



Efek Penggunaan Obat Antidiabetes terhadap Luaran Terapi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Komplikasi Retinopati Diabetik di RSUP Sanglah Denpasar

Sukarmini, N. N. F.¹, Samba, N. M. R. A. M.¹, Lestari, N. K. S.¹, Sarasmita, M. A.¹, Larasanty, L. P. F.¹

¹Program Studi Farmasi Fakultas Maematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Badung, 80361

E-mail: nyomanfabby@gmail.com

ABSTRAK

Retinopati diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular DM karena adanya kerusakan pembuluh darah retina yang dapat menyebabkan kebutaan permanen. Kontrol glukosa darah yang baik terbukti mengurangi onset dan risiko perkembangan RD. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan obat antidiabetes pada pasien DM tipe 2 komplikasi RD dan luaran terapi dilihat dari perubahan kadar glukosa darah dan derajat RD pasien. Desain penelitian ini adalah observasional dengan pendekatan retrospektif. Data penelitian diperoleh dari rekam medis pasien DM tipe 2 komplikasi RD periode Januari 2018-Desember 2018 di RSUP Sanglah. Data derajat RD dianalisis secara deskriptif sedangkan perubahan kadar glukosa darah dianalisis secara statistik (*paired t-test* dan *wilcoxon*). Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 29 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan penggunaan obat terdiri dari insulin sebanyak 14 pasien (48,3%), OAD (*oral antidiabetes drugs*) sebanyak 9 pasien (31,0%) dan kombinasi OAD + insulin 6 pasien (20,7%). Rata-rata KGDP pasien menurun signifikan ($p < 0,05$) pada penggunaan OAD, insulin, dan kombinasi OAD + insulin masing-masing sebesar $52,22 \pm 20,34$; $58,86 \pm 19,29$ dan $92,83 \pm 26,99$ mg/dL. Rata-rata KGD2PP pasien menurun signifikan ($p < 0,05$) pada penggunaan OAD dan insulin masing-masing sebesar $69,00 \pm 23,22$ dan $79,35 \pm 31,58$ mg/dL, namun pada penggunaan kombinasi OAD + insulin penurunan yang terjadi tidak signifikan ($p > 0,05$) sebesar $67,33 \pm 49,55$ mg/dL. Rata-rata HbA1c pasien menurun signifikan ($p < 0,05$) pada penggunaan OAD, insulin dan kombinasi OAD + insulin masing-masing sebesar $1,77 \pm 0,39$; $1,58 \pm 0,52$ dan $1,60 \pm 0,55$ %. Peningkatan derajat RD terjadi pada 5 dari 29 (17,24%) pasien.

Kata kunci: Diabetes mellitus tipe 2, Retinopati diabetik, Glukosa darah, OAD, Insulin.

ABSTRACT

Diabetic retinopathy (DR) is a microvascular complication of DM caused by damage to blood vessels in the retina and can cause permanent blindness. Good blood glucose control has been shown to reduce DR onset and risk of development. The purpose of this study was to determine the use of antidiabetic drugs in patients with DM type 2 complication DR and outcomes therapy seen from changes in blood glucose levels and degrees of DR. The design of this study was observational with retrospective data collection obtained from the medical record of patients type 2 DM complication DR from January 2018 to December 2018 in Sanglah General Hospital. Characteristic of patient and DR degrees were analyzed descriptively while changes in blood glucose levels for 6 months were analyzed with statistic (*paired t-test* and *Wilcoxon*). In this study, 29 patients were included consisted of 14 patients (48.3%) used insulin, 9 patients used OAD (31.0%) and 6 patients used combination OAD + insulin (20.7%). The mean KGDP of patients decreased significantly ($p < 0.05$) in the OAD, insulin and combination OAD + insulin groups respectively 52.22 ± 20.34 ; 58.85 ± 19.29 and 92.83 ± 26.99 mg/dL. The mean KGD2PP of patients decreased significantly ($p < 0.05$) in the OAD and insulin groups respectively 69.00 ± 23.22 and 79.35 ± 31.58 mg/dL, but in the combination OAD + insulin group, reduction that occurred was not significant ($p > 0.05$) which was 67.33 ± 49.55 mg/dL. The mean HbA1c decreased significantly ($p < 0.05$) in the OAD, insulin and combinations OAD + insulin group respectively by 1.77 ± 0.39 , 1.58 ± 0.52 and 1.60 ± 0.55 %. Increased degree of RD occurs in 5 of 29 (17.24%).

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Blood glucose, OAD, Insulin.



1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau keduanya (PERKENI, 2015). Menurut *World Health Organization* (2016), secara global pada tahun 2014 DM menyebabkan kematian secara langsung sekitar 1,5 juta jiwa dan jumlah penderita DM pada tahun 2014 sebesar 422 juta jiwa. Penderita diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2000 mencapai 8,4 juta jiwa dan diprediksi jumlahnya akan meningkat menjadi sekitar 21,3 juta jiwa di tahun 2030 (PERKENI, 2015). Kejadian DM tipe 2 di Indonesia memiliki prevalensi yang lebih tinggi di bandingkan DM tipe 1 (Soegondo, 2008).

Retinopati diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular DM karena adanya kerusakan pembuluh darah retina yang dapat menyebabkan kebutaan permanen (Kementrian Kesehatan RI, 2014). Pasien DM yang menderita RD secara global mencapai 93 juta orang dan sebanyak 28 juta orang memiliki risiko mengalami kebutaan karena RD (Yau *et al.*, 2012). Menurut *Diabcare Asia* tahun 2008, dari 1785 pasien DM tipe 2 di pusat pelayanan primer dan sekunder di Indonesia, sebesar 42% menderita RD (Nasution, 2011). Peningkatan kejadian DM diperkirakan akan dibarengi dengan peningkatan kejadian RD (Lee *et al.*, 2015)

Retinopati diabetik sebagai salah satu komplikasi dari DM harus diwaspadai karena dapat menimbulkan kebutaan yang menurunkan kualitas hidup dan produktivitas pasien. Komplikasi RD pada pasien DM tipe 2 menimbulkan dampak lebih lanjut berupa peningkatan biaya kesehatan pada pasien dan menimbulkan beban sosial di masyarakat (Sitompul, 2011). Kondisi hiperglikemi kronik dapat menyebabkan perubahan histopatologi pada pembuluh darah retina yang dapat menyebabkan RD berkembang ke derajat yang lebih parah (Lee *et al.*, 2015).

Progresivitas RD sebagai penyulit DM dapat dilihat melalui derajat keparahan RD yang dapat meningkat dari derajat NPDR (*Non-Proliferative Diabetic Retinopathy*) ke derajat yang lebih parah yaitu PDR (*Proliferative Diabetic Retinopathy*) (AAO, 2014).

Kontrol glukosa darah yang baik telah terbukti mengurangi onset dan risiko perkembangan RD sebesar 31% (Tschope *et al.*, 2013). Pada studi meta analisis, kontrol glikemik intensif mengurangi risiko kebutuhan tindakan medis untuk penanganan RD seperti fotokoagulasi laser atau vitrektomi (Zhang *et al.*, 2015). Intervensi farmakologis yang dapat diberikan untuk mencapai tujuan tersebut yaitu dengan penggunaan obat antidiabetes meliputi obat antidiabetes oral, insulin, atau kombinasi keduanya (PERKENI, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas, mengingat pentingnya penggunaan obat antidiabetes dalam pencapaian luaran terapi DM khususnya dengan komplikasi RD, maka peneliti tertarik untuk meneliti efek penggunaan obat antidiabetes pada pasien DM tipe 2 untuk melihat luaran terapi dari penggunaan obat antidiabetes yaitu dengan melihat perubahan kadar glukosa darah dan derajat keparahan RD pada pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi antidiabetes di RSUP Sanglah Denpasar.

2. BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien DM Tipe 2 komplikasi RD. Alat yang digunakan dalam melakukan penelitian ini yaitu lembar pengumpulan data. Lembar pengumpulan data digunakan sebagai tempat menyalin data pada rekam medis pasien (karakteristik pasien, diagnosis, jenis terapi, derajat RD dan data hasil laboratorium pasien meliputi KGDP, KGD2PP, HbA1c) dan *software* IBM *Statistic* SPSS 24 untuk mengevaluasi data secara statistik.



Metode

Desain penelitian ini adalah observasional dengan pendekatan retrospektif. Data penelitian diperoleh dari rekam medis pasien DM tipe 2 komplikasi RD periode Januari 2018 - Desember 2018 di RSUP Sanglah. Pemilihan sampel dilakukan peneliti dengan menelusuri data rekam medis pasien yang memenuhi yang telah ditetapkan peneliti. Kriteria inklusi meliputi pasien DM tipe 2 dengan komplikasi RD yang tercatat pada lembar rekam medis, pasien dengan usia diatas 20 tahun, pasien menerima terapi obat antidiabetes baik terapi antidiabetik oral atau insulin maupun kombinasi keduanya. Kriteria eksklusi meliputi pasien DM dengan kehamilan, pasien yang mendapat terapi anti-VEGF dan mendapat tindakan medis untuk penanganan mata seperti fotokoagulasi laser, pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap (data KGDP, KGD2PP, HbA1c dan derajat RD yang tidak lengkap).

Data pasien yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan, dicatat di lembar pengumpul data. Data yang dicatat meliputi data demografi pasien (umur, jenis kelamin), diagnosa utama (DM tipe 2 dengan RD),

lama menderita DM, lama menderita RD, obat antidiabetes yang sedang digunakan (jenis/golongan obat, dosis dan frekuensi), derajat keparahan RD, data kadar glukosa darah pasien meliputi kadar glukosa darah puasa (KGDP), Kadar glukosa darah 2 jam post-prandial (KGD2PP), dan HbA1c.

Tahap selanjutnya yang dilakukan setelah data terkumpul yaitu analisis data. Data karakteristik dan derajat RD dianalisis secara deskriptif sedangkan data perubahan kadar glukosa darah dianalisis secara statistik dengan SPSS 24 menggunakan uji statistik *paired t-test* untuk data yang terdistribusi normal dan uji *wilcoxon* untuk data yang tidak terdistribusi normal.

3. HASIL

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh sebanyak 29 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jenis obat antidiabetes yang digunakan di RSUP Sanglah Denpasar pada pasien DM tipe 2 komplikasi RD didominasi oleh insulin yaitu sebanyak 14 pasien (48,3%), selanjutnya OAD sebanyak 9 pasien (31,0%) dan kombinasi OAD + insulin sebanyak 6 pasien (20,7%).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

	Jumlah (n=29)	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	18	62,1%
Perempuan	11	37,9%
Usia		
36-45 tahun	3	10,3%
46-55 tahun	9	31,0%
56-65 tahun	11	37,9%
>65 tahun	6	20,7%
Lama DM		
<5 tahun	2	6,9%
5-10 tahun	21	72,4%
>10 tahun	6	20,7%

Tabel 2. Perubahan Rata-rata KGDP Pasien DM tipe 2 Komplikasi RD

DOI: <https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p08>

pISSN: 2301-7716; eISSN: 2622-4607

Jurnal Farmasi Udayana, Vol 8, No 1, Tahun 2019, 50-58

Jenis Obat	Rata-rata KGDP <i>Pre</i> (mg/dL)	Rata-rata KGDP <i>Post</i> (mg/dL)	Selisih (mg/dL)	P
OAD	189,44±49,46	137,22±49,31	52,22±20,34	0,033
Insulin	184,92±61,85	126,07±38,82	58,86±19,29	0,009
OAD + Insulin	224,83±59,88	132,00±23,62	92,83±26,99	0,018

Tabel 3. Perubahan Rata-rata KGD2PP Pasien DM tipe 2 Komplikasi RD

Jenis Obat	Rata-rata KGDP <i>Pre</i> (mg/dL)	Rata-rata KGDP <i>Post</i> (mg/dL)	Selisih (mg/dL)	P
OAD	189,44±49,46	137,22±49,31	52,22±20,34	0,033
Insulin	184,92±61,85	126,07±38,82	58,86±19,29	0,009
OAD + Insulin	224,83±59,88	132,00±23,62	92,83±26,99	0,018

Tabel 4. Perubahan Rata-rata HbA1c Pasien DM tipe 2 Komplikasi RD

Jenis Obat	Rata-rata KGDP <i>Pre</i> (mg/dL)	Rata-rata KGDP <i>Post</i> (mg/dL)	Selisih (mg/dL)	P
OAD	189,44±49,46	137,22±49,31	52,22±20,34	0,033
Insulin	184,92±61,85	126,07±38,82	58,86±19,29	0,009
OAD + Insulin	224,83±59,88	132,00±23,62	92,83±26,99	0,018

Tabel 5. Perubahan Derajat RD pada Pasien DM tipe 2 Komplikasi RD

Derajat RD	Jenis Obat			Jumlah Total	Persentase
	OAD	Insulin	OAD+Insulin		
Terjadi peningkatan derajat RD	1	4	0	5	17,24%
Tidak terjadi peningkatan derajat RD	8	10	6	24	82,76%



4. PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Data pada tabel 1 jenis kelamin laki-laki lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan perempuan yaitu sebanyak 18 pasien (62,1%). Penelitian yang dilakukan oleh Hussain dkk. (2015) menunjukkan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor resiko RD sehingga distribusi jenis kelamin didominasi oleh laki-laki. Penelitian oleh Raman (2014) menunjukkan jenis kelamin laki-laki merupakan faktor resiko RD karena lebih banyak dipengaruhi oleh gaya hidup seperti kebiasaan merokok, minum alkohol, dan minum soda yang seringkali meningkatkan progresivitas RD.

Berdasarkan karakteristik usia diketahui bahwa proporsi paling tinggi berada pada kelompok usia 56-65 tahun sebanyak 11 pasien (37,3%), selanjutnya pada kelompok usia 46-55 tahun sebanyak 9 pasien (31,0%), pada usia >65 tahun sebanyak 6 pasien (20,7%) dan kelompok usia dengan proposi paling rendah yaitu 36-45 tahun sebanyak 3 pasien (10,3%). Penelitian yang dilakukan oleh Virgayanti (2012) di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan menunjukkan penderita RD pada pasien DM terbanyak berada pada kelompok usia 51-70 tahun yakni sebesar 65,91% (Virgayanti, 2012). Faktor risiko penting terjadinya RD adalah usia. Beberapa penelitian melaporkan prevalensi RD mengalami peningkatan dengan bertambahnya usia (Hussain dkk, 2013; Sulaiman dkk, 2010). Bertambahnya usia dapat menurunkan fungsi tubuh yang disebabkan oleh proses apoptosis sel yang dimulai dari usia lebih dari 45 tahun. Keadaan hiperglikemi kronis, reaksi inflamasi, dan stress oksidatif dapat mempercepat terjadinya apoptosis sel di retina sehingga mengakibatkan terjadinya keadaan retinopati. Hal tersebut menjelaskan kejadian RD pada pasien DM ditemukan meningkat seiring bertambahnya usia (Kowluru dan Menon, 2012).

Berdasarkan lama menderita DM dapat dilihat bahwa lama menderita DM pada pasien DM tipe 2 komplikasi RD terbanyak berada pada rentang 5-10 tahun (72,4%). Lama menderita DM dikaitkan dengan paparan hiperglikemi dalam waktu lama dapat menyebabkan perubahan biokimiawi dan fisiologi berupa perubahan seluler pada membran basalis retina sehingga terjadi kerusakan pada pembuluh darah kapiler retina berupa hilangnya sel perisit, proliferasi sel endotel dan penebalan membran basal yang mengakibatkan oklusi kapiler dan nonperfusi pada retina. Oklusi kapiler akan menyebabkan pendarahan dan timbulnya pembuluh darah baru yang rapuh sehingga bisa menyebabkan pendarahan berulang yang menurunkan tajam pengelihatian (Suryathi dkk., 2015).

Perubahan Rata-rata KGDP

Hasil penelitian pada tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat penurunan rata-rata KGDP yang signifikan ($p < 0,05$) selama enam bulan terapi pada ketiga kelompok terapi, baik kelompok OAD, insulin maupun kombinasi OAD + insulin. Rata-rata KGDP pada pasien yang mendapat terapi OAD, insulin dan kombinasi OAD + Insulin mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan selisih berturut-turut sebesar $52,22 \pm 20,34$ mg/dL (dari $189,44 \pm 49,46$ menjadi $137,22 \pm 49,31$ mg/dL), $58,86 \pm 19,29$ mg/dL (dari $184,92 \pm 61,85$ menjadi $126,07 \pm 38,82$ mg/dL), $92,83 \pm 26,99$ mg/dL (dari $224,83 \pm 59,88$ menjadi $132,00 \pm 23,62$ mg/dL). Penelitian Pasquel et al. (2015) yang menyatakan bahwa rejimen pengobatan DM, baik OAD maupun insulin mampu menghasilkan kontrol glikemik yang cepat dan berkelanjutan tanpa perbedaan yang signifikan antara pasien yang diobati dengan insulin atau dengan OAD, sehingga kedua rejimen pengobatan ini mampu menurunkan KGDP secara signifikan pada pasien DM tipe 2 komplikasi RD.



Penurunan KGDP pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi OAD + insulin terlihat paling besar diantara terapi lainnya. Hal ini didukung oleh hasil penelitian Ehtay *et al.*, (2017) yang menunjukkan rata-rata KGDP pasien mengalami penurunan yang signifikan dari $213,7 \pm 60,1$ mg/dL menjadi $120,3 \pm 25,7$ mg/dL ($p < 0,0001$). Penggunaan insulin yang dikombinasikan dengan OAD pada pasien DM tipe 2 dikatakan dapat meningkatkan kontrol glikemik pasien tanpa adanya peningkatan kejadian hipoglikemi dan peningkatan berat badan pada pasien. Hal tersebut sejalan dengan temuan dalam penelitian ini yang menunjukkan penurunan KGDP pada penggunaan kombinasi OAD + insulin yang cukup besar yaitu $92,83 \pm 26,99$ mg/dL.

Perubahan Rata-rata KGD2PP

Hasil penelitian pada tabel 3 menunjukkan rata-rata KGD2PP pada pasien yang mendapat terapi OAD dan insulin menurun signifikan ($p < 0,05$) masing-masing sebesar $69,00 \pm 23,22$ mg/dL (dari $234,11 \pm 83,87$ menjadi $165,11 \pm 43,13$ mg/dL) dan $79,35 \pm 31,58$ mg/dL (dari $274,71 \pm 95,67$ menjadi $195,36 \pm 74,27$ mg/dL) sedangkan pada terapi OAD + insulin belum menunjukkan penurunan yang signifikan ($p > 0,05$) yaitu sebesar $67,33 \pm 49,55$ md/dL (dari $271,33 \pm 97,63$ menjadi $204,50 \pm 52,96$ mg/dL).

Penurunan KGD2PP tertinggi terlihat pada penggunaan terapi insulin yaitu sebesar $79,35 \pm 31,58$ mg/dL. Insulin yang digunakan pasien dalam penelitian ini adalah kombinasi insulin *long acting* dengan *rapid acting*. Secara fisiologis, kebutuhan insulin pada pasien DM terdiri atas insulin basal dan insulin prandial. Insulin prandial adalah jumlah insulin yang dibutuhkan untuk mengkonversi bahan nutrient ke dalam bentuk energi cadangan sehingga tidak terjadi hiperglikemi setelah makan. Kebutuhan insulin prandial pada pasien DM tipe 2 dapat dipenuhi dengan penggunaan insulin *short acting* dan *rapid acting*

(Rismayanthi, 2010). Menurut Slattery *et al.*, (2017) penggunaan *rapid acting insulin* 15-20 menit sebelum makan dapat memberikan kontrol glukosa darah *post prandial* yang optimal hingga mampu menurunkan kadar glukosa darah *post prandial* sebesar 30 %.

Perubahan Rata-rata HbA1c

Hasil penelitian pada tabel 4 menunjukkan rata-rata HbA1c mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) pada pasien yang mendapat terapi OAD, insulin dan kombinasi OAD + insulin masing-masing sebesar $1,77 \pm 0,39$ % (dari $9,13 \pm 1,76$ menjadi $7,36 \pm 0,91$ %), $1,58 \pm 0,52$ % (dari $9,00 \pm 2,20$ menjadi $7,41 \pm 0,99$ %) dan $1,60 \pm 0,55$ %. (dari $9,05 \pm 2,37$ menjadi $7,73 \pm 1,16$ %). Pada penggunaan OAD, kadar HbA1c pasien terlihat mengalami penurunan yang cukup besar diantara terapi lainnya yaitu sebesar $1,77 \pm 0,39$ %. Penelitian Joya *et al.*, (2011) menemukan bahwa penggunaan OAD selama 6 bulan terapi pada pasien DM menurunkan kadar HbA1c dari 10,3 % menjadi 6,4%. Menurut Moon *et al.*, (2017) penggunaan obat antidiabetes oral efektif ketika dalam bentuk kombinasi dengan metformin. Penggunaan antidiabetes oral dengan mekanisme aksi yang saling melengkapi misalnya pada kombinasi sulfonilurea + metformin terbukti efektif dalam mencapai kontrol glikemik. Metformin menurunkan kadar glukosa dengan menghambat produksi glukosa hati dan dengan meningkatkan sensitifitas jaringan perifer terhadap insulin sebaliknya sulfonilurea seperti glimepirid dan gliklazid menurunkan glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin (Hassan dan Abd-Allah, 2015).

Perubahan Derajat Retinopati Diabetik

Hasil observasi selama 6 bulan (*pre* dan *post* terapi) pasien DM tipe 2 komplikasi RD selama 6 bulan terapi dapat dilihat pada tabel 5. Hasil penelitian menunjukkan perubahan derajat RD terjadi pada 5 dari 29 (17,24%) pasien. Peningkatan derajat RD yang terjadi



terdiri atas 1 pasien mengalami peningkatan derajat RD dari *Okuli Dextra Sinistra* (ODS) *Moderate* NPDR ke ODS *Severe* NPDR, 1 pasien mengalami peningkatan derajat RD dari *Okuli Dextra* (OD) *Early* PDR ke OD *High Risk* PDR (pada mata kiri pasien), 1 pasien mengalami peningkatan derajat RD dari ODS *Severe* NPDR ke ODS *Early* PDR, 1 pasien mengalami peningkatan derajat RD dari ODS *Severe* NPDR ke ODS *High Risk* PDR dan 1 pasien mengalami peningkatan derajat RD dari OD *Early* PDR ke OD *High Risk* PDR.

Kadar glukosa darah merupakan salah satu faktor eksternal dari RD. Kontrol glukosa darah merupakan salah satu faktor yang meningkatkan perkembangan RD, sedangkan kontrol glukosa darah yang baik dengan kadar HbA1c <7% dapat menurunkan progresifitas komplikasi yang terjadi (Kemenkes RI, 2014; Refa dan Dewi, 2015). Apabila dikaitkan dengan nilai HbA1c pasien dalam penelitian ini, semua pasien yang mengalami peningkatan derajat RD memiliki kadar HbA1c >7 % masing-masing sebesar 8,7; 9,5; 7,4; 8,1; 9,2 %. Hal ini dapat menjadi salah satu faktor yang menyebabkan meningkatnya derajat RD yang dialami pasien tersebut.

Apabila dikaitkan dengan jenis terapi yang diterima pasien yang mengalami kenaikan derajat RD, sebanyak 4 pasien mendapat terapi insulin (kombinasi *long acting insulin* dan *rapid acting insulin*) dan 1 pasien mendapat terapi OAD (kombinasi acarbose dan sulfonilurea). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Meng *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa insulin berinteraksi dengan NADPH subunit 4 (Nox-4) menyebabkan terjadinya produksi berlebih dari *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang kemudian dapat memicu terjadinya stres oksidatif dalam sel endotel retina. *Reactive Oxygen Species* yang diproduksi terlibat dalam aktivasi HIF-1 α yang pada akhirnya mengarah pada ekspresi VEGF. *Vascular*

Endothelial Growth Factor dapat memediasi terjadinya angiogenesis dan neovaskularisasi. Proses angiogenesis merupakan sebuah proses pembentukan pembuluh darah baru yang khas dengan perkembangan RD ke derajat yang lebih parah. Onset dan memburuknya RD diduga dihasilkan dari pensinyalan ROS dan aktivasi HIF-1 α yang berakibat pada ekspresi VEGF.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2018) dikatakan penggunaan OAD khususnya golongan bigunid yaitu metformin memiliki efek yang menguntungkan dalam mencegah perkembangan RD karena aktivitas anti-inflamasi dan antiangiogenik yang dimiliki metformin. Jalur inflamasi dan angiogenesis dianggap mendasari perkembangan RD. Temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini dimana pada penggunaan metformin tidak ditemukan peningkatan derajat RD pada pasien. Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Yi *et al.* (2016) menemukan bahwa penggunaan metformin dapat mengurangi progresivitas RD dengan menekan terjadinya neovaskularisasi retina. Penggunaan metformin menurunkan fosforilasi VEGFR2 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*) sehingga menghambat pensinyalan VEGF.

5. KESIMPULAN

Rata-rata KGDP dan HbA1c pasien mengalami penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) pada penggunaan OAD, insulin dan kombinasi OAD + insulin. Rata-rata KGD2PP pasien mengalami menurun yang signifikan pada penggunaan OAD dan insulin ($p < 0,05$), namun pada penggunaan kombinasi OAD + insulin belum menunjukkan penurunan yang signifikan ($p > 0,05$). Peningkatan derajat RD terjadi pada 5 dari 29 pasien (17,24%).

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini, serta kepada



DOI: <https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p08>

pISSN: 2301-7716; eISSN: 2622-4607

Jurnal Farmasi Udayana, Vol 8, No 1, Tahun 2019, 50-58

dosen pembimbing, pihak RSUP Sanglah Denpasar, serta pihak lainnya yang turut membantu peneliti dalam melaksanakan penelitian ini.

7. DAFTAR PUSTAKA

- American Academy of Ophthalmology* (AAO). 2014, *Preferred Practice Pattern Guidelines: Diabetic Retinopathy*, American Academy of Ophthalmology, San Francisco.
- Echtay, A., Andari, E., Atallah, P., Moufarrege., Nemr, R. 2017. Insulin Detemir in Combination with Oral Antidiabetic Drugs Improves Glycemic Control in Persons with Type 2 Diabetes in Near East Countries: Results from The Lebanese Subgroup, *Ethnicity & Disease*, **27**:45-54.
- Hassan, M dan Abd-Allah, G.M. 2015. Effects of Metformin Plus Gliclazide versus Metformin Plus Glimepiride On Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *Pak. J. Pharm. Sci*, **28**:1723-1730.
- Hussain, S., Rashad, M.Q., Arshad, M.I., Ahmed, A, Ullah, E. 2013, Risk Factors of Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus at A Tertiary Care Hospital Bahawalpur Pakistan, *Pak J Med Sci*, **29**:536-539.
- Joya, G.J., Fernandez, M., Cervera, A., Reyna, S., Ghosh, S., Triplitt, C., *et al.* 2011, Effects of Insulin and Oral Antidiabetic Agents on Glucose Metabolism, Vascular Dysfunction and Skeletal Muscle Inflammation in Type 2 Diabetic Subject. *Diabetes Metab Res Rev*, **27**:373-382.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014, *Situasi dan Analisis Diabetes*, Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI, Jakarta.
- Kowluru, R.A., Menon, B., Gierhart, J. 2010. Metabolic Abnormalities in Diabetic Patients. *Investigative Ophthalmol and Visual Science Journal* **49**:164-171.
- Lee, R., Wong, T.Y., Sabanayagam, C. 2015, Epidemiology of Diabetic Retinopathy, Diabetic Macular Edema and Related Vision Loss, *Eye and Vision*, **2**:1–25.
- Li, Y., Ryu, C., Munie, M., Noorulla, S., Rana, S., Paul., *et al.* 2018. Association of Metformin Treatment with Reduced Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients, *Journal of Diabetes Research* **1**:1-8.
- Meng, D., Mei, A., Liu, A., Kang, X., Shi, X., Qian, R., Chen, R. 2012. NADPH Oxidase 4 Mediates Insulin-Stimulated HIF-1 α and VEGF Expression, and Angiogenesis in Vitro, *PLoS One*, **7**:1-9.
- Moon, M.K., Hur, K.Y., Ko, S., Park, S., Lee, B., Kim, J.H., *et al.* 2017, Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *The Korean Journal of Internal Medicine*, **32**:976-983.
- Nasution, K. 2011, Deteksi Dini Retinopati Diabetik, *Journal of Indonesian Medical Association*, **61**:307-309.
- Pasquel, F.J., Powell, W., Peng, Johnson, T.M., Sadeghi-Yarandi, S., Newton, C., Smiley, D., Toyoshima, M.T., Aram, P., Umpierrez, G.E. 2015. A Randomized Controlled Trial Comparing Treatment



DOI: <https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p08>

pISSN: 2301-7716; eISSN: 2622-4607

Jurnal Farmasi Udayana, Vol 8, No 1, Tahun 2019, 50-58

- with Oral Agents and Basal Insulin In Elderly Patients With Type 2 Diabetes In Long-Term Care Facilitie, *BMJ Open Diabetes Research and Care*, **3**:1-6.
- PERKENI. 2015, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia Tahun 2015*, Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Jakarta.
- Raman, R. 2014, Prevalence and Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Rural India, *BMJ Open Diabetes Research and Care*, **2**:1-9.
- Rismayanthi, C. 2010. Terapi Insulin sebagai Alternatif Pengobatan bagi Penderita Diabetes, *Medikora*, **6**:29-36.
- Sitompul R. 2011, Retinopati diabetik. *Indonesian Medical Association Journal*, **61**: 337–341.
- Slattery, D., Arniel, S.A., Choudhary, P. 2017, Optimal Prandial Timing of Bolus Insulin in Diabetes Management: A Review, *Diabetic Medicine*, **35**:306-316.
- Soegondo, S. 2008, *Hidup Sehat Secara Mandiri dengan Diabetes Melitus, Kencing Manis, Sakit Gula*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Sulaiman, M.S., Suhaiza, N.S., Mukthar, A.N., Ismail, J.S. 2010, Glicemic Control Among Type II Diabetes Patients in Kelatan, *NCD Malaysia*, **3**:15-23.
- Suryathi, N.M.A., Budhiastra, I.P., Jayanegara, I.W.G., Widiana, I.G. 2015. Kejadian Retinopati Diabetik Pada Pasien Diabetes Mellitus, *Medicina*, **46**:86-91
- Tschöpe, D., Hanefeld, M., Meier, J.J., Gitt, A.K., Halle, M., Bramlage, P., Schumm-Draeger, P.M. 2013, The Role Of Co-Morbidity in The Selection of Antidiabetic Pharmacotherapy in Type-2 Diabetes, *Cardiovascular Diabetology*, **12**:1-10.
- Virgayanti, V. 2012, 'Prevalensi Retinopati Diabetik Pada Penderita Diabetes Melitus di RSUP H. Adam Malik Medan', Tesis, M.K.K, Uuniversitas Sumatera Utara, Medan
- World Health Organization (WHO)*. 2016, *Global Report on Diabetes*, World Health Organization, France.
- Yau, J.W.Y., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamourex, E.L., Kowalski, J.W., Bek, T., *et al.* 2012, Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy, *Diabetes Care*. **35**:556–564.
- Yi, Q.Y., Deng, G., Chen, N., Bai, Z., Yuan, Z., Wu, G.H., Wang, Y. Wu, S. 2016. Metformin Inhibits Development of Diabetic Retinopathy Through Inducing Alternative Splicing of VEGF-A, *Am J Transl Res*, **8**:3947-3954.
- Zhang, X., Zhao, J., Zhao, T., Liu, H. 2015, Effects of Intensive Glycemic Control in Ocular Complications in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *Endocrine*, **49**:78-79.