antara karakteristik sosiodemografi dan profil fungsi ginjal pasien DMT2 yang menggunakan terapi Dapagliflozin
4. Mengetahui perbedaan antara pola terapi kombinasi dengan dan tanpa Dapagliflozin terhadap fungsi ginjal pasien DMT2

1.4 Hipotesis Penelitian

H₀₁: Tidak terdapat perbedaan signifikan antara karakteristik sosiodemografi terhadap profil fungsi ginjal pasien DMT2 yang menggunakan Dapagliflozin.

H₁₁: Terdapat perbedaan signifikan antara karakteristik sosiodemografi terhadap fungsi ginjal pasien DMT2 yang menggunakan Dapagliflozin.

H₀₂: Tidak terdapat perbedaan signifikan antara pola terapi Dapagliflozin terhadap profil fungsi ginjal pasien DMT2.

H₁₂: Terdapat perbedaan signifikan antara pola terapi Dapagliflozin terhadap profil fungsi ginjal pasien DMT2.

