

PROCEEDING BOOK

**BALI ENDOCRINE UPDATE
(BEU XIV)**

***“Improving Management of Endocrine
Disorder in Clinical Practice”***

EDITOR

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD
Prof. Dr. dr. AA. Gd. Budhiarta, Sp.PD-KEMD
Dr. dr. Wira Gotera, Sp.PD-KEMD
Dr. dr. Made Ratna Saraswati, Sp.PD-KEMD
dr. I Made Pande Dwipayana, Sp.PD-KEMD

**Ruang Widyasabha Lt 4 Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana
21-23 April 2017**

KATALOG DALAM TERBITAN

BALI ENDOCRINOLOGI UPDATE (BEU XIV)
***“Improving Management of Endocrine
Disorder in Clinical Practice”***

Denpasar, PT. Percetakan Bali
xii + 248 hlm; 16,5 x 24 cm

ISBN : 978-602-1672-83-9

BALI ENDOCRINOLOGI UPDATE (BEU XIV)
***“Improving Management of Endocrine
Disorder in Clinical Practice”***

EDITOR

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD
Prof. Dr. dr. AA. Gd. Budhiarta, Sp.PD-KEMD
Dr. dr. Wira Gotera, Sp.PD-KEMD
Dr. dr. Made Ratna Saraswati, Sp.PD-KEMD
dr. I Made Pande Dwipayana, Sp.PD-KEMD

Penerbit :

PT. Percetakan Bali, Jl. Gajah Mada I/1 Denpasar 80112,
Telp. (0361) 234723, 235211

KATA PENGANTAR

Om Swastyastu,

Puji syukur kami panjatkan ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa/ Ida Sang Hyang Widhi Wasa, karena berkat rahmat-Nya kami dapat menyelenggarakan kegiatan *Bali Endocrine Update* (BEU) XIV pada tanggal 21-23 April 2017.

Pertemuan ilmiah tahunan BEU XIV kali ini mengambil tema "*Improving Management of Endocrine Disorder in Clinical Practice*". Bertitik tolak dari tema tersebut, kami berharap agar kegiatan ini dapat bermanfaat untuk sejawat dalam mengembangkan pengetahuan dan menambah pengalaman dalam penatalaksanaan pasien, khususnya yang mengalami kelainan atau penyakit di bidang endokrinologi.

Kami mengucapkan terima kasih kepada para penulis yang telah meluangkan waktu untuk menyusun naskah di tengah padatnya kesibukan masing-masing, serta semua pihak yang telah membantu penyusunan buku *proceeding* ini. Semoga ilmu yang dibagikan melalui buku ini dapat bermanfaat bagi sejawat.

Om Cantih, Cantih, Cantih, Om

Denpasar, April 2017

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, Sp.PD-KEMD

Ketua Panitia

KATA PENGANTAR

Om Swastyastu,

Puji syukur kami panjatkan ke hadapan Tuhan Yang Maha Esa/ Ida Sang Hyang Widhi Wasa, karena berkat rahmat-Nya kami dapat menyelenggarakan kegiatan *Bali Endocrine Update (BEU) XIV* pada tanggal 21-23 April 2017.

Pertemuan ilmiah tahunan BEU XIV kali ini mengambil tema “*Improving Management of Endocrine Disorder in Clinical Practice*”. Bertitik tolak dari tema tersebut, kami berharap agar kegiatan ini dapat bermanfaat untuk sejawat dalam mengembangkan pengetahuan dan menambah pengalaman dalam penatalaksanaan pasien, khususnya yang mengalami kelainan atau penyakit di bidang endokrinologi.

Kami mengucapkan terima kasih kepada para penulis yang telah meluangkan waktu untuk menyusun naskah di tengah padatnya kesibukan masing-masing, serta semua pihak yang telah membantu penyusunan buku *proceeding* ini. Semoga ilmu yang dibagikan melalui buku ini dapat bermanfaat bagi sejawat.

Om Cantih, Cantih, Cantih, Om

Denpasar, April 2017

Prof. Dr. dr. Ketut Suastika, Sp.PD-KEMD

Ketua Panitia

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
SUSUNAN PANITIA	xi

MATERI

PENYAKIT GINJAL DIABETIK DAN KOMPLIKASINYA	1
Ketut Suastika	
SGLT2-I Inhibition: Addressing the core defects of T2DM	13
Ketut Suastika	
ENDOCRINE DISRUPTERS	27
Achmad Rudijanto	
APAKAH SEMUA OBAT ANTI-TIROID SAMA ?	32
Risa Anwar	
GUT MICROBIOTA AND METABOLIC DISORDERS	36
Komang Januartha Putra Pinatih	
BENEFITS OF ONCE DAILY USE OF DETEMIR IN TYPE 2 DIABETES MELITUS MANAGEMENT	41
Anak Agung Gede Budhitresna	
INSULIN INTENSIFICATION: WHEN SIMPLE INJECTION DOES NOT CONTROL BLOOD GLUCOSE	51
Wira Gotera	
THE APPLICATION OF TECOS CARDIOVASCULAR SAFETY STUDY IN CINICAL PRACTICE	56
Wira Gotera	

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

OBESITAS PADA ANAK dan REMAJA	61
I Made Arimbawa	
SHORT STATURE	76
Wayan Bikin Suryawan	
BAKTERI SALURAN CERNA (<i>GUT MICROBIOTA</i>): KERAGAMAN, DAMPAK DAN POTENSI MODIFIKASI	84
I Nengah Sujaya	
Medical Management of Thyroid Nodule	96
A.A.Gd.Budhiarta	
CALCIUM METABOLISM AND DISORDERS	106
A.A.Gd.Budhiarta	
COMBINATION OF INSULIN AND VILDAGLIPTIN TO REDUCE RISK OF HYPOGLYCEMIC EVENT	116
Wira Gotera	
INISIASI DAN INTENSIFIKASI STRATEGI DALAM MANAJEMEN DIABETES TIPE 2 DENGAN INSULIN PREMIX	121
Sony Wibisono	
PENANGANAN DIABETES TIPE 2 DENGAN OBAT ANTIDIABETES ORAL MENURUT PANDUAN PERKENI	128
Made Ratna Saraswati	
PERUBAHAN PARADIGMA DALAM PENGOBATAN DIABETES TIPE 2 – TIDAK HANYA MENGENDALIKAN GLUKOSA DARAH	133
Made Ratna Saraswati	
MANFAAT KOREKSI DINI ANEMIA PADA NEFROPATI DIABETES	141
Made Ratna Saraswati	
PENDEKATAN KLINIS DAN DIAGNOSIS SINDROM CUSHING	147
I Made Pande Dwipayana	

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN HIPERTIROIDISME	157
I Made Pande Dwipayana	

PERANAN <i>GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1</i> PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2: FOKUS PADA LIRAGLUTIDE	170
I Made Pande Dwipayana	

WORKSHOP

RISIKO HIPOGLIKEMIA PADA PENGELOLAAN DIABETES	186
Ketut Suastika	

PERANAN PENGHAMBAT ENZIM DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4	197
Made Ratna Saraswati	

<i>DIABETIC FOOT: PATHOPHYSIOLOGY</i>	205
Wira Gotera	

PEMERIKSAAN DAN PENATALAKSANAAN KAKI DIABETES	211
I Made Siswadi Semadi	

ABSTRAK LOMBA POSTER

STRATIFIKASI RISIKO KAKI DIABETES PADA LAYANAN KESEHATAN DENGAN SUMBER DAYA TERBATAS	220
Ivan Banjuradja, Asep Purnama	

EFEKTIVITAS INSULIN DAN ANTIHIPERTENSI DALAM MEMPERBAIKI GLUKOSA DARAH, HbA1c DAN DERAJAT PROTEIN URIN PADA PASIEEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP SANGLAH DENPASAR	221
Sarasmita, M.A., Jaya, A.H., Karsana, A.A.R.	

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

CORRELATION BETWEEN THE PERCENTAGE OF BODY FAT BY BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS WITH OTHER ANTHROPOMETRIC COMPONENTS AND LIPID PROFILE ON TYPE II DIBETES MELLITUS PATIENT IN DIABETIC CENTER SANGLAH HOSPITAL	222
Wisnu Mataram, Made Ratna Saraswati	
EFEKTIVITAS SIMVASTATIN DAN ORAL ANTIDIABETES TERHADAP PERBAIKAN PROFIL LIPID DAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELLITUS DENGAN PENYAKIT JANTUNG KORONER	224
Sarasmita, M.A, Megantara, A.P, Karsana, A.A.R.	
TINGKAT PENGETAHUAN DIET PADA PENDERITA DIABETES MELITUS DENGAN KOMPLIKASI <i>CHRONIC KIDNEY DISEASE</i> RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2016	226
Eti Kurniaty, Made Ratna Saraswati	
GAMBARAN TINGKAT PENGETAHUAN FAKTOR RISIKO DIABETES MELITUS PADA POLISI DI POLDA BALI TAHUN 2016	227
Made Ayu Devi Pita Loka, Made Ratna Saraswati	
HUBUNGAN KONTROL GLIKEMIK DENGAN PENYAKIT ARTERI PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II	228
Kevin Ezekia, I Made Pande Dwipayana	
HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP TERAPI OBAT ANTI DIABETES ORAL DAN KOMBINASI OBAT ANTI DIABETES ORAL-INSULIN PADA PENDERITA DM TIPE 2 DI POLIKLINIK DIABETES RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2016	229
Ni Made Alit Arini, I Made Pande Dwipayana	
HUBUNGAN KADAR HBA1C TERHADAP DERAJAT KAKI DIABETIK PADA PASIEN KAKI DIABETIK DI RSUP SANGLAH TAHUN 2015-2016	231
Putu Ayu Suastidewi, I Made Pande Dwipayana	

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

PREVALENSI DAN HUBUNGAN ANTARA KONTROL GLIKEMIK DENGAN DIABETIK NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II DI RSUP SANGLAH	232
Aditya Rachman, I Made Pande Dwipayana	
SEORANG PENDERITA HIPOPITUITARISME AKIBAT KRANIOFARINGIOMA	234
IB Aditya Nugraha, Md. Arie Dwi Winarka, AAG Budhiarta	
SINERGITAS PROGRAM PENGELOLAAN DIABETES DENGAN JAMINAN KESEHATAN NASIONAL DALAM PENINGKATAN KUALITAS HIDUP DIABETESI	236
Dr Ida Bagus Gede Suryantara	
Edukasi Medis dan Konsultasi Gizi Diabetes di Klinik Sahabat	238
dr. Putu Arya Nugraha, Sp.PD	
ROYAL DIABETES CLINIC	239
Dr Desak Putu Rendang Indriyani	
CORRELATION BETWEEN HBA1C LEVEL AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT SANGLAH HOSPITAL DENPASAR	242
Tonny, Ketut Suastika, AAG Budhiarta, Wira Gotera, Made Ratna Saraswati, Pande Dwipayana, Siswadi Semadi	
Association of Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR) with Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	244
Dwijo Anargha Sindhughosa, Ni Putu Tesi Maratni, I Gusti Ayu Mardewi, Made Ratna Saraswati	

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

SEORANG PENDERITA CHARCOT'S JOINT ELBOW DENGAN DIABETES MELLITUS TIPE II	246
Amarisa Malik, Wira Gotera	
SEORANG PENDERITA DIABETES INSIPIDUS GESTASIONAL	247
IGA Ira Mahariani B, Made Ratna Saraswati	

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

SUSUNAN PANITIA BEU XIV, DENPASAR 21-23 APRIL 2017

Pelindung : Rektor Universitas Udayana
Penasehat : Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Kepala Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Unud/RSUP Sanglah

Panitia Pelaksana

Ketua Panitia : Prof.Dr.dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD
Sekretaris : Dr. I Made Pande Dwipayana, SpPD-KEMD
Dr. I Made Siswadi Semadi, Sp.PD
Bendahara : Dr. dr. Made Ratna Saraswati, SpPD-KEMD
Dr. Dian Pritasari Jeger
Sekretariat : **Dr. Ni Made Sri Wijayanti***
Dr. Ni Made Arie Mahayuni
Dr. Nadia Pramita Dewi
Swastika Adhi
Seksi Dana : Prof. DR.dr. AAG Budhiartha, SpPD-KEMD
Dr. dr. Wira Gotera, Sp.PD-KEMD
Dr. I Made Pande Dwipayana, SpPD-KEMD
Dr. I Made Bayu Indratama
Seksi Ilmiah :
Prof. DR.dr. AAG Budhiarta, SpPD-KEMD
Dr.dr. Wira Gotera, SpPD-KEMD
Dr. dr. Made Ratna Saraswati, SpPD-KEMD
Dr. dr. AA Gede Budhi Tresna SpPD-KEMD
Dr. Narakusuma Wirawan*
Dr. IGN Arika Fermiawan
Dr. Kadek Wisnu Mataram
Dr. I Putu Sista Widyautama
Dr. I Gede Agus Aprianta
Seksi Acara :
Dr. Dewi Catur Wulandari Sp.PD
Dr. IB. Aditya Nugraha**
Dr. I Ketut Adi Suryana*
Dr. Tjokorda Prima Dewi Pelayun
Dr. Gusti Ayu Sri Bidani
Dr. Ni Made Anggreni Yudhawati

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Seksi Publikasi : **Dr. Januar Raya Gara Ama***
Dr. Made Nopriantha
- Seksi Dokumentasi : **Dr. Adrian Tri Sutjahtjo***
Dr. I Gede Eka Handrean
- Seksi Pameran&Perlengkapan : **Dr. Dewa Gede Teguh Krisna Murti ***
Dr. Pande Made Juniarta
Dr. Kurniawan Adi Prabowo
Dr. Dewa Made Widya Sidartha
Dr. I Gusti Agung Gede Ngurah
- Seksi Registrasi dan Akomodasi : **Dr. Putu Dewi Indriyani***
Dr. Nadia Pramita Dewi
- Seksi Konsumsi : **Dr. IGAA Nirmala Dewi***
Dr. Ni Luh Putu Herawati
- Seksi Transportasi & Akomodasi : **Dr. IGN Indra Adi Kusuma***
Dr. Oka Yudaswara Pande
Dr. Godfried EY Saragih
Dr. Made Suarno
- Seksi Kerohanian : **Dr. IA Nanda Dwijayanti***
Dr Yuliani W.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

SUSUNAN PANITIA BEU XIV, DENPASAR 21-23 APRIL 2017

Pelindung : Rektor Universitas Udayana
Penasehat : Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Kepala Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Unud/RSUP Sanglah

Panitia Pelaksana

Ketua Panitia : Prof.Dr.dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD
Sekretaris : Dr. I Made Pande Dwipayana, SpPD-KEMD
Dr. I Made Siswadi Semadi, Sp.PD
Bendahara : Dr. dr. Made Ratna Saraswati, SpPD-KEMD
Dr. Dian Pritasari Jeger
Sekretariat : **Dr. Ni Made Sri Wijayanti***
Dr. Ni Made Arie Mahayuni
Dr. Nadia Pramita Dewi
Swastika Adhi
Seksi Dana : Prof. DR.dr. AAG Budhiartha, SpPD-KEMD
Dr. dr. Wira Gotera, Sp.PD-KEMD
Dr. I Made Pande Dwipayana, SpPD-KEMD
Dr. I Made Bayu Indratama
Seksi Ilmiah :
Prof. DR.dr. AAG Budhiarta, SpPD-KEMD
Dr.dr. Wira Gotera, SpPD-KEMD
Dr. dr. Made Ratna Saraswati, SpPD-KEMD
Dr. dr. AA Gede Budhi Tresna SpPD-KEMD
Dr. Narakusuma Wirawan*
Dr. IGN Arika Fermiawan
Dr. Kadek Wisnu Mataram
Dr. I Putu Sista Widyautama
Dr. I Gede Agus Aprianta
Seksi Acara :
Dr. Dewi Catur Wulandari Sp.PD
Dr. IB. Aditya Nugraha**
Dr. I Ketut Adi Suryana*
Dr. Tjokorda Prima Dewi Pelayun
Dr. Gusti Ayu Sri Bidani
Dr. Ni Made Anggreni Yudhawati

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Seksi Publikasi : **Dr. Januar Raya Gara Ama***
Dr. Made Nopriantha
- Seksi Dokumentasi : **Dr. Adrian Tri Sutjahtjo***
Dr. I Gede Eka Handrean
- Seksi Pameran&Perlengkapan : **Dr. Dewa Gede Teguh Krisna Murti ***
Dr. Pande Made Juniarta
Dr. Kurniawan Adi Prabowo
Dr. Dewa Made Widya Sidartha
Dr. I Gusti Agung Gede Ngurah
- Seksi Registrasi dan Akomodasi : **Dr. Putu Dewi Indriyani***
Dr. Nadia Pramita Dewi
- Seksi Konsumsi : **Dr. IGAA Nirmala Dewi***
Dr. Ni Luh Putu Herawati
- Seksi Transportasi & Akomodasi : **Dr. IGN Indra Adi Kusuma***
Dr. Oka Yudaswara Pande
Dr. Godfried EY Saragih
Dr. Made Suarno
- Seksi Kerohanian : **Dr. IA Nanda Dwijayanti***
Dr Yuliani W.

PENYAKIT GINJAL DIABETIK DAN KOMPLIKASINYA

Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Pendahuluan

Diabetes telah diketahui sebagai penyakit epidemik yang angka kejadiannya terus meningkat hampir di seluruh dunia. Dalam perjalanannya, diabetes menyebabkan komplikasi baik mikrovaskuler seperti retinopati, neuropati dan nefropati diabetik (ND) atau penyakit ginjal diabetik (PGD) maupun makrovaskuler seperti penyakit jantung koroner, stroke atau penyakit arteri perifer. ND yang kini lebih sering disebut PGD didefinisikan sebagai diabetes yang disertai albuminuria (rasio albumin/kreatinin urine ≥ 30 mg/g), laju filtrasi glomerulus terganggu (< 60 mL/min/1.73m²), atau keduanya dan merupakan prediktor terkuat tunggal kematian penderita dengan diabetes. Kini, PGD bukan saja yang dimaksud adalah ND, tetapi juga penyakit tromboembolik, nefropati iskemik, dan fibrosis interstisial yang terjadi secara langsung akibat diabetes.

Sama seperti diabetes, penyakit ginjal kronik (PGK) secara cepat meningkatkan masalah kesehatan. Antara tahun 1988-1994 dan 1999-2004, PGK meningkat prevalensinya dari 10% menjadi 13% di Amerika Serikat. Berdasarkan the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), prevalensi ND meningkat dari 2.2% menjadi 3.3% antara tahun 1988-1994 dan 2005-2008. Dari tahun 1991 ke 2010, jumlah penyakit ginjal stadium akhir (*end stage renal disease* [ERSD]) lebih dari dua kali lipat dari 209.000 menjadi 580.000, dan ND menyumbang sebesar 38% dari semua kasus. Ini memberikan dampak terhadap biaya perawatan. Usia yang lebih tua, HbA1c yang lebih tinggi, tekanan darah sistolik, dan adanya hipertensi diakitkan dengan PGK pada penderita diabetes mellitus tipe 2 (DMT2).

Kelainan Patologis PGD

Kelainan patologis yang ditemukan pada biopsi penderita secara klinis ND adalah lesi glomerulus, terutama ekspansi mesangial secara difus dan noduler dan penebalan membran basal glomerulus. Ekspansi mesangial difus terjadi sekitar 5 tahun sejak menderita diabetes. Dalam perjalanannya, ekspansi mesangial difus secara progresif berkembang menjadi akumulasi noduler matriks mesangial. Lesi noduler ini juga dikenal dengan nama nodul Kimmelstiel-Wilson, yang dapat dilihat pada sekitar 25% penderita dengan ND lanjut. Penebalan membran basal glomerulus dapat terjadi dalam kurun 2-8 tahun setelah dimulainya (*onset*) diabetes.

Disamping pada glomerulus, pada ND juga terjadi kelainan di luar glomerulus yang terlibat dalam progresivitas penyakitnya. Lesi tubointerstisial termasuk atrofi tubuler, inflamasi interstitial, dan fibrosis interstitial, sering dikaitkan dengan perburukan fungsi ginjal menjadi ERSD. Seperti diketahui, ND merupakan kelainan mikroangiopati, hialinosis terjadi pada arteriol aferen dan eferen. Hialinosis pada arteriol eferen ini merupakan ciri dari ND, yang membedakan dengan nefropati hipertensif. Akibat hialinosis ini akan terjadi penyempitan pembuluh darah dan menyebabkan hiperfiltrasi glomerulus. Adanya kelainan seperti injuri endotel glomerulus, gangguan podosit, dan simpangan (*junction*) glomerulotubuler pada ND akan menyebabkan gangguan fungsi seperti meningkatnya ekskresi albumin. Tampaknya kelainan patologis dari ND juga disumbangkan oleh makroangiopati dan faktor ketuaan, aterosklerosis, hipertensi, dan episode injuri ginjal akut.

Identifikasi dan Pemantauan PGD

Umumnya yang digunakan untuk identifikasi dan pemantauan PGD adalah *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) ($<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), dan kerusakan ginjal, biasanya diperkirakan dengan albuminuria $>30 \text{ mg/g}$ kreatinin. Pemeriksaan eGFR dan kadar kreatinin serum banyak digunakan dalam klinik. Namun demikian, penilaian eGFR berdasarkan persamaan menyebabkan kurang akuratan hasil eGFR. Apalagi pada awal PGD akan

terjadi peningkatan eGFR karena adanya hiperfiltrasi. Sebagai biomarker, albumin cukup baik untuk meramalkan adanya dan luaran PGD dan penyakit kardiovaskuler (PKV). Albuminuria juga mempunyai cukup banyak kelemahan dalam menentukan PGD. Kenyataannya tidak semua penderita dengan PGD dan penurunan eGFR menunjukkan peningkatan albuminuria. Kelemahan lainnya adalah belum ada baku pemeriksaan dan pelaporan (pemeriksaannya bervariasi hampir 40% dan dalam pelaporannya ada yang melaporkan dalam bentuk kadar, rasio terhadap kreatinin, atau ekskresi berdasarkan waktu); variasi individu yang luas (variasi hari-ke-hari sekitar 40%, meningkat karena demam, infeksi saluran kemih, latihan, gagal jantung kongestif, hipertensi, hiperglikemia, diet tinggi protein); kategori nomenklatur tidak mencerminkan kesinambungan perjalanan PGD dan risiko PKV (mikroalbuminuria dan makroalbuminuria).

Klasifikasi PGK

Secara umum, PGK dibagi menjadi 5 stadium berdasarkan eGFR dimana difokuskan untuk klinisi dalam pengelolaan PGK. Oleh karena risiko PKV dan progresivitas PGK menjadi lebih besar pada eGFR yang lebih rendah maka Stadium 3 kini dibagi dua menjadi Stadium 3A dan Stadium 3B (Tabel 1). Anemia pada PGK dan kelainan tulang dan mineral terkait PGK sering terjadi mulai pada Stadium 3. Hipertensi bertambah buruk pada Stadium 3-5 dan keseimbangan asam basa, dislipidemia, dan homeostasis glukosa bertambah buruk kemudian. Hipertensi, proteinuria, dan hiperlipidemia mungkin sudah perlu diterapi pada setiap stadium dengan sasaran level khusus. PGK Stadium 3 dibagi dua yaitu 3A (eGFR=45-59) dan 3B (eGFR=30-44); 5D dan 5T menunjukkan penderita dengan end-stage renal disease yang menjalani terapi hemodialysis kronik (5D) atau transplantasi ginjal (5T).

Tabel 1. Klasifikasi PGK

Stages	eGFR (mL/min/1.73m ²)	Comment
1	≥90	Normal GFR w/ proteinuria
2	60-89	Age-related decline in GFR w/proteinuria
3A 3B	30–59	Low risk of progression to kidney failure
4	15–29	High risk of progression to kidney failure
5D 5T	<15	Kidney failure

PGD dan Anemia

Anemia sering ditemukan pada penderita dengan diabetes dan penyakit ginjal kronik (PGK). Diperkirakan satu dari lima penderita diabetes dan PGK stadium 3 mempunyai anemia, dan beratnya akan meningkat sesuai dengan berlanjutnya stadium PGK dengan proteinuria. Mekanisme anemia pada diabetes dengan PGK terutama karena defisiensi besi dan eritropoietin dan menurunnya respons (*hyporesponsiveness*) terhadap kerja eritropoietin. Defisiensi seperti asam folat dan vitamin B12 agak jarang ditemukan. Pada PGK, bisa terjadi kekurangan besi mutlak dan relatif. Kekurangan besi relatif disebabkan karena adanya peningkatan sitokin inflamasi dan gangguan respons jaringan terhadap eritropoietin, dimana dapat menghambat transport besi dari jaringan penyimpan ke eritroblas. Peningkatan sitokin seperti IL-6, akan memicu produksi dan sekresi hepsidin, suatu protein yang menghambat penyerapan besi di usus dan menghambat transport besi dari sistem retikuloendotelial ke sumsum tulang. Disamping itu juga ditemukan gangguan transport besi dari makrofag ke sirkulasi darah akibat menurunnya eritropoietin.

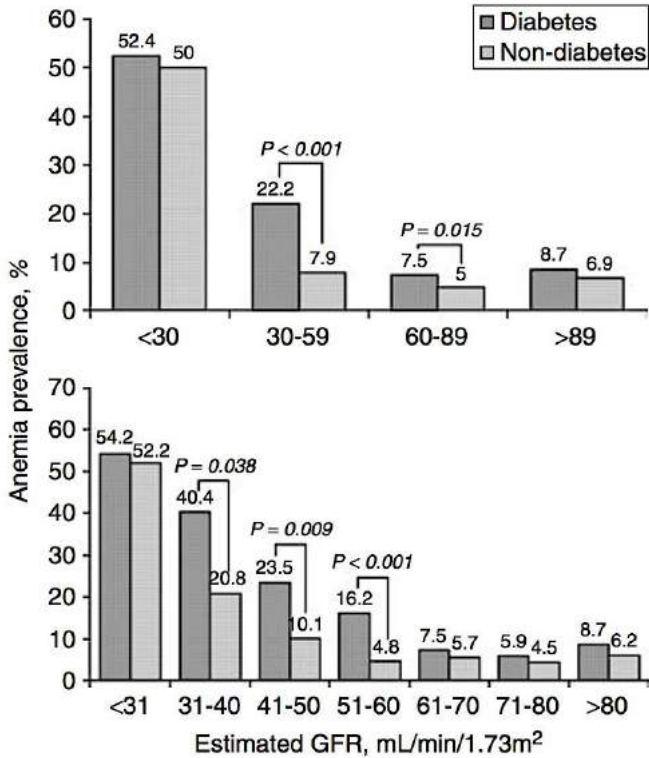
Defisiensi atau menurunnya respon terhadap eritropoietin disebabkan karena menurunnya masa ginjal. *Hyporesponsiveness* secara klinis terlihat dari

adanya kebutuhan akan eritropoietin dosis tinggi untuk meningkatkan kadar Hb dalam keadaan tanpa defisiensi besi. Ini menunjukkan bahwa adanya gangguan kerja antiapoptotik eritropoietin dalam proeritroblas. Kemungkinan penyebab *hyporesponsiveness* eritropoietin ini adalah inflamasi sistemik dan kerusakan mikrovaskuler pada sumsum tulang. Penyebab lain seperti gagal autonomik mungkin berperan dalam produksi dan sekresi eritropoietin oleh gagal ginjal.

Pada keadaan sindrom nefrotik, disamping adanya inflamasi, juga terjadi peningkatan ekskresi besi, transferrin dan eritropoietin melalui urine. Ini yang menyebabkan defisiensi besi dan eritropoietin dan anemia pada diabetes. Penurunan produksi, sekresi, dan *hyporesponsiveness* eritropoietin semua dapat menyebabkan anemia pada sindrom nefrotik.

Konsekuensi anemia pada PGD adalah menurunnya kualitas hidup, perburukan PGD, dan meningkatkan risiko PKV. Anemia merupakan penyebab gangguan fisik dan mental pada PGD seperti malas, mudah lelah, lemah, sesak, gangguan kognisi, dan gejala lainnya. Pada uji klinis, perbaikan anemia dapat memperbaiki fungsi kognitif, fungsi seks, keadaan umum, kapasitas latihan, dan mengurangi transfusi darah. Anemia juga berkontribusi terhadap retinopati, neuropati, ulkus kaki diabetik, hipertensi, perburukan penyakit ginjal, dan kejadian kardiovaskuler. Perburukan penyakit ginjal mungkin karena iskemia akibat penurunan oksigen karena menurunnya Hb dan gagal jantung jika ada. Hipoksia medulla ginjal akan menyebabkan injuri dan fibrosis interstisial ginjal. Anemia juga akan meningkatkan aktivitas saraf simpatetik yang menyebabkan peningkatan tekanan glomerulus dan proteinuria. PKV merupakan penyebab kematian tersering pada diabetes dengan PGK; dan anemia tampaknya menjadi pengali risiko kematian kardiovaskuler. Anemia merupakan faktor risiko bebas terjadinya hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung, dan kematian kardiovaskuler. Prevalensi anemia meningkat sesuai dengan penurunan fungsi ginjal (Gambar 1). Dan berdasarkan studi Al-Salman ditemukan bahwa prevalensi stroke (64.7% vs. 35.3%, $p<0.050$), penyakit jantung (62% vs. 38%, $p<0.05$) dan hipertensi (59.4% vs. 40.6%, $p<0.05$) pada

anemia lebih tinggi dibandingkan dengan bukan anemia.



Gambar 1. Distribusi prevalensi anemia berdasarkan kategori K/DOQI dan peningkatan 10 mL/min/1.73m² eGFR, pada penderita dengan dan tanpa diabetes. El-Achkar TM et al. *Kidney Internat* 2005; 67: 1483-1488.

PGK dan Dislipidemia

Kini diabetes merupakan salah satu penyebab PGK terpenting. Salah satu penyebab banyaknya penderita PGD adalah karena peluang usianya bertambah akibat pengelolaan diabetes yang makin baik. Lipid merupakan salah satu yang berperan di dalam peradangan dan fibrosis yang

mengakibatkan injuri ginjal. Studi klinik telah membuktikan bahwa obat penurun lipid dapat memperbaiki fungsi ginjal pada penderita PGK. PJK merupakan penyebab kematian utama terutama di Negara Barat, khususnya pada mereka dengan PGK. Beberapa faktor risiko pada PGK adalah meningkatnya kolesterol total dan trigliserid dan menurunnya kolesterol HDL (Tabel 1). Patofisiologi dislipidemia pada PGK tidak semuanya diketahui, yang jelas dislipidemia bertambah buruk dengan memburuknya fungsi ginjal. Ciri dislipidemia pada PGK adalah peningkatan trigliserid, menurunnya kolesterol HDL, sedangkan perubahan kolesterol total dan LDL tidak terlalu jelas pada PGK stadium 1-2. Peningkatan trigliserid disebabkan baik oleh peningkatan produksi maupun gangguan ambilan lipoprotein kaya trigliserid karena gangguan pengaturan enzim dan protein. Akibatnya kolesterol non-HDL dan apo B meningkat tajam. Subklas LDL tampak bergeser menjadi partikel LDL kecil padat. Pada penderita penyakit ginjal stadium akhir laju katabolik LDL diperpanjang dengan nyata, yang mengakibatkan peningkatan kolesterol total dan LDL. Lp(a) plasma juga meningkat karena waktu di sirkulasi lebih panjang. Secara umum, sebagian besar penderita dengan PGK stadium 3-5 mempunyai dislipidemia campuran dan profil lipid yang aterogenik tinggi.

PGD dan Hipertensi

Prevalensi hipertensi renal adalah sekitar 5-6%. Adanya dan beratnya hipertensi dipengaruhi oleh usia, berat badan, tipe dan lama penyakit ginjal, dan beratnya penurunan fungsi ginjal. Pada diabetes prevalensi hipertensi ditemukan sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Pada DMT1, hipertensi secara tipikal terjadi pada penderita dengan albuminuria atau nefropati *overt*. Sedangkan pada DMT2, hipertensi umumnya sudah ditemukan mendahului penyakit ginjal.

Banyak faktor yang terlibat dalam terjadinya peningkatan tekanan darah dan hipertensi pada diabetes dan nefropati. Penyebab utamanya adalah penambahan jumlah volume karena peningkatan penyerapan kembali natrium ginjal dan vasokonstriksi perifer karena disregulasi faktor yang mengatur resistensi vaskuler perifer. Aktivasi sistem renin-angiotensi-aldosteron,

upregulasi endotelin 1 (ET1), upregulasi spesies oksigen reaktif, dan downregulasi oksida nitrat (NO) secara bersama-sama menyebabkan hipertensi pada PGD.

Tabel 1. Profil lipid pada penyakit ginjal

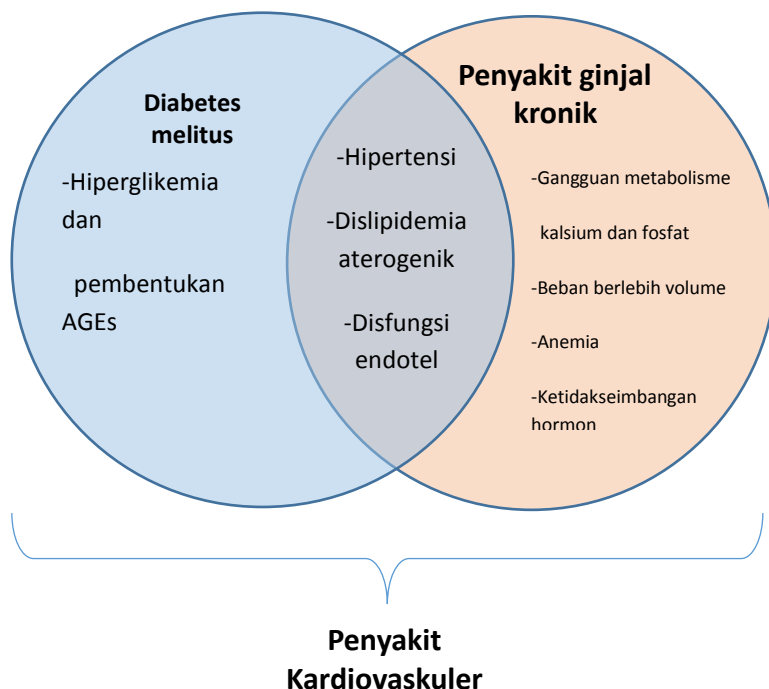
	CKD not on dialysis	Hemodialysis	Peritoneal dialysis	Transplant patients
Total cholesterol	Normal or elevated	Normal or low	Elevated	Elevated
Triglycerides	Elevated	Elevated	Elevated	Elevated
LDL cholesterol	Normal or elevated or low	Normal or low	Elevated	Elevated
HDL cholesterol	Low	Low	Low	Normal

CKD: Chronic kidney disease; HDL: Low high-density; LDL: Low-density lipoprotein. Pandya V et al. World J Nephrol 2015 February 6; 4(1): 83-91.

PGD dan PKV

Belakangan ini makin banyak studi yang menunjukkan bahwa adanya peningkatan risiko PKV pada penderita dengan PGK. Suatu kenyataan bahwa kematian kardiovaskuler merupakan luaran paling sering dari mereka dengan ESRD. Penurunan eGFR dan peningkatan albuminuria merupakan faktor risiko bebas kematian semua penyebab dan kardiovaskuler pada populasi umum. Hubungan antara diabetes, PGK, dan PKV tidak sepenuhnya diketahui. Beberapa faktor risiko tradisional seperti hipertensi, hiperlipidemia dan obesitas, mungkin berperan dalam mekanisme ini. Faktor risiko non-tradisional mungkin juga berperan dalam mekanisme terjadinya PKV seperti homeostasis kalsium-fosfat, pengakuan arteri, anemia, hiperaldosteronisme, inflamasi

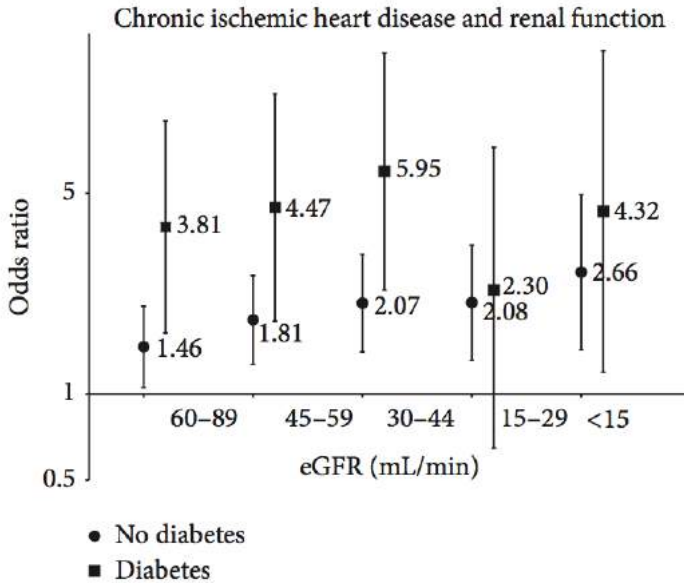
kronik, gangguan metabolisme oksida nitrat dan disfungsi endotel, dan keadaan hiperkoagulasi. Secara umum bagaimana mekanisme PKV pada penderita diabetes dan PGK dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme yang jelas dan usulan PKV pada Diabetes dengan PGK. AGEs, advanced glycation products. RAAS,renin angiotensin-aldosteron system. Paisson RP and Patel UD. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21: 273-280.

Kaitan antara diabetes, penyakit ginjal dan luaran krdiovaskuler ditunjukkan dengan baik oleh Afkarian et.al pada *Jackson Heart Study* pada populasi orang hitam. Pada studi ini ditemukan hasil sebagai berikut. Insiden stroke: tanpa diabetes atau PGK adalah 1.7, diabetes tapi tanpa PGK adalah 5.7, PGK tapi tanpa diabetes adalah 5.9, dan diabetes dan PGK adalah 17.0. Insiden penyakit jantung koroner: tanpa diabetes atau PGK adalah 2.7, diabetes tapi tanpa PGK

adalah 6.1, PGK tapi tanpa diabetes adalah 6.4, dan diabetes dan PGK adalah 15.7. Insiden kematian kardiovaskuler: tanpa diabetes atau PGK adalah 2.0, diabetes tapi tanpa PGK adalah 5.1, PGK tapi tanpa diabetes adalah 13.6, dan diabetes dan PGK adalah 23.5. Semua insiden dinilai per 1000 orang pertahun. Disimpulkan bahwa kombinasi diabetes dan penyakit ginjal dikaitkan dengan risiko kejadian dan kematian kardiovaskuler pada orang hitam. Hal serupa juga ditemukan pada studi yang dilakukan oleh Losito et.al. yaitu *Odds ratio* PKV ditemukan lebih tinggi pada diabetes dibandingkan pada bukan diabetes berdasarkan eGFR (Gambar 3).



Gambar 3. Hubungan antara eGFR dengan PKV penderita dengan dan tanpa diabetes. Losito A et al. Internat J Nephrol 2016; <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7180784>.

Ringkasan

Peningkatan angka kejadian diabetes diikuti dengan meningkatnya komplikasinya termasuk penyakit ginjal kronik. Penyakit ginjal diabetes akan memberikan dampak peningkatan angka morbiditas dan mortalitas, terutama akibat kardiovaskuler. Albuminuria dan penurunan eGFR merupakan indikator seluruh kematian dan kematian akibat kardiovaskuler. Disamping adanya hiperglikemia, pada PGD ditemukan faktor risiko kardiovaskuler baik factor risiko tradisional maupun non-tradisional. Pengelolaan berbagai faktor risiko yang ada dengan baik, disamping hiperglikemianya sendiri, merupakan kunci dalam mencegah atau menunda komplikasi dan kematian pada PGD.

Daftar Pustaka

Afkarian M, Katz R, Bansal N, Correa A, Kestenbaum B, Himmelfarb J, de Boer IH, Young B. Diabetes, Kidney Disease, and Cardiovascular Outcome in Jackson Heart Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:.. doi: 10.2215/CJN.13111215.

Al-Salman M. Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence and Progression . *General med* 2015; 3: 1-4. <http://dx.doi.org/10.4172/2327-5146.1000162>.

El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Internat* 2005; 67: 1483-1488.

Losito A, Pittavini L, Zampi I, Elena Zampi E. Characteristics of the Relationship of Kidney Dysfunction with Cardiovascular Disease in High Risk Patients with Diabetes. *Internat J Nephrol*, Volume 2016, Article ID 7180784, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7180784>.

Mehdi U and Toto RD. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2009; 32: 1320-1326.

Monhart V. Hypertension and Chronic Kidney Diseases. *Cor et Vasa* 2013; 55: E397-E402.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Olyaei A, Greer E, Santos RD, Rueda J. The Efficacy and Safety of the 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplant Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 664-678.

Paisson RP and Patel UD. Cardiovascular Complication of Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 273-280.

Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol* 2015 February 6; 4(1): 83-91.

Qi C, Mao X, Zhang Z, Huijuan Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res* 2017. Article ID 8637138, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>.

Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-2883.

Toth-Manikowski S and Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res* 2015; Article ID 697010, 16 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/697010>.

Van Buren P and Toto R. Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanism, and Management. *Adv Chronic Kidney* 2001; 18: 28-41.

Wu B, Bell K, Stanford A, Kern DM, Tunceli O, Vupputuri S, Kalsekar I, Willey V. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns— NHANES 2007–2012. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016; 4:e000154. doi:10.1136/bmjdr-2015-000154.

Yee ED and Krol GD (Editor). *Clinical Practice Recommendations for Primary Care Physicians and Healthcare Providers-A Collaborative Approach*. Sixth Edition, 2011. asn-online.org. akses 12 April 2017.

SGLT2-I Inhibition: Addressing the core defects of T2DM

Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh adanya hiperglikemia yang bersifat kronik dan progresif. Walaupun secara patogenesisnya terutama disebabkan oleh adanya resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta, namun banyak organ dan faktor yang berperan dalam metabolisme glukosa dan sekaligus berpengaruh terhadap keadaan hiperglikemia pada penderita DMT2. Organ-organ tersebut diantaranya adalah: otak, saluran cerna, pankreas, otot, jaringan lemak, hati, dan ginjal. Obat-obatan untuk DMT2 yang ada kini dikembangkan berdasarkan mekanisme penyakit ini sesuai dengan peran organ yang terlibat dalam patofisiologi DMT2. Salah satu obat yang ada saat ini yang kerjanya di ginjal dengan cara menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus proksimalis ginjal, namanya adalah obat penghambat *sodium glucose cotransporter* (SGLT2) dengan nama umum berakhiran gliflozin.

Peran ginjal dalam metabolisme glukosa pada orang normal dan diabetes

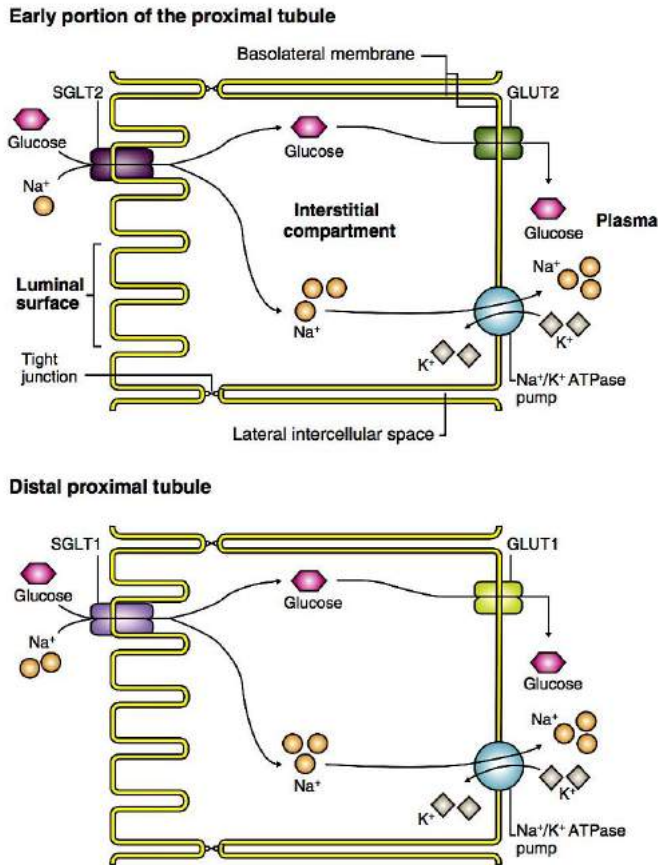
Dalam keadaan puasa (*postabsorptive*) pada orang sehat, ginjal menyumbang sekitar 20%-25% glukosa yang dikeluarkan ke dalam sirkulasi melalui glukoneogenesis (15-55 g per hari), dan hati bertanggung jawab sisanya melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis. Glukoneogenesis ginjal terjadi terutama di dalam sel tubulus proksimalis pada korteks ginjal, dan terutama diregulasi oleh insulin dan katekolamin (seperti adrenalin). Insulin menghambat dan adrenalin memicu terjadinya glukoneogenesis di ginjal. Pada keadaan setelah makan (*postprandial*), glukoneogenesis ginjal relatif meningkat dibandingkan pada saat keadaan puasa. Pelepasan glukosa ginjal diregulasi oleh insulin, berarti jika terjadi resistensi insulin, penekanan pelepasan glukosa ginjal akan menurun; ini menjelaskan adanya peningkatan

reabsorpsi glukosa akibat *upregulation* transporter glukosa ginjal (GLUTs).

Ginjal berperan penting dalam konservasi glukosa, menyaring 160-180 g glukosa per hari pada orang sehat, dimana diserap kembali di tubulus proksimalis ginjal. Reabsorpsi glukosa terjadi melalui SGLT dan GLUTs. Energi untuk transport glukosa secara aktif yang diperantarai SGLT melewati membran sel adalah berasal dari gradient potensial Na elektro-kimia. Ini dipelihara dengan transport ion Na intraseluler ke dalam darah melalui *sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) pumps* yang terletak di membran basolateral. GLUTs mengikat glukosa, glukosa secara pasif ditransport lewat membran sel dari kompartement intraseluler ke lam plasma.

Di dalam tubulus proksimal, dua subtype SGLT dan GLUT bertanggung jawab terhadap reabsorpsi glukosa dan diekspresikan berturut-turut pada *luminal brush border* dan membran basolateral sel epitel. SGLT2, kotransporter dengan kapasitas-tinggi dan afinitas-rendah, bertanggung jawab terhadap sebagian besar reabsorpsi glukosa ginjal, rasio ikatan transport aktif Na dan glukosa 1:1 di dalam tubulus proksimalis awal. Glukosa kemudian direabsorpsi ke dalam sirkulasi melalui GLUT2. Sisa glukosa di serap oleh SGLT1, transporter afinitas-tinggi yang diekspresikan di tubulus proksimalis bagian distal (Na-glukosa rasio adalah 2:1) dan kemudian diserap ke dalam darah melalui GLUT1 (Gambar 1).

Hubungan fisiologis antara kadar glukosa plasma dan fluks glukosa ginjal (seperti filtrasi, reabsorpsi, dan ekskresi) secara tipikal disebut tipe hubungan ambang batas (*threshold*). Pada tahun 1930, Shannon dan Fisher mempelajari kinetik reabsorpsi glukosa ginjal pada anjing. Studinya menunjukkan bahwa: (1) ada kapasitas maksimum transport glukosa ginjal (*the tubular maximum glucose reabsorption rate* [T_mG]), (2) hampir semua glukosa yang difiltrasi diserap kembali ketika kadar glukosa plasma masih dibawah nilai ambang batas yang disebut *the renal threshold for glucose* (RT_G), dan (3) *urinary glucose excretion* (UGE) meningkat secara linier dengan glukosa plasma jika glukosa plasma diatas RT_G .



Gambar 1. SGLT dan GLUT pasif pada tubulus proksimalis ginjal.

SGLT, *sodium glucose co-transporter*; GLUT, *glucose transporter*; ATPase, *adenosine triphosphatase*. Wilding JPH. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014; 64: 1228–1237.

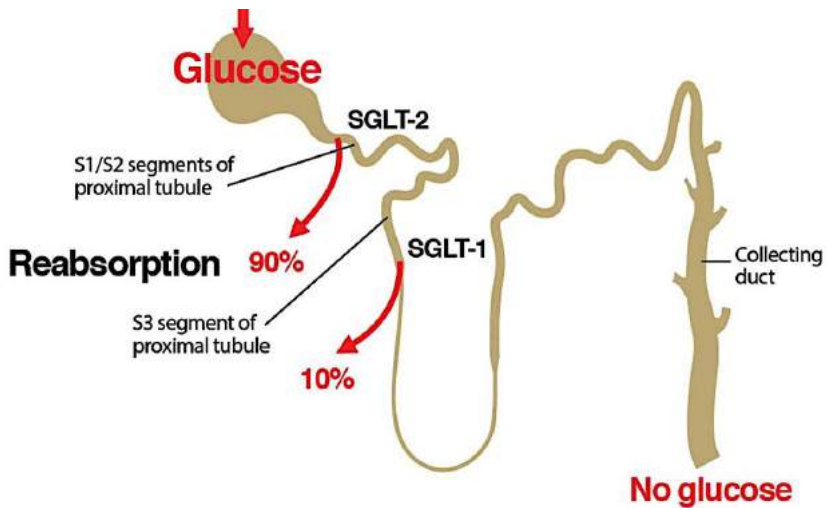
Jumlah glukosa yang difiltrasi oleh ginjal meningkat secara linier dengan meningkatnya kadar glukosa plasma dan menurun dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus (GFR); reabsorpsi glukosa ginjal meningkat secara linier sampai kadar tertentu glukosa plasma. Pada orang sehat, hampir semua glukosa yang difiltrasi diserap kembali di tubulus ginjal. Namun demikian, jika

beban filtrasi glukosa melebihi atas ambang kemampuan penyerapan kembali glukosa (T_mG ; sekitar 375 mg/menit [425 g/hari] pada orang sehat), kelebihan glukosa akan diekskresikan melalui urine. Batas ambang ginjal untuk ekskresi glukosa (RT_G) adalah kadar glukosa plasma pada mana T_mG dilewati. Pada orang sehat, RT_G adalah sekitar 180-200 mg/dL (kadar glukosa plasma), sedangkan pada penderita diabetes RT_G akan meningkat (sangat bervariasi antara 112-240 mg/dL). T_mG mungkin juga meningkat pada penderita diabetes, sehingga menambah hiperglikemia yang ada. Peningkatan reabsorpsi tubulus mungkin karena peningkatan ekspresi atau aktivitas GLUT dan upregulasi SGLT2 dan GLUT2. Berdasarkan observasi bahwa rerata RTG pada penderita DMT2 40 mg/dL lebih tinggi dibandingkan orang sehat yaitu sekitar 180-200 mg/dL.

Penghambat SGLT2 sebagai obat antidiabetes

Walaupun phlorizin telah diketahui dapat meningkatkan UGE dan menghambat reabsorpsi glukosa ginjal pada tahun 1930an, potensi penggunaan meningkatnya UGE dalam pengaturan glukosa plasma belum ada sampai tahun 1980an. Percobaan oleh Rossetti dan kawan-kawan pada tikus diabetes menunjukkan bahwa pengobatan dengan phlorizin menormalkan kadar glukosa darah dan menurunkan glukotoksitas dan memperbaiki fungsi sel beta dan sensitivitas insulin. Namun, phlorizin tidak bisa digunakan sebagai obat karena penyerapannya buruk, metabolisemenya phloretin menghambat GLUTs dan potensial menyebabkan malabsorpsi di usus akibat penghambatan terhadap SGLT1. Kemudian dikembangkan obat yang berfungsi untuk menghambat SGLT2 secara selektif. Publikasi pertama penggunaan penghambat SGLT2 (T-1095) sebagai obat antidiabetes adalah pada binatang pengerat pada tahun 1999. Selanjutnya dikembangkan berbagai obat penghambat SGLT2 di beberapa Negara terutama di Amerika, Eropa dan Jepang; diantaranya adalah dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, luseogliflozin, topogliflozin, dan ipragliflozin.

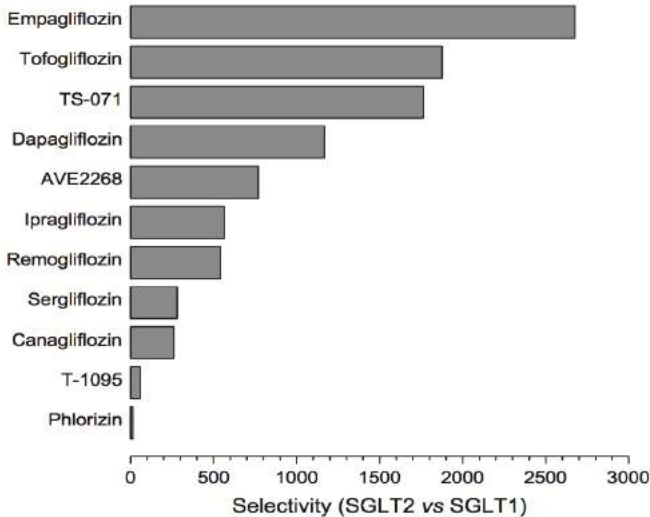
Pada orang sehat, glukosa direabsorpsi sampai 90% di SGLT2 dan sisanya sekitar 10% di SGLT1 (Gambar 2). Namun demikian, pada penderita diabetes obat penghambat SGLT2 hanya mengekuarkan glukosa sekitar 50-60% dari glukosa yang difiltrasi. Ini kemungkinan karena, pada saat adanya penghambatan pada SGLT2 akan terjadi peningkatan daya serap di SGLT1 yang ada di bagian lebih distal dari tubulus ginjal.



Gambar 2. Penanganan glukosa di ginjal. Pada orang sehat, sebagian besar glukosa yang difiltrasi oleh ginjal diserap kembali oleh SGLT2 pada segmen S1 dan S2 tubulus proksimalis, dan sisanya diserap di SGLT1 di segmen S3. Chao EC. Clin Diabetes 2014; 32: 4- 11.

Berbagai obat penghambat SGLT2 telah digunakan dalam banyak uji klinis. Berdasarkan hasil studi meta-analisis pada penderita DMT2, penghambat SGLT2 menurunkan HbA1c sebesar 0.5-07% selama 12 minggu pengobatan dan ini bertahan selama 52 minggu. Hypoglikemia ditemukan jika obat ini digunakan secara kombinasi dengan obat lain, tidak sebagai obat monoterapi. Penurunan kadar glukosa darah akibat penghambatan SGLT2 tergantung dari kadar glukosa darah dan GFR. Dua parameter ini menentukan seberapa banyak glukosa sampai di SGLT2 pada tubulus proksimalis, ini berarti seberapa banyak

glukosa akan dieksresikan oleh penghambatan SGLT2. Berarti makin kecil angka kedua hal diatas akan makin kecil efek penurunan glukosa darahnya. Penghambat SGLT2 telah diakui untuk obat DMT2, dimana dapagliflozin diakui dapat digunakan pada penderita dengan GFR>60 ml/menit dan canagliflozin dan empagliflozin dapat digunakan pada GFR >45 ml/menit. Walaupun ada studi yang menunjukkan bahwa obat penghambat SGLT2 pada penderita DMT2 dengan penyakit ginjal kronik stadium 3 (eGFR antara 30-60 ml/menit) masih bisa menurunkan HbA1c sebesar 0.42 dala 24 minggu.



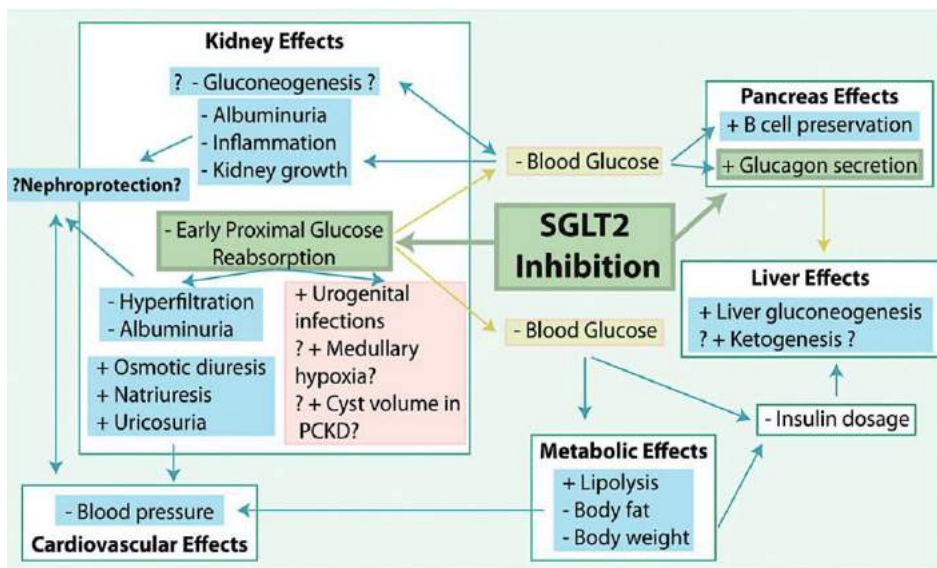
Gambar 3. Selektivitas penghambat SGLT, diekspresikan sebagai rasio pada nilai invitro IC₅₀ (nM). Cangos S et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013, 38, 350–359.

Glukoneogenesis merupakan mekanisme penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah tetap normal dan mencegah hipoglikemia. Penghambat SGLT2 meningkatkan kadar glukagon plasma dan produksi glukosa endogen pada DMT2. SGLT2 sendiri diekspresikan pada sel alfa pankreas, dimana ekskresi ini menurun pada DMT2, dan penghambatan SGLT2 akan meningkatkan pelepasan glukagon dari sel alfa. Jadi, penghambatan SGLT2

dapat menginduksi pelepasan glukagon dan menyebabkan glukoneogenesis di hati diakibatkan baik oleh turunnya glukosa darah maupun efek langsung pada sel alfa. Selektivitas penghambatan SGLT2 perlu dilihat dari obat golongan ini untuk menduga efek samping terkait penghambatan terhadap SGLT1 (Gambar 3).

Penghambatan SGLT2: efek terhadap sistem reno-kardiovaskuler

Diabetes merupakan penyakit utama sebagai penyebab penyakit ginjal kronik (PGK) dan penyakit kardiovaskuler (PKV). Efek menguntungkan dari penghambatan SGLT2 terhadap sistem reno-kardiovaskuler mungkin melalui penurunan glukosa darah, berat badan dan tekanan darah.

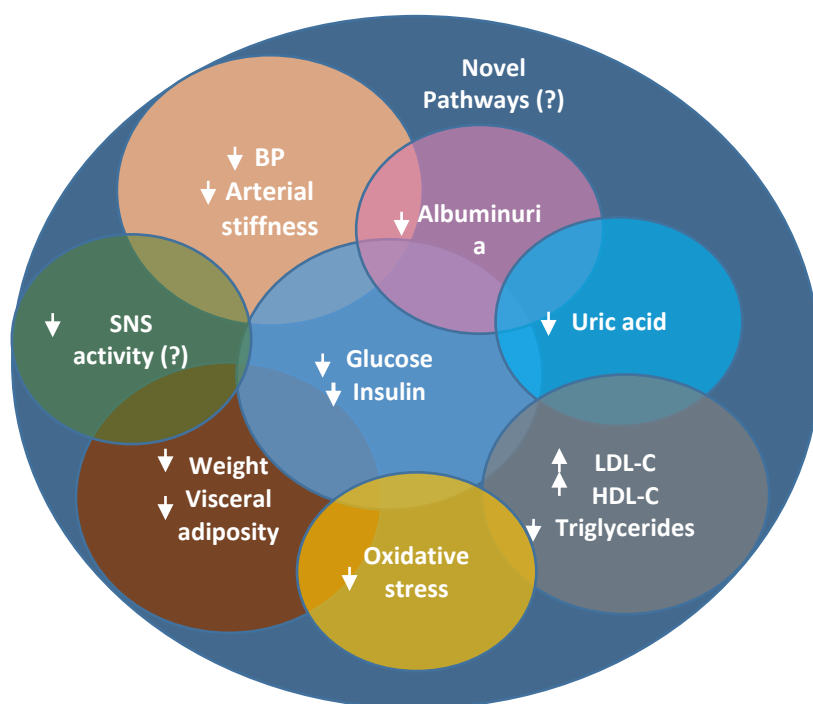


Gambar 4. Efek langsung dan tidak langsung penghambatan SGLT2 pada ginjal dan organ lainnya, dan potensi keuntungan efek kardiovaskuler dan nefroproteksi dan efek samping yang tidak diinginkan. PCKD, polycystic kidney disease. Novikov A and Vallon V. Curr Opin Nephrol Hypertens 2016; 25: 50-58.

Pada PGK, penghambatan SGLT2 dapat menurunkan hiperfiltrasi glomerulus di luar penurunan glukosa darah; meredam pertumbuhan ginjal, pertumbuhan glomerulus, petanda molekuler pertumbuhan ginjal, albuminuria, dan inflamasi, yang tampaknya proporsional dengan kadar glukosa darah (Gambar 4). Penghambatan SGLT2 tidak menunjukkan keuntungan terhadap glomerulosklerosis, atrofi tubuler, atau fibrosis tubulointerstisial seperti yang ditunjukkan oleh antagonis reseptor AT1 angiotensin II.

Kematian akibat komplikasi diabetes khususnya DMT2 adalah karena PKV. Karenanya, obat-obatan antidiabetes disamping bertujuan untuk menurunkan glukosa darah juga disyaratkan menurunkan angka kejadian dan kematian kardiovaskuler. Terkait dengan efek menguntungkan terhadap luaran kardiovaskuler, penghambatan SGLT2 dapat memperbaiki hemodinamik, menurunkan berat badan, dan perbaikan lipid plasma. Efek diuresis osmotik akibat penghambatan SGLT2 menyebabkan kehilangan volume dan natrium yang akan mengaktifkan sistem renin-angiotensin-aldosteron dan mengawali *counter-regulatory compensatory mechanism* oleh ginjal untuk mempertahankan homeostasis natrium. Sebagai tambahan, penurunan berat badan akibat glukosuria dan terkait dengan kehilangan kalori bersih mungkin menyumbang penurunan tekanan darah. Penurunan preload akan bermanfaat bagi mereka dengan gagal jantung. Seperti halnya preload, afterload juga dikurangi dengan bukti adanya penurunan tekanan darah, kekakuan arteri dan aktivitas sistem saraf simpatetik. Penghambatan SGLT2 juga dilaporkan dapat menurunkan kadar asam urat. Hampir semua studi tentang obat penghambat SGLT2 melaporkan adanya penurunan tekanan darah, lebih besar pada tekanan darah sistolik (1.66-6.99 mmHg) dibandingkan tekanan darah diastolik (0.88-6.99 mmHg). Keuntungan lain terkait luaran kardiovaskuler adalah bahwa obat ini tidak meningkatkan denyut nadi. Selain faktor hemodinamik, penurunan berat badan, perbaikan inflamasi dan stress oksidatif, dan perbaikan profil lipid juga dikaitkan dengan keuntungan penghambat SGLT2 terhadap luaran kardiovaskuler. Penurunan berat badan mungkin disebabkan oleh diuresis atau depleksi volume, dan hilangnya kalori dalam bentuk glukosa. Penurunan masa lemak visceral dan subkutan, indeks adipositas visceral, dan

lingkar pinggang juga ditemukan pada pengobatan dengan penghambat SGLT2. Perbaikan profil lipid yang diamati adalah penurunan kadar trigliserid dan peningkatan sedikit kolesterol HDL, namun juga dilaporkan adanya peningkatan kolesterol total dan LDL. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dihubungkan dengan peningkatan risiko aterosklerosis. Perbaikan sensitivitas insulin (dan/atau penurunan kadar insulin plasma) setelah pemberian penghambatan SGLT2 mungkin menguntungkan luaran kardiovaskuler (Gambar 5).



Gambar 5. Potensi dan jalur baru terkait dengan efek kardiovaskuler penghambat SGLT2 berdasarkan studi klinis dan mekanistik. Inzucchi SE et al. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015; 12: 90-100.

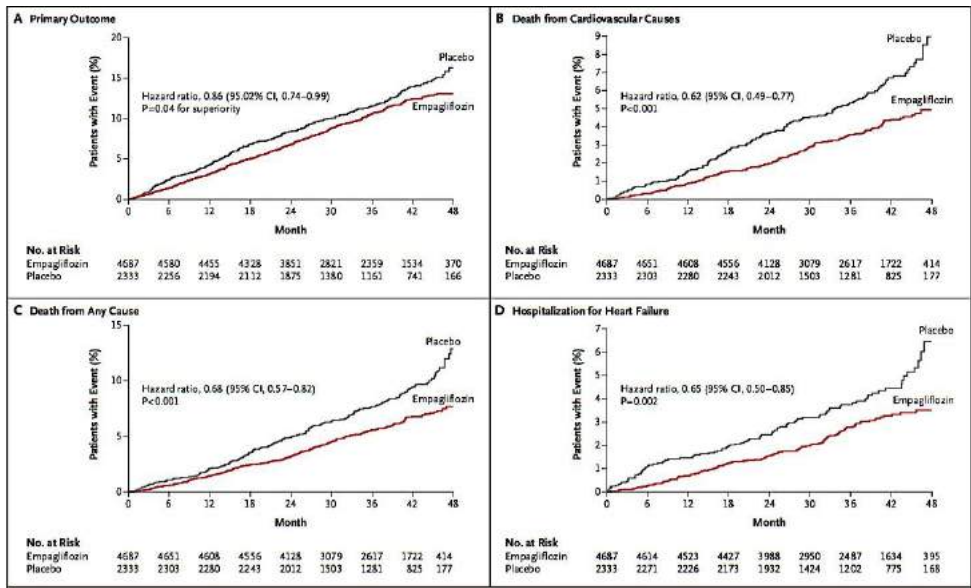
Penghambat SGLT2: luaran kardiovaskuler pada DMT2

Walaupun terapi dengan penghambat SGLT2 menunjukkan perbaikan factor risiko klasik PKV seperti tekanan darah, berat badan dan HbA1c dalam jangka pendek, namun keuntungan jangka panjang belum terbukti dengan baik. Data dari meta-analisis uji klinis canagliflozin dan dapagliflozin jangka pendek yang melibatkan 17,181 penderita 283 *4-point major adverse cardiac events (MACE) (CV death, MI, stroke, hospitalized unstable angina)*. Hazard ratio (HR) nya adalah 0.89 (95% CI 0.70-1.14) untuk kombinasi kelompok penghambat SGLT2. Hasil serupa juga ditemukan pada beberapa uji klinis. Termasuk uji klinis yang masih berjalan yaitu *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)* trial. Analisis interim menunjukkan bahwa 201 *4-point MACE events* terjadi pada 9632 penderita dengan HR keseluruhan 0.91 (95% CI: 0.68-1.22). Dari hasil beberapa uji klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa obat ini tidak meningkatkan risiko kardiovaskuler. CANVAS trial yang dimulai sejak tahun 2011 akan selesai dan dilaporkan pada tahun 2017 ini. Uji klinis terbesar yang juga sedang berjalan adalah *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58)*, suatu uji yang didisain untuk membuktikan bahwa pada penderita DMT2 yang diobati dengan dapagliflozin jangka panjang akan menurunkan insiden luaran komposit kematian kardiovaskuler, infark miokardial, atau stroke iskemik. Uji klinis ini melibatkan 17.000 penderita dengan sasaran 1390 3-point MACE, diperkirakan hasilnya selesai pada tahun 2018.

Hasil uji klinis yang telah dilaporkan dan hasilnya amat baik untuk luaran kardiovaskuler adalah *EMPHA-REG Outcome*. Uji klinis ini membuktikan efek empagliflozin yang ditambahkan pada perawatan baku, terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler pada penderita DMT2 dengan risiko kardiovaskuler yang tinggi. Ada tiga kelompok secara acak diberikan empagliflozin 10 mg atau 25 mg atau placebo sekali sehari. Luar komposit primer adalah kematian akibat kardiovaskuler, infark miokardial nonfatal, atau stroke nonfatal; dan luar komposit sekunder adalah luaran utama ditambah masuk rumah sakit karena angina tidak stabil. Dari total 7020 penderita (median pengamatan 3.1 tahun), didapatkan luaran primer 10.5% pada kelompok empagliflozin dan 12.1% pada kelompok placebo (HR pada

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

kelompok empagliflozin 0.86 (95% CI: 0.74-0.99, p=0.04) untuk superioritas. Tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam hal angka infark miokardial dan stroke, namun pada kelompok empagliflozin menunjukkan angka kematian penyebab kardiovaskuler yang lebih rendah (3.7% vs. 5.9%; 38% penurunan risiko relatif), masuk rumah sakit karena gagal jantung (2.7% vs. 4.1%; 35% penurunan risiko relatif), dan kematian dari segala penyebab (5.7% vs. 8.3%; 32% penurunan risiko relatif). Tidak ditemukan perbedaan antara kedua kelompok dalam hal luaran sekunder (Gambar 6). Diantara penderita yang mendapatkan empagliflozin lebih banyak ditemukan efek samping infeksi genital, namun tidak ada perbedaan dalam hal efek samping lainnya. Secara umum subanalisis dari penderita Asia menunjukkan hasil serupa dan konsisten dalam kaitannya dengan perbaikan luaran kardiovaskuler.



Gambar 6. Luarannya kardiovaskuler dan kematian dari berbagai penyebab.

Zinman B et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

Penghambatan SGLT2: efeknya selain sistem reno-kardiovaskuler

Terapi jangka panjang dan efek terhadap keadaan klinis lainnya adalah sangat menarik. Dapat disebutkan bahwa telah dilaporkan: (1) kendali glikemik dengan penghambat SGLT2 selama 10 minggu menghambat disfungsi kognitif pada tikus DMT2 obese, dan (2) SGLT2 diekspresikan di pankreas dan adenokarsinoma prostat, dan penghambat SGLT2 dapat menghambat asupan glukosa dan menurunkan pertumbuhan dan survival tumor pada model xenograft kanker pankreas.

Penghambat SGLT2: Posisinya dalam pengelolaan penderita DMT2 baru

Ada 3 obat golongan penghamat SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin dan empagliflozin) kini telah diakui oleh FDA sebagai obat untuk DMT2, namun belum diakui sebagai obat untuk DMT1. Di dalam panduan (guideline) pengobatan penderita DMT2 baru, ADA menggunakan metformin sebagai obat pilihan pertama. Jika tidak berhasil selama 3 bulan dengan dosis optimum maka salah satu obat oral atau insulin bisa ditambahkan sebagai obat kedua setelah metformin, termasuk obat penghambat SGLT2. Kalau melihat pertimbangan pilihan obat-obatan yang dicantumkan di dalam panduan ADA 2017, maka obat golongan ini termasuk mempunyai efikasi: yang sedang, risiko hipoglikemia: rendah, berat badan: menurun, efek sampingnya: infeksi genitourinary, dehidrasi, dan fraktur dan beayanya (harga): mahal. Peringatan tentang kejadian ketoasidosis juga perlu diperhatikan, jika ada gejala seperti sesak napas, mual, muntah dan nyeri perut, obat ini hendaknya dihentikan dan telusuri segera apakah ada gejala ketoasidosis. Obat ini tentu bisa diberikan sebagai obat ketiga setelah dua obat oral gagal mencapai sasaran kendali glikemik.

Sedangkan pada panduan AACE/ACE 2015 dan Perkeni 2015, obat penghambat SGLT2 bisa digunakan sebagai obat lini pertama, kedua, atau ketiga, atau sejak awal digunakan sebagai obat kombinasi, dimana pilihan ini amat tergantung dari keadaan penderita terutama kadar HbA1cnya. Tentu pertimbangan individual seperti pada panduan ADA harus diterapkan di dalam

pemilihan obat golongan ini. Keuntungan lain dalam hal luaran renokardiovaskuler tentu menjadi pertimbangan dalam pemilihan obat ini lebih dini.

Ringkasan

Obat golongan penghambat SGLT2 merupakan obat relatif baru dalam pengobatan DM2. Dengan cara menghambat SGLT2 di tubulus proksimalis ginjal maka glukosa diekskresikan lebih banyak melalui urine, sehingga terjadi penurunan kadar glukosa di dalam darah. Dengan cara ini, penghambat SGLT2 merupakan obat yang bekerja utama pada keadaan hiperglikemia sebagai inti persoalan pada diabetes. Rupanya disamping dapat menurunkan glukosa darah, obat ini dapat memperbaiki beberapa faktor risiko PKV dan proteksi terhadap ginjal, dengan efek samping masih bisa ditoleransi. Dalam uji klinis keamanan kardiovaskuler, obat empagliflozin salah satu obat penghambat SGLT2 telah terbukti lebih baik terkait luaran kardiovaskuler dibandingkan plasebo.

Daftar Pustaka

- ADA. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S64–S74 | DOI: 10.2337/dc17-S011.
- Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther*, 2013; 38, 350–359.
- Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clin Diabetes* 2014; 32: 4- 11.
- Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines For Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *Endocr Pract.* 2015;21(Suppl 1): 1-87.
- Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, Espadero RM, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015; 12: 90-100.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Kaku K, Lee J, Matthews M, Kaspers S, George J, Woerle HJ, on behalf of the EMPA-REG Outcome Investigators. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Cir J* 2017; 81: 227-234.
- Kalra S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Cardiol Ther* 2016; 5:161–168.
- Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium–Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport From Bench to Bedside. *Diabetes Care* 2015; 38: 2344–2353.
- Novikov A and Vallon V. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 50-58.
- Perkeni. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2015.
- Rossetti L, Smith D, Shulman G, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue Sensitivity to Insulin in Diabetic Rats. *J Clin Invest* 1987; 9: 1510-1515.
- Wilding JPH. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014; 64: 1228–1237.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.

ENDOCRINE DISRUPTERS

Achmad Rudijanto

Endocrine and Metabolic Division of Internal Medicine Department,
Faculty of Medicine Brawijaya University – Saiful Anwar Hospital, Malang

Abstract

The industrial use of chemicals in a wide variety of products causes a constant exposure of humans and wildlife to synthetic chemicals with the potential of interfering with biological systems. More than hundred thousand of chemicals already produced by chemical industries, numerous of them are suspected to be detrimental to human health, ranging from effects on the immune system, the thyroid, the brain and general body growth and composition to the reproductive and pancreatic function.

At the Experimental Lakes Area in northwestern Ontario, Canada, a long-term, exposure to synthetic estrogen as an Endocrine Disrupting Compound (EDC), showed that synthetic oestrogen used in the birth control pill, 17 α -ethinyloestradiol (EE2), has both direct and indirect effects of the Lake-life. Long-term and significant changes in a whole-lake ecosystem due to EDC exposure and provide a comprehensive evaluation of indirect effects of an EDC on an aquatic food web.

An endocrine-disrupting substance is a compound that alters the hormonal and homeostatic systems. Many studies proved the association between EDC with endocrine function or biomolecular pathway. BPA significantly increases adipogenesis in ASCs through an ER-mediated pathway at physiologically relevant concentrations. PCBs have thyroid-disrupting effects, and phthalates, bisphenol A, brominated flame-retardants and perfluorinated chemicals may have thyroid disrupting properties. Phthalates exposure may associate with Autism Spectrum Disorders development, thus suggesting a previously unrecognized role for these ubiquitous environmental contaminants in the pathogenesis of autism. Endocrine-disrupting chemicals, which perturb

hormonal signaling in utero and during early childhood may cause deregulation of multiple developmental processes, ranging from breakdown of stem cell niche architecture, developmental reprogramming and altered stem cell fate to impaired organ and gonad development and sexual differentiation.

Mechanism of action of EDC

Endocrine-disrupting activities on cells and metabolic pathway.

Most EDC are supposed to act through several mechanisms, which may have synergistic or antagonistic outcomes. Endocrine disruptors act via nuclear receptors, nonnuclear steroid hormone receptors (e.g., membrane ERs), non-steroid receptors (e.g., neurotransmitter receptors such as the serotonin receptor, dopamine receptor, norepinephrine receptor), orphan receptors, e.g., aryl hydrocarbon receptor (AhR), an orphan receptor.

Endocrine disruptors may also interfere metabolic pathways. EDs interfere enzymatic pathways involved in steroid biosynthesis and/or metabolism, and numerous other mechanisms that converge upon endocrine and reproductive systems. It can be predicted that the activity of EDs may through mechanisms involving genetic and epigenetic regulation.

Endocrine-disrupting activities on adult stem/progenitor cell function.

Several EDs influence stem/progenitor cells with different mechanisms. BPA, dioxin and E₂ increased the percentage of prostate stem/progenitor cells in the side population, these EDCs seem to be promoting self-renewal while sodium arsenite decreased prostatesphere number and size. Cadmium treatment of mouse adult stem/progenitor cells inhibited cell growth and sphere formation. TCDD disrupted differentiation of hematopoietic stem cells while and pesticide mixtures disrupted differentiation of bone marrow progenitor cells.

Clinical problems associated with endocrine-disruptors

Several diseases or syndromes are suspected to have a relationship with EDs. Environmental levels of EDs may affect the development and functioning of

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

the reproductive system in both sexes, particularly in fetuses, causing developmental and reproductive disorders, including infertility.

ASDs (autism spectrum disorders), also known as pervasive developmental disorders, are a group of complex neurodevelopment disorders, characterized by social behavior impairments, difficulty in communication, restricted, repetitive and stereotyped patterns of behavior. Phthalates exposure demonstrated has association with ASDs.

BPA-exposed workers had consistently higher risk of male sexual dysfunction across all domains of male sexual function than the unexposed workers. Exposure to BPA in the workplace could have an adverse effect on male sexual dysfunction.

Exposure to some environmental chemicals such as: petrol, organic petroleum solvents or polycyclic aromatic hydrocarbons are suspected of the consistent elevated risk of male breast cancer observed in motor vehicle mechanics.

Plasma DEHP and MEHP levels were found to be significantly higher in patients with pubertal gynecomastia compared with control patients. DEHP, which has anti-androgenic and estrogenic effects, may be doing as an etiologic factor in pubertal gynecomastia.

EDs may has much more effects on human, but the relationship is of both still has to explore.

Summary

An endocrine-disrupting substance is a compound that alters the human systems through several mechanisms. EDC may interfere metabolic/ enzymatic pathway involved in several hormones, which perturb hormonal signaling and function. Perturb hormonal signaling in utero and during early childhood may cause deregulation of multiple developmental processes. It may also interfere protein signaling in the cells, as well as do as a ligand receptor that promote abnormal cascade signaling pathway.

Many diseases or syndrome have suspected related to EDC exposure, although some of them in not clear yet, and need further study.

References

- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology* (2011), doi:10.1016/j.mce.2011.09.005
- Chatterjee S, Basak P, Chaklader M, Das P, Pereira JA, Chaudhuri S & Law S 2013 Pesticide induced marrow toxicity and effects on marrow cell population and on hematopoietic stroma. *Experimental and Toxicologic Pathology* 65 287–295
- Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA, Gimble JM, Burow ME, Bunnell BA. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *J Mol Endocrinol*, (2014) 53, 345–353
- Testa C, Nuti F, Hayek J, De Felice C, Chelli M, Rovero P, Latini G, Papini AM. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders. *Asnneuro.org*, 4 (4):223-229, 2012
- Kidd KA, Paterson MJ, Rennie MD, Podemski CL, Findlay DL, Blanchfield PJ, Liber K. Direct and indirect responses of a freshwater food web to a potent synthetic oestrogen. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369:1-11, 2013
- Kopras E, Potluri V, Bermudez ML, Williams K, Belcher S, Kasper S. Actions of endocrine-disrupting chemicals on stem/progenitor cells during development and disease.. *Endocrine-Related Cancer* (2014) 21, T1–T1
- Hu WY, Shi GB, Hu DP, Nelles JL & Prins GS 2012 Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate cancer risk. *Molecular and Cellular Endocrinology* 354 63–73.
- Jiang G, Xu L, Zhang B & Wu L 2011 Effects of cadmium on proliferation and self-renewal activity of prostate stem/progenitor cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 32 275–284.
- Sakai R, Kajiume T, Inoue H, Kanno R, Miyazaki M, Ninomiya Y & Kanno M 2003 TCDD treatment eliminates the long-term reconstitution activity of hematopoietic stem cells. *Toxicological Sciences* 72 84–91.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Marques-Pinto A, and Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame?. *Endocrine Connections* (2013) 2, R15–R29
- Li D, Zhou Z, Qing D, He, Y, Wu T, Miao M, Wang J, Weng X, Ferber JR, Herrinton LJ, Zhu Q, Gao E, Checkoway H, and Yuan W. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of Self-Reported Male Sexual Dysfunction. *Hum. Reprod.* (2010) 25 (2): 519-527.
- Vileneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Kaerlev L, Eriksson M, Hardell L, Fevotte J, Guenel P. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occup Environ Med* 2010;67:837-844
- EDurmaz E, Özmert EN, Erkekoglu P, Giray B, Derman O, Filiz Hincal F, and Yurdako K. Plasma Phthalate Levels in Pubertal Gynecomastia. *Paediatric*, 2010, 125:e122-e129

APAKAH SEMUA OBAT ANTI-TIROID SAMA ?

Risa Anwar

Medical Director, Merck Indonesia

Ringkasan :

Obat anti-tiroid sejak diperkenalkan sekitar tahun 1940an terus berperan penting dalam penanganan hipertiroid, terutama untuk penyakit Graves. Tujuan pemberian obat ini adalah membuat kondisi eutiroid secepat dan seaman mungkin. Lebih banyak pasien mencapai remisi dengan obat anti-tiroid dibandingkan terjadinya remisi spontan. Kegagalan mencapai keadaan eutiroid dengan obat anti-tiroid umumnya disebabkan oleh ketidakpatuhan. Obat anti tiroid berasal dari golongan thionamides, terdiri dari thiamazole/methimazole (MMI), carbimazole dan propylthiouracil (PTU). Carbimazole adalah *prodrug* yang dalam tubuh dengan cepat dimetabolisme menjadi MMI (10 mg carbimazole dimetabolisme menjadi 6 mg MMI). Obat anti-tiroid mempunyai variabilitas dalam efikasi dan keamanan, sehingga diperlukan pemahaman akan farmakologinya dan efek klinis sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam memilih obat anti-tiroid yang tepat untuk pasien.

Mekanisme Kerja

Walaupun telah dipakai dalam terapi hipertiroidisme selama lebih dari tujuh dekade, pemahaman lebih mendalam obat anti-tiroid baru berkembang sejak beberapa tahun terakhir. Semua obat anti-tiroid berasal dari molekul sederhana thionamides, terdiri dari PTU dan MMI. Efek anti-tiroid PTU dan MMI didapatkan dari penghambatan enzim thyroid peroxidase pada sintesis hormon tiroid, sehingga sintesis hormon tiroid secara bertahap menurun menjadi eutiroid. Obat ini juga diketahui mempunyai efek immuno-supresif yang terlihat dari menurunnya antibodi TSH receptor (TRAb) dalam serum, induksi apoptosis limfosit intrathyroidal dan meningkatnya jumlah sel T supresor.

PTU dapat menghambat konversi T4 menjadi T3 di dalam jaringan tiroid dan jaringan perifer, sedangkan MMI tidak memiliki efek ini, tetapi efek ini secara klinis tidak terlalu bermakna manfaatnya. Pemakaian PTU dalam kasus krisis tiroid sering dikaitkan dengan kemampuan ini, walaupun belum ada bukti kuat mendukung PTU lebih efektif untuk krisis tiroid dibandingkan MMI. Untuk krisis tiroid, dosis yang direkomendasikan adalah MMI 60-120 mg atau PTU 600-1200 mg per hari dan jika diperlukan dapat diberikan secara per rektal.

Secara farmakologi klinik, baik PTU maupun MMI diserap secara cepat setelah pemberian oral. Mencapai konsentrasi serum maksimum dalam waktu antara 1 - 2 jam. Konsentrasi dalam serum mempunyai korelasi minimal dengan efek anti-tiroid. Efek metabolik PTU berakhir dalam 12-24 jam, oleh karena itu PTU harus diberikan dalam dosis terbagi 2-3 kali sehari, sedangkan efek metabolik MMI berakhir lebih dari 24 jam, sehingga bisa diberikan dalam dosis sekali sehari. MMI tidak terikat dengan protein serum dan berada dalam bentuk bebas, sedangkan 80-90% PTU berikatan dengan protein serum. Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada anak-anak, orang tua dan pasien dengan gangguan ginjal. Sedangkan pasien dengan gangguan hati memerlukan penyesuaian dosis.

Pemakaian Klinis

Obat anti-tiroid umumnya diberikan sebagai terapi utama hipertiroid atau persiapan supaya pasien mencapai keadaan eutiroid sebelum dilakukan pembedahan atau terapi radioaktif.

Pemilihan Obat.

Obat anti-tiroid mempunyai variabilitas dalam efikasi dan keamanan. Diperlukan pengetahuan dan pemahaman untuk bisa menjadi pertimbangan dalam memilih yang sesuai untuk pasien. Menurut ATA Guideline tahun 2016 untuk penanganan hipertiroidisme, MMI harus menjadi pilihan pertama untuk pasien penyakit Grave kecuali selama kehamilan trimester pertama, keadaan krisis tiroid, pasien dengan reaksi minimal dengan MMI yang menolak untuk dibedah dan terapi yodium radioaktif.

MMI dapat diberikan dalam dosis sekali sehari, sedangkan PTU harus dalam dosis terbagi 2-3 kali per hari sehingga MMI menawarkan kepatuhan pasien yang lebih baik. MMI juga lebih cepat menurunkan T3 dan T4 sehingga dapat mempengaruhi biaya pengobatan. Dari segi keamanan, efek samping MMI umumnya terkait dosis (pemakaian dosis rendah meminimalkan terjadinya efek samping) sedangkan PTU tidak terkait dosis (efek samping bisa terjadi pada dosis rendah maupun tinggi).

PTU dan MMI dapat melewati plasenta dalam konsentrasi kecil. Baik PTU dan MMI direkomendasikan pada perempuan menyusui. Pada kehamilan trimester pertama, PTU menjadi pilihan karena kekhawatiran terjadinya anomali kogenital seperti aplasia kutis pada pemakaian MMI. Tetapi pada trimester kedua dan ketiga kehamilan, MMI yang menjadi pilihan karena kekhawatiran hepatoselular toksik pada pemakaian PTU.

Dosis

Dosis inisial MMI adalah 10-30 mg per hari dalam dosis tunggal dan jika pasien telah terkontrol dapat diberikan dosis pemeliharaan 5-10 mg. Dosis inisial PTU adalah 150-450 mg diberikan dosis terbagi 3 kali per hari tergantung derajat hipertiroidisme. Setelah pasien terkontrol, dosis dapat diturunkan menjadi 100-150 mg per hari tetap dalam dosis terbagi. Pemakaian dosis yang efektif dan aman yang tepat sangat penting. Dosis anti-tiroid yang tidak mencukupi menyebabkan hipertiroid tidak terkontrol, sedangkan dosis yang terlalu tinggi menyebabkan hipotiroid iatrogenik atau terjadinya goiter

Efek Samping

Efek samping obat anti-tiroid mulai dari yang ringan dan umum terjadi sampai yang dapat berakibat fatal (lebih jarang terjadi). Umumnya efek samping MMI terkait dosis, efek samping terjadi pada pemberian MMI dosis tinggi dan minimal pada MMI dosis rendah. Kejadian efek samping pada PTU lebih tidak terkait dosis, dapat terjadi pada dosis rendah maupun tinggi.

Efek samping ringan seperti reaksi kulit (kemerahan, gatal dan ruam kulit) terjadi pada berbagai tingkat. Gejala lain yang jarang timbul adalah nyeri dan

kaku sendi, pada tangan dan pergelangan; yang dapat pindah ke sendi lain Umumnya bersifat ringan dan kadang-kadang menghilang sendiri pada terapi lebih lanjut. Efek samping reaksi kulit ringan juga dapat diatasi dengan antihistamin. Pasien juga dapat beralih dari PTU ke MMI atau sebaliknya tetapi reaksi silang keduanya cukup tinggi yaitu sekitar 50%.

Efek samping serius adalah agranulositosis, vaskulitis dan hepatotoksik. Pasien dengan agranulositosis sering disertai dengan demam dan nyeri tenggorolan, pasien harus diberitahu dan menghentikan pengobatan jika ini terjadi. Agranulositosis merupakan kontraindikasi absolut terapi selanjutnya. Pada MMI kelainan hepatotoksik bersifat kolestasik sedangkan hepatotoksik terkait PTU umumnya bersifat hepatoselular dan dapat terjadi *fulminant hepatic necrosis* yang sampai membutuhkan transplantasi hati pada beberapa pasien.. Oleh karena itu FDA pada tahun 2010 mengeluarkan peringatan keamanan terkait pemakaian PTU. Data dari FDA Medwatch memperlihatkan anak-anak lebih rentan terhadap terjadinya kelainan hati akibat PTU dibandingkan orang dewasa. Efek samping vasculitis lebih banyak ditemui pada pemakaian PTU dibandingkan pemakaian MMI.

Referensi.

1. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David J. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis . THYROID Volume 26, Number 10, 2016, 1355-1357
2. Cooper DS: Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005,352(9):905–917. 10.1056/NEJMra042972

GUT MICROBIOTA AND METABOLIC DISORDERS

Komang Januartha Putra Pinatih

Dept. of Clinical Microbiology
Medical Program, Faculty of Medicine, Udayana University

Adult human gut is populated with as many as 10^{13} - 10^{14} cells, mostly bacteria as well as fungi, viruses, and other microbial and eukaryotic cells.^(1,2) More than a thousand of different bacterial species is known to colonize the human gut, and it is well established that five bacterial phyla, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, and *Verrucomicrobia*, are the dominant components.⁽³⁾ More than 90% of the bacterial populations are gram-negative anaerobes including the predominant genera *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, and *Fusobacterium*.⁽⁴⁾ The microbiota is involved in numerous important physiological functions such as digestion, micronutrient production, restriction of growth of potentially harmful bacteria, and development of the immune response.⁽⁵⁾

The gut microbiota plays an important role in the regulation of the host's metabolism and the extraction of energy from ingested food. Not only the beneficial functions for the host, the gut microbiota also exert the pathophysiological interactions with the host, particularly in the case of obesity and related metabolic disorders. Recent findings have suggested that an altered gut microbial composition is associated with metabolic diseases, including obesity, diabetes, or non-alcoholic fatty liver disease. These findings have indicated that the gut microbiota should be considered as an important factor in modulating host metabolism and related metabolic disorders.

Ley et al. (2005) reported the relationship between gut microbiota and metabolic diseases. It was reported that leptin-deficient mice (*ob/ob*), contained fewer *Bacteroidetes* and more *Firmicutes* than control mice.⁽⁶⁾ Furthermore, a follow-up study also observed similar shift in *Bacteroidetes* and *Firmicutes* ratio between obese human subjects and their lean counterpart.⁽⁷⁾

However, some researchers reported no shift in the ratio of *Bacteroidetes* and *Firmicutes* in human subjects with weight loss.⁽⁸⁻¹⁰⁾

The advance of microbiota transplantation experiment has led us to further elucidate the relationship between the gut microbiota and related metabolic disorders. It was reported that germ-free (GF) animals are protected against the obesity that develops after consuming a Western-style, high-fat, sugar-rich diet.⁽¹¹⁾ Interestingly, colonization of adult germ-free C57BL/6 mice with a normal microbiota harvested from the distal intestine (cecum) of conventionally raised animals produces a 60% increase in body fat content and insulin resistance within 14 days despite reduced food intake.⁽¹²⁾ It was revealed that the microbiota promotes absorption of monosaccharides from the gut lumen, resulting in induction of de novo hepatic lipogenesis. It was also found that Fasting-induced adipocyte factor (Fiaf) is selectively suppressed in the intestinal epithelium of conventionalized mice. This finding provides the mechanistic evidence that microbes could increase the storage of host's body fat.

Dysbiosis is a condition where microbial communities in the intestinal tract cause detrimental effects due to their quantitative and qualitative changes in composition, distribution and metabolic activities.⁽¹³⁾ Recently, some observational studies found the relationship between dysbiosis and the risk of metabolic disorders. In human it was found that dysbiosis in early stage of life correlate with the risk of overweight later in adolescent.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Antibiotic exposure is one of the common and significant factors that cause intestinal dysbiosis.⁽¹⁹⁾ Changes in gut microbial composition followed by incomplete recovery was observed after administration of antibiotics.⁽²⁰⁻²³⁾ Early-life period (under 3 years of life) is a critical period for metabolic development, thus gut microbial disturbance during this period of life could trigger body composition imbalance later in life.⁽²⁴⁾

Despite of studies demonstrating the role of intestinal microbiota in the regulation and pathogenesis of metabolic disorders, due to the complexity of the microbial community, the underlying molecular mechanisms by which the gut microbiota regulate host's metabolisms and associated with metabolic disorders still poorly understood. An essential role of gut microbiota is the

fermentation of undigestible dietary polysaccharides. enzymes secreted by the gut microbiota digested these fibers into short-chain fatty acids (SCFAs i.e. butyrate, acetate, and propionate) which will used by the host as energy source. SCFAs also function as regulators of energy intake⁽²⁵⁾ and inflammation.⁽²⁶⁾ SCFA promote intestinal gluconeogenesis,⁽²⁷⁾ incretin formation which subsequently increased satiety and reduced food intake.⁽²⁵⁾ SCFAs also mediated the suppression of insulin signaling in the adipose tissue with subsequent prevention of fat accumulation.⁽²⁸⁾ Disruption of the gut barrier function and the gut microbiota-derived endotoxemia (metabolic endotoxemia) also contribute to the pathogenesis of obesity and T2DM.⁽²⁹⁾ Disruption of the gut barrier increased gut permeability, increased absorption of lipopolysaccharide into the portal blood circulation, causing metabolic endotoxemia. Increased gut permeability due to reduced expression of tight junction protein was observed in the intestinal epithelial cells of high-fed diet mice.⁽³⁰⁾

Even though obesity and metabolic diseases are principally considered as nutrition-related disorders, recent evidences indicate that the intestinal microbiota has an important role in development of metabolic disorders. Considering the gut microbiota as a factor contributing to development of metabolic disorders represents a tool of great therapeutic potential. However, further research in more complex animal models and human subjects is needed to provide any strategy aimed in modulating the human gut microbiota as a prevention or therapeutic tool for related metabolic disorders.

References :

1. Qin J, Li R, Raes J et al (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59-65
2. Human Microbiome Project C (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486, 207-214
3. Tremaroli V and Backhed F (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489, 242-249
4. Guarner F and Malagelada JR (2003) Gut flora in health and disease. *Lancet* 361, 512-519

5. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010; 1: 718-25
6. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD and Gordon JI (2005) Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 11070-11075
7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S and Gordon JI (2006) Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444, 1022-1023
8. Schwiertz A, Taras D, Schafer K et al (2010) Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 18, 190-195
9. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ and Lobley GE (2007) Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 73, 1073-1078
10. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G et al (2008) Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 32, 1720-1724
11. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:979-84
12. [Backhed F](#), [Ding H](#), [Wang T](#), [Hooper LV](#), [Koh GY](#), [Nagy A](#), [Semenkovich CE](#), [Gordon JI](#). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. [Proc Natl Acad Sci U S A](#). 2004 Nov 2;101(44):15718-23
13. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huise HJ. 1998. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol* 41: 85–101. PMID: 9704859
14. Ajslev, T.A., Andersen, C.S., Gamborg, M., Sørensen, T.I.A., and Jess, T. 2011. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 35, 522–529
15. Blustein, J., Attina, T., Liu, M., Ryan, A.M., Cox, L.M., Blaser, M.J., and Trasande, L. 2013. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond)* 37, 900–906
16. Huh, S.Y., Rifas-Shiman, S.L., Zera, C.A., Edwards, J.W.R., Oken, E., Weiss, S.T., and Gillman, M.W. 2012. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch. Dis. Child.* 97, 610–616
17. Murphy, R., Stewart, A.W., Braithwaite, I., Beasley, R., Hancox, R.J., and Mitchell, E.A.; 2013. The ISAAC Phase Three Study Group : Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.1218>
18. Trasande, L., Blustein, J., Liu, M., Corwin, E., Cox, L.M., and Blaser, M.J. 2013. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)* 37, 16–23
19. Hawrelak A, Stephen PM. 2004. The Causes of Intestinal Dysbiosis: A Review. *Alternative Medicine Review* 9 (2): 180–197. PMID: 15253677

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

20. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. 2007. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 1: 56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3 PMID:18043614
21. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. 2010. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*; 5: e9836 [PMID: 20352091 DOI: 10.1371/journal.pone.0009836]
22. Panda S, El Khader I, Casellas F, Lopez Vivancos J, Garcia Cors M, Santiago A, [Cuenca S](#), [Guarner F](#), [Manichanh C](#). 2014. Short-Term Effect of Antibiotics on Human Gut Microbiota. *PLoS ONE.* 4(9). doi: 10.1371/journal.pone.0095476 PMID: 24748167
23. Dethlefsen L, Relman DA. 2010. Colloquium Paper : Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci.* 108: 4554–4561. doi: 10.1073/pnas.1000087107 PMID: 20847294
24. Cunningham, S.A., Kramer, M.R., and Narayan, K.M.V. 2014. Incidence of childhood obesity in the United States. *N. Engl. J. Med.* 370, 403–411
25. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes* 2006;55:1484-90.]
26. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr* 2011;6: 241-60
27. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Backhed F, Mithieux G. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014;156:84-96
28. Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashihara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun* 2013;4:1829
29. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev* 2011;12:449-58
30. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58:1091-103

BENEFITS OF ONCE DAILY USE OF DETEMIR IN TYPE 2 DIABETES MELITUS MANAGEMENT

Anak Agung Gede Budhiresna

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan-Universitas Warmadewa Denpasar.

Korespondensi : aqbudhiresna@yahoo.com

Abstract: Worldwide, both underdiagnosis and undertreatment leave many patients exposed to long periods of hyperglycemia and contribute to irreversible diabetes complications. Early glucose control reduces the risk of both macrovascular and microvascular complication. Insulin detemir is along-acting basal insulin approved for used in patients with type 2 diabetes (T2D). Insulin detemir has demonstrated equivalent glyceimic control and hypoglycemic risk when compared to insulin glargine, and insulin detemir has generally but not consistenly demonstrated less weight gain than insulin glargine in T2D. The benefits of basal insulin analogs relative to NPH insulin are well recognized, including less FBG variability, lower risk of hypoglycemia, and less weight gain specifically with inslin detemir. However, NPH insulin continues to be widely prescribed, which may be due in part to economic coniderations. While NPH insulin generally costs less per prescription, insulin detemir has been shown to be cost effective compared to NPH insulin as well as insulin glargine. Therefore, insulin detemir is an effective options from both clinical and economic perspective for patients with T2D who require basal insulin to achieve glyceimic control.

Keywords: diabetes mellitus, basal insulin, insulin detemir.

Introduction

The primary aim of diabetes management is to achieve satisfactory levels of glycaemic control, thereby reducing the risk of serious long-term diabetes related complications (UKPDS, 1998). Published data, however, suggest that the majority of people with type 2 diabetes (T2D) worlwide are not achieving the recommended targets set for good glycaemic control (Del Prato, et al. 2007). Unfortunately, among the diagnosed, undertreatment prevails

throughout the world, where as many as one-half to two-thirds of patients do not have an A1C<7% (Ali, et al. 2013). At levels much greater than 7%, fasting glucose is the important determinant of A1C, where as postprandial glucose may become more important around 7%-a level of glycaemia that may be sufficient for many patients. In addition, fasting as well as postprandial glucose contributes to macrovascular disease. Rising fasting glucose is associated with increase in vascular death and coronary heart disease (Sarwar, et al., 2010).

The progressive loss of beta-cell function that characterises T2D ideally requires concurrent changes in treatment allow people to reach an maintain adequate glycaemic control and most will require insulin therapy to achieve this (Turner, et al. 1999; Tibaldy, et al., 2007). Currently, insulin analogues are gaining wide acceptance and are frequently prescribed due to their distinguished pharmacodynamic and pharmacokinetic profile and based on evidence of their effectiveness and safety in clinical trials (Freeman, 2009), yet effectual use in the management of glycaemia remains a challenge, particularly in the developing countries where there is a sustained rise in prevalence of diabetes.

The introduction of basal insulin is a simple, effective and well-validated choice to start people with T2D on insulin therapy (Inzucchi, et al., 2012). Randomized controls trials have shown that the basal analogue insulin detemir can effectively improve glycaemic control with a lower risk of hypoglycaemia than with intermediate-acting human insulin NPH (Fajardo, et al., 2008; Blonde, et al., 2009), and is associated with less weight gain than NPH and the basal insulin analogue glargine (Fajardo, et al., 2008; Rosenstock, et al., 2008).

Pathophysiology of glucose tolerance: The rationale for earlier insulin initiation

In people with normal glucose tolerance, there is a competent time-related quantitative and qualitative b-cell response to the carbohydrate milieu (Fig. 1) (Drzewoski, et al., 2009). In people with dysglycemia and diabetes, continuous glucose measurement reveals a progressive deterioration of

glucose homeostasis that has harmful effects on both b-cells and the endothelium (Gerstein et al., 2012). The underlying pathophysiology in the early phase of glucose intolerance is a loss of pulsatile insulin secretion and a deficit in acute insulin response to a nutrient load (Meier, et al., 2012). During this early phase there is a dramatic increase in insulin resistance, along with appropriate hyper-glucagonemia resulting in excessive hepatic gluconeogenesis (Meier, et al., 2012). These three factors—insulin deficit, enhanced glucagon response, and insulin resistance—interact in a vicious cycle, resulting in a state of glucotoxicity and lipotoxicity (gluco-lipo-toxicity) as driving forces for the progressive loss of b-cell secretory capacity and mass (Mitrakou, et al., 1992) along with the impact of inflammation and the presence of cytokines and amyloid (Halban, et al., 2014). With an early insulin deficit playing such a key role, the question arises as to whether near to normal control of fasting plasma glucose (FPG), and/or post prandial glucose (PPG), and/or glucose variability can prevent or reverse this vicious cycle early in the natural history of abnormal glucose tolerance.

A retrospective analysis of data from primary care practices in Europe showed that between 2005 and 2010, the time from type 2 diabetes diagnosis to insulin initiation increased by approximately 2 years. During the same period, the percentage of patients with at least 1 microvascular complication increased (Kostev and Mergenthaler, 2011).

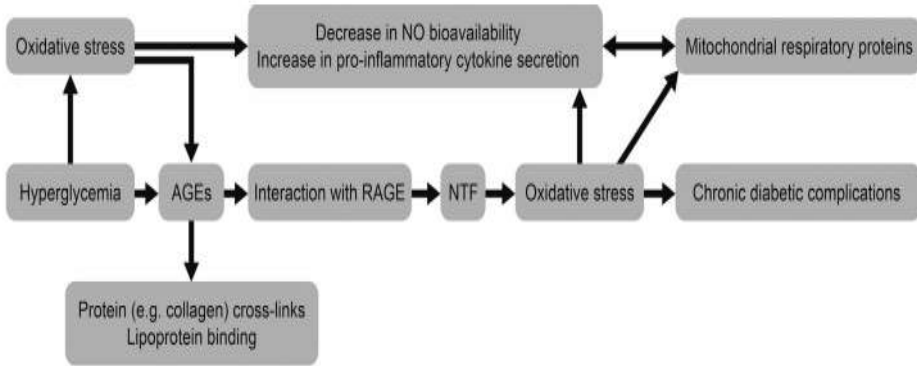


Fig. 1 The vicious circle of ‘metabolic memory. AGEs advanced glycation end-products, NO nitric oxide, NTF neurotrophic factor, RAGE receptor for advanced glycation end-product. Reproduced with permission from Drzewoski J, Kasznicki J, Trojanowski Z. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119:493–500.

The choice of initial insulin

The ADA and EASD recommend starting insulin treatment with basal insulin based on both the efficacy and relative safety of this approach (Inzucchi et al., 2012). Evidence for this strategy comes from the 4 T Study, which compared basal, prandial, and biphasic insulins. After 3 years, the endpoint A1C was similar in all 4 T study groups (6.8%–7.1%; $p = 0.28$), and all 3 approaches reduced fasting glucose to a comparable degree ($p = 0.83$). A prandial approach had the greatest effect on postprandial glucose, and significantly more patients achieved an A1C $\leq 6.5\%$ using prandial injections (45%; $p = 0.006$) or basal insulin (43%; $p = 0.03$) than biphasic insulin (32%). However, in terms of adverse effects, the basal group experienced less hypoglycemia and weight gain than the other approaches, while the biphasic group had an intermediate incidence of hypoglycemia, and the prandial group had the most hypoglycemic events. Patients receiving prandial insulin gained the most weight (Holman, et al., 2009). These results are not surprising—prandial insulin is hard to manage for both patients and clinicians owing to the challenges of proper timing and appropriate matching of carbohydrate to

insulin. When these factors do not align, more hypoglycemia and compensatory eating can occur.

IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

Minimizing risk of hypoglycemia

Glycemic control involves not only reducing A1C but also minimizing the risk of hypoglycemia, and earlier introduction of basal insulin can achieve both goals. In meta-analysis of pooled data from studies of basal insulin added to metformin showed that any hypoglycemia (defined as an A1C<70 mg/dL) occurred at a rate of only 3 episodes per patient per year, while nocturnal hypoglycemia occurred less than once a year, and severe hypoglycemia requiring another person's assistance was extremely rare, occurring at a rate of only 0.07 events per patient per year (Bergenstal, 2012). These results make a good case for using basal insulin earlier in the paradigm of T2D treatment when patients have less disease progression (as is generally the case for patients receiving a single anti diabetic agent).

The benefits of using basal insulin as a second-line agent, which is advocated in the 2012 ADA/EASD recommendations (Inzucchi et al., 2012). Zilov, et al., 2013, are demonstrated in the insulin detemir in the management of T2D in non-Western countries. In this study, patients already receiving insulin detemir, bolus insulin aspart or biphasic insulin aspart 30, alone or in combination, to evaluate their safety and effectiveness in routine clinical practice. Significantly improved A1C reductions occurred with basal insulin detemir, bolus insulin aspart or biphasic insulin aspart ($p < 0.001$). The incidence of major hypoglycemia decreased significantly over 24 weeks in both insulin-naïve and insulin-experienced group ($p < 0.0001$). Four open label trials have compared insulin detemir to insulin glargine in T2D. These studies found no significant differences in A1C improvement between the treatment groups (Swinnen, et al., 2010; Raskin, et al., 2009; Hollander, et al., 2008). There were no differences in FPG change or

risk of hypoglycemia between these treatments. When insulin detemir and NPH insulin were compared in four studies of patients with T1D, A1C improvements was similar (Philis-Tsimikas, et al., 2006; Hermansen, et al., 2006). Improvement in FPG also tended to be similar in these studies. The risk of hypoglycemia varied, with two studies showing similar risk, (Raslova, et al., 2004; Haak, et al., 2005) and other studies showing a decreased risk with insulin detemir (Philis-Tsimikas, et al., 2006; Hermansen, et al., 2006).

Minimizing weight gain

In the UKPDS study, weight gain was significantly higher in the intensive group (mean 2.9 kg) than in the conventional group ($p < 0.001$), and patients receiving insulin had a more pronounced gain in weight (4.0 kg) than those assigned chlorpropamide (2.6 kg) or glibenclamide (1.7 kg) (Sarwar et al., 2010). Although additional insulin use is always concerning for weight gain, in the UKPDS the early combination of sulfonylurea and insulin did not promote weight gain as compared to patients allocated to therapy with insulin alone (Wright et al., 2002). One of the key concerns, especially in T2D, with starting insulin therapy is weight gain. An unexpected finding in studies of patients with T1D treated with insulin detemir was decreased weight gain compared to those patients treated with NPH insulin (Meneghini, et al., 2010). In head to-head comparisons of insulin glargine and insulin detemir, weight change was similar in patients with T1D while insulin detemir tended to have a favorable weight change in patients with T2D

Basal insulin titration

Patient-driven titration of insulin is a growing trend that can facilitate the introduction of insulin. In the PREDICTIVE study, patients self titrating their insulin dose likewise experienced significantly greater A1C (-0.6% vs -0.5% ; $p = 0.01$) and FPG reductions (-34 vs -22 mg/dL; $p < 0.0001$) compared to patients whose basal insulin doses were determined by a physician. Mean

body weight remained the same at 26 weeks in both groups. Rates of overall hypoglycemia were higher among patients self-titrating their insulin dose (6.44 events per patient per year) than patients in the physician-directed group (4.95 events per patient per year), but major hypoglycemic events were rare in both groups (0.26 events/patient/year for the patient-driven group and 0.20 events/patient/year for the physician-driven group; $p = 0.2395$) (Meneghini, et al., 2007).

Conclusions

Insulin detemir is a long-acting basal insulin approved for once- or twice-daily use in T2D. Insulin detemir has demonstrated equivalent or improved glycemic control and hypoglycemic risk when compared to insulin glargine, and while data are not consistent, insulin detemir has generally demonstrated less weight gain than insulin glargine in T2D. While insulin detemir may be dosed twice daily to achieve optimal glycemic response, observational data suggest that the daily average doses dispensed to patients with T2D are similar between insulin detemir and insulin glargine. The benefits of the analog basal insulins relative to NPH insulin are well recognized, including less FBG variability, lower risk of hypoglycemia, and less weight gain specifically with insulin detemir relative to NPH insulin. However, NPH insulin continues to be widely prescribed. This may be due in part to economic considerations. Therefore, insulin detemir is an effective option from both clinical and economic perspectives for patients with T2D who require basal insulin to achieve glycemic control.

References

- Meneghini L, Liebl A, Abrahamson MJ. Insulin detemir: A historical perspective on a modern basal insulin analogue. *Prim Care Diabetes*. 2010 Apr; 4 Suppl 1:S31–42
- Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1176- 8.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Sep; 25(6):542–8.

Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008 Nov; 30(11):1976–87.

Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Mar; 51(3):408–16.

Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinnsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1569–81.

Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1269–74.

Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Nov;66(2):193–201.

Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower withinsubject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):56–64.

Ali, M. K., Bullard, K. M., Saaddine, J. B., Cowie, C. C., Imperatore, G., & Gregg, E. W. (2013). Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1613–1624

Bergenstal, R. (2012). Hypoglycaemia event rates in type 2 diabetes patients treated with insulin glargine plus metformin & sulphonylurea. In L. Meneghini AHB, T. Reid, M. P. Dain, W. Landgraf, A. Vlahjic, L. Traylor, & J. H. DeVries (Eds.), *Barcelona, Spain: Controversies to consensus in diabetes, obesity, and hypertension (CODHy)*.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 55, 1577–1596.

Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 359, 1577–1589.

Kostev, K., & Mergenthaler, U. (2011). Time to insulin initiation, glucose control and occurrence of diabetes related complications in France, Germany and UK from 2005 to 2010. *Diabetologia*, 54, S159–S160.

Meneghini, L., Koenen, C., Weng, W., & Selam, J. L. (2007). The usage of a simplified selftitration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes—results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 9, 902–913.

Wright, A., Burden, A. C., Paisey, R. B., Cull, C. A., & Holman, R. R. (2002). Sulfonylurea inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*, 25, 330–336.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.

Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract Suppl* 2007; (157):47–57.

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005–12.

Tibaldi J, Rakel RE. Why, when and how to initiate insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61:633–44.

Freeman JS. Insulin analog therapy: improving the match with physiologic insulin secretion. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:26–36.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623–31.

Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008;25:916–23

Drzewoski J, Kasznicki J, Trojanowski Z. The role of “metabolic memory” in the natural history of diabetes mellitus. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119:493–500.

Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complication*, 2015; 29: 295-301.

Zilov A, El Naggar N, Shah S, Shen C, Haddad J. Insulin detemir in the management of type 2 diabetes in non-Western countries: Safety and effectiveness data from the A1chieve observational study. *Diabetes Clin Pract*, 2013; 101: 317-25.

INSULIN INTENSIFICATION: WHEN SIMPLE INJECTION DOES NOT CONTROL BLOOD GLUCOSE

Wira Gotera

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) mempengaruhi lebih dari 26 juta orang di Amerika Serikat, dengan 90-95% merupakan DM tipe 2 (1). Berdasarkan perjalanan penyakitnya yang progresif, banyak pasien memerlukan terapi insulin (2). Panduan dari American Diabetes Association (ADA) dan European Association for the Study of Diabetes (EASC) merekomendasikan pemberian sekretagogus insulin, seperti sulfonilurea, dihentikan pada saat memulai inisiasi insulin untuk menurunkan risiko hipoglikemia, dan terapi sebaiknya diintensifikasi bila nilai HbA1c tetap di atas target pada saat 3 bulan setelah memulai inisiasi insulin (3).

Penggunaan Insulin pada DM tipe 2

Uji coba klinis membantu menentukan cara terbaik untuk mencapai kontrol glikemik. Penggunaan insulin pada penanganan DM tipe 2 telah berkembang melalui uji coba klinis regimen pengobatan, difasilitasi oleh pengenalan dan evolusi insulin analog yang baru. Khususnya, insulin analog basal kerja panjang, insulin glargin, dan insulin detemir telah menjadi acuan terapi insulin pada DM tipe 2 (4).

Memulai Inisiasi Terapi Insulin

Terapi insulin diindikasikan pada pasien dengan target glikemik tidak tercapai dengan 2 atau lebih obat antihiperqlikemik oral dan pada pasien dengan kondisi hiperqlikemik berat yang ditunjukkan oleh glukosa plasma puasa lebih dari 250 mg/dL, HbA1c lebih dari 10%, dan/atau terdapat gejala hiperqlikemia.

Insulin dapat diberikan sendiri atau kombinasi dengan obat antihiperqlikemik oral (1).

Dengan tercapainya target HbA1c, kadar glukosa *postprandial* berkontribusi lebih banyak dibandingkan dengan kadar glukosa puasa. Dengan menambahkan insulin analog kerja cepat atau obat antihiperqlikemik oral saat makan untuk menurunkan kadar glukosa *postprandial* dapat juga menurunkan kadar HbA1c dengan penambahan berat badan yang lebih sedikit dan kondisi hipoglikemia yang lebih jarang dibandingkan dengan meningkatkan dosis insulin basal (1).

Jenis-jenis Insulin

1. Insulin analog kerja cepat

Ketika diberikan 0-15 menit sebelum makan, insulin analog kerja cepat bekerja menyerupai insulin fisiologis yang peningkatannya distimulasi oleh makanan. Insulin dapat disuntikkan selama atau setelah makan. Dosisnya dapat disesuaikan sesuai jumlah makanan yang dikonsumsi (1).

2. Insulin kerja cepat

Insulin reguler sebaiknya diberikan 30 menit sebelum makan. Meta-analisis menunjukkan bahwa insulin analog kerja cepat memberikan kontrol glukosa *postprandial* yang lebih baik, hipoglikemia yang lebih sedikit, dan meningkatkan fleksibilitas waktu pemberian dibandingkan dengan insulin reguler (1).

3. Insulin analog kerja intermediet dan panjang

Neutral protamine Hagedorn (NPH) umumnya membutuhkan dosis pemberian 2 kali sehari. Terdapat variabilitas interindividu dan intraindividu yang besar pada waktu puncak dan kadar maksimal, membuat respon glukosa sulit diprediksi (1).

Insulin glargin biasanya membutuhkan dosis 1 kali sehari. Kadang-kadang pasien yang mendapat dosis yang tinggi membutuhkan pemberian dua kali sehari. Untuk insulin detemir, sering memerlukan dosis 2 kali sehari. Penelitian acak klinis pada pasien DM tipe 2 menunjukkan

pemberian insulin glargin atau detemir dengan dosis 1 kali sehari memberikan efek penurunan HbA1c yang sama namun efek hipoglikemik yang lebih rendah dibandingkan dengan insulin NPH dengan dosis 2 kali sehari (1).

4. Insulin premix

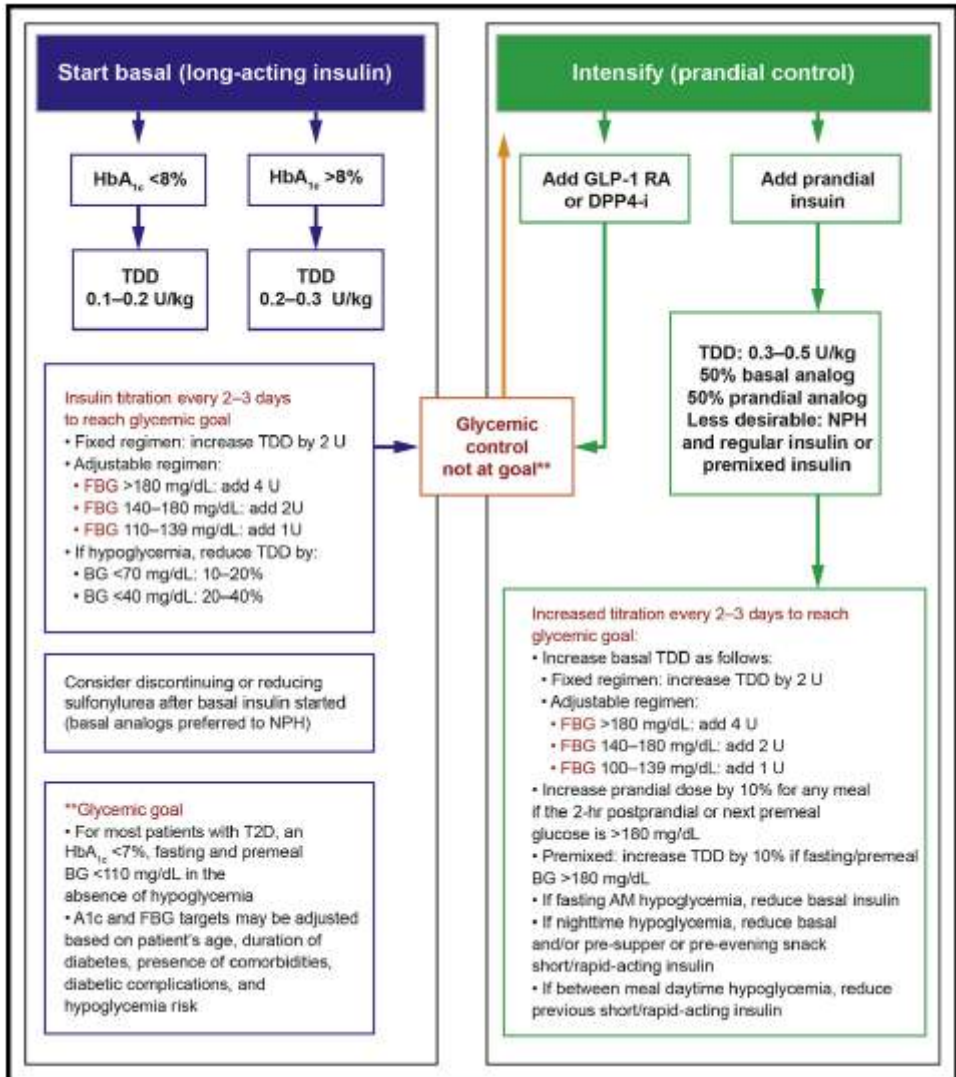
Insulin premix biasanya diberikan sebelum makan pagi dan makan malam. Keuntungan utama penggunaan insulin premix adalah pemberiannya 2 kali sehari. Penelitian jangka pendek menunjukkan insulin premix memiliki kontrol glikemik yang serupa, namun kejadian hipoglikemia yang lebih tinggi, dibandingkan dengan insulin basal sendiri. Insulin basal bolus memberikan kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan dengan insulin premix (1).

Intensifikasi Regimen Insulin

Insulin prandial diindikasikan pada pasien dengan kadar HbA1c tetap tinggi meskipun mencapai kadar glukosa puasa dengan menggunakan insulin basal. Insulin analog prandial dapat ditambahkan secara bertahap, dimulai dengan pemberian pada saat makan porsi terbesar dan kemudian dilanjutkan pada makan kedua dan ketiga dalam interval 8-12 minggu jika target HbA1c belum tercapai. Dosis awal 2-4 unit dapat dinaikkan 1-2 unit setiap 3 hari jika kadar glukosa sebelum makan yang selanjutnya belum mencapai 70 – 130 mg/dL. Menggunakan pendekatan bertahap tersebut, Meneghini dkk menjabarkan bahwa setelah 48 minggu, HbA1c turun 1.2% dan 75% pasien menggunakan 3 kali suntikan insulin prandial setiap hari (1).

Ketika pasien tidak mau menggunakan lebih dari 2 injeksi per hari, pendekatan yang dipilih adalah dengan insulin basal kerja lama dan insulin prandial kerja cepat pada saat makan porsi terbesar dibandingkan insulin premix. Insulin prandial dapat disesuaikan dengan porsi makanan menggunakan pengukuran karbohidrat, dimana dosis insulin diberikan berdasarkan kuantitas karbohidrat yang dikonsumsi. Sebagai alternative, pemberian insulin juga dapat diberikan sebagai dosis tetap yang dapat mengarah pada kepatuhan terapi. Insulin dapat dititrasi secara independen

berdasarkan kemampuan dan kemauan pasien, dengan arahan dari dokter sesuai dengan kebutuhan (1).



Gambar 1. Cara intensifikasi regimen insulin. Dikutip dari Moghissi dkk, 2014.

Daftar Pustaka

1. Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2014;311(22):2315-2325.
2. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2015. 1-12.
3. Patrick AR, Fischer MA, Choudhry NK, Shrank WK, Seeger JD, Liu J, et al. Trends in Insulin Initiation and Treatment Intensification Among Patients with Type 2 Diabetes. *Society of General Internal Medicine* 29(2):320–7.
4. Moghissi E, King AB. Individualizing Insulin Therapy in the Management of Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*. 2014(07)022.1-8.

THE APPLICATION OF TECOS CARDIOVASCULAR SAFETY STUDY IN CINICAL PRACTICE

Wira Gotera

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Kontrol glikemik yang baik pada pasien Diabetes Tipe 2 dapat menurunkan resiko komplikasi diabetes related mikrovascular. Terdapat banyak jenis obat antihiperqlikemik yang berlisensi yang digunakan luas sebagai terapi diabetes tipe 2, namun mulai muncul pertanyaan mengenai keamanan jangka panjang terhadap komplikasi kardiovaskular dari sekian banyak obat yang dipakai luas di kalangan masyarakat. Lembaga Internasional telah merespon banyaknya pertanyaan mengenai isu di atas dengan menyediakan anti hiperqlikemik yang baru yang tidak hanya memiliki kemampuan dalam hal menurunkan gula darah tetapi juga tidak berkaitan dengan peningkatan kejadian major kardiovaskular.

Sitagliptin, preparat oral yang merupakan suatu Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, memperpanjang kerja dari hormon incretin, termasuk glucagon-like peptide dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide, dengan menghambat kerusakannya. Mekanisme ini meningkatkan glikemik kontrol pada pasien diabetes tipe 2, secara primer dengan menekan kadar glucagon dan meningkatkan sekresi insulin endogen. Dua penelitian meta-analisis control trial sebelumnya menyebutkan bahwa, DPP-4 inhibitor tidak secara langsung meningkatkan ataupun menurunkan jumlah komplikasi kardiovaskular tetapi meningkatkan keamanan terkait tingginya resiko perawatan di rumah sakit akibat gagal jantung.

Pada penelitian *Trial Evaluating Cardiovascular Outcome with Sitagliptin (TECOS)*, diteliti keamanan kardiovaskular jangka panjang dari penambahan sitagliptin dibandingkan dengan sitagliptin sebagai preparat tunggal ada pasien diabetes tipe 2 dengan komplikasi kardiovaskular yang

telah ada. Kejadian kardiovaskular yang dimaksud antara lain gabungan dari penyakit kematian oleh kasus kardiovaskular, *non fatal* infark myokard, *non fatal* stroke, atau perawatan di rumah sakit yang disebabkan oleh *unstable angina*.

Pada penelitian besar yang dilakukan terhadap pasien diabetes tipe 2 dan telah memiliki penyakit kardiovaskular, diperoleh hasil dengan penambahan pemberian sitagliptin pada pengobatan sehari-hari mereka di antara pasien dengan glikemik kontrol yang seimbang tidak memberikan pengaruh terhadap kejadian atherosclerosis kardiovaskular. Sitagliptin tidak merubah resiko kematian yang disebabkan baik oleh kejadian kardiovaskular atau non kardiovaskular. Pemberian sitagliptin juga tidak berhubungan dengan perawatan di rumah sakit untuk kasus gagal jantung.

Tidak didapatkan peningkatan kejadian hipoglikemi pada pasien yang mendapat sitagliptin dibandingkan dengan kelompok yang mendapat placebo. Pada penelitian menunjukka, pada penggunaan sitagliptin tidak berkaitan dengan efek jangka panjang terhadap kejadian kardiovaskular pada penelitian jangka pendek terhadap DPP-4 inhibitor yang lain seperti, saxagliptin dan alogliptin.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Table 1. Rates of Composite Cardiovascular Outcomes and Key Secondary Outcomes.

Outcome	Sitagliptin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	no. per 100 person-yr	no. (%)	no. per 100 person-yr		
Per-protocol analysis						
No. of patients in analysis	7257		7266			
Cardiovascular outcome						
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: primary composite outcome	695 (9.6)	3.73	695 (9.6)	3.82	0.98 (0.88–1.09)	<0.001*
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: secondary composite outcome	609 (8.4)	3.24	602 (8.3)	3.28	0.99 (0.89–1.11)	<0.001*
Noncardiovascular outcome						
Acute pancreatitis	20 (0.3)	0.10	11 (0.2)	0.06	1.80 (0.86–3.76)	0.12
Charter-defined cancer	248 (3.4)	1.30	260 (3.6)	1.40	0.93 (0.78–1.10)	0.38
Pancreatic cancer	9 (0.1)	0.05	10 (0.1)	0.05	0.91 (0.37–2.25)	0.85
Severe hypoglycemia	144 (2.0)	0.77	125 (1.7)	0.68	1.13 (0.89–1.44)	0.31
Intention-to-treat analysis						
No. of patients in analysis	7332		7339			
Cardiovascular outcome						
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: primary composite outcome	839 (11.4)	4.06	851 (11.6)	4.17	0.98 (0.89–1.08)	0.65
Cardiovascular death	311 (4.2)		291 (4.0)			
Nonfatal myocardial infarction	275 (3.8)		286 (3.9)			
Nonfatal stroke	145 (2.0)		157 (2.1)			

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

No. of patients in analysis	7332		7339			
Cardiovascular outcome						
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina: primary composite outcome	839 (11.4)	4.06	851 (11.6)	4.17	0.98 (0.89–1.08)	0.65
Cardiovascular death	311 (4.2)		291 (4.0)			
Nonfatal myocardial infarction	275 (3.8)		286 (3.9)			
Nonfatal stroke	145 (2.0)		157 (2.1)			
Hospitalization for unstable angina	108 (1.5)		117 (1.6)			
Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke: secondary composite outcome	745 (10.2)	3.58	746 (10.2)	3.62	0.99 (0.89–1.10)	0.84
Cardiovascular death	313 (4.3)		293 (4.0)			
Nonfatal myocardial infarction	285 (3.9)		294 (4.0)			
Nonfatal stroke	147 (2.0)		159 (2.2)			
Secondary outcome						
Cardiovascular death	380 (5.2)	1.72	366 (5.0)	1.67	1.03 (0.89–1.19)	0.71
Hospitalization for unstable angina	116 (1.6)	0.54	129 (1.8)	0.61	0.90 (0.70–1.16)	0.42
Fatal or nonfatal myocardial infarction	300 (4.1)	1.42	316 (4.3)	1.51	0.95 (0.81–1.11)	0.49
Fatal or nonfatal stroke	178 (2.4)	0.83	183 (2.5)	0.87	0.97 (0.79–1.19)	0.76
Death from any cause	547 (7.5)	2.48	537 (7.3)	2.45	1.01 (0.90–1.14)	0.88
Hospitalization for heart failure†	228 (3.1)	1.07	229 (3.1)	1.09	1.00 (0.83–1.20)	0.98

Table 1. (Continued.)

Outcome	Sitagliptin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)	no. per 100 person-yr	no. (%)	no. per 100 person-yr		
Hospitalization for heart failure or cardiovascular death†	538 (7.3)	2.54	525 (7.2)	2.50	1.02 (0.90–1.15)	0.74
Noncardiovascular outcome						
Acute pancreatitis	23 (0.3)	0.11	12 (0.2)	0.06	1.93 (0.96–3.88)	0.07
Charter-defined cancer	268 (3.7)	1.25	290 (4.0)	1.37	0.91 (0.77–1.08)	0.27
Pancreatic cancer	9 (0.1)	0.04	14 (0.2)	0.07	0.66 (0.28–1.51)	0.32
Severe hypoglycemia	160 (2.2)	0.78	143 (1.9)	0.70	1.12 (0.89–1.40)	0.33

* The P value is for the noninferiority of sitagliptin, as compared with placebo, which was calculated by determining whether the upper boundary of the two-sided 95% confidence interval of the hazard ratio exceeded 1.30. All other listed P values are based on the Wald statistic from a Cox model stratified according to region with a test of differences in hazard ratios.

† The analyses of hospitalization for heart failure were adjusted for a history of heart failure at baseline.

Mengumpulkan 14000 pasien DM tipe 2 yang disertai penyakit kardiovaskular memang hal yang cukup sulit. Sejak penelitian TECOS dilakukan pertama kali, penggunaan incretin based therapy meningkat, penurunan penggunaan thiazolidinediones dikarenakan alasan keamanan dan beranjak ke

penggunaan insulin. Data penunjang lainnya menyebutkan akumulasi terkait penggunaan sitagliptin kombinasi dengan obat oral lain serta insulin. Sebagai hasilnya, penelitian TECOS yang dimulai pada September 2010 dengan menyertakan subjek penelitian yang mendapat insulin dan menurunkan jumlah peserta penelitian yang mendapat pioglitazone dimulai baseline 2000 menjadi 1000. Penelitian kedua dilakukan pada tahun 2012 dilakukan revisi dimana dilakukan eliminasi ada jumlah pasien yang menerima pioglitazone. Penelitian untuk menilai keamanan kardiovaskular terkait medikamentosa terapi diabetes dilakukan oleh perusahaan farmasi. Kolaborasi antara industry dan akademika yang menilai efek kardiovaskular diharapkan dapat melakukan penelitian yang efektif dan efisien sehingga didapatkan analisis data yang baik.

Daftar Pustaka

1. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-242.
2. Green JB, Bethel A, Paul KS, Ring A, Kaufman KD, Saphiro DR et al. Rationale, Design, and Organization of a Randomized Controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in Patient with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. *Am heart J.*2013;166: 983-989.
3. Mannucci E, Rotella CM. Future Perspective on Glucagon-Like Peptide-1, Diabetes and Cardiovascular Risk. *J Nutrition Metab Cardiovasc Dis.*2008; 18:639-45.
4. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl Med.* 2007;356: 2457-2471.

OBESITAS PADA ANAK dan REMAJA

I Made Arimbawa

Sub Bagian Endokrinologi Anak, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNUD/RSUP Sanglah

Pendahuluan

Obesitas mulai menjadi masalah kesehatan diseluruh dunia, bahkan WHO menyatakan bahwa obesitas sudah merupakan suatu epidemi global, sehingga obesitas sudah merupakan suatu problem kesehatan yang harus segera ditangani.¹ Prevalens obesitas pada anak-anak dan remaja meningkat pesat di seluruh dunia. Menurut *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES), pada tahun 2011-2012, 16,9% anak usia 2 sampai 19 tahun, serta 34,9% dewasa berusia 20 tahun atau lebih mengalami obesitas.² Melihat kecenderungannya, angka kejadian *overweight* dan obesitas anak secara global meningkat dari 4,2% pada tahun 1990 menjadi 6,7% pada tahun 2010. Angka ini diperkirakan akan mencapai 9,1% atau 60 juta ditahun 2020.³ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 Kementerian Kesehatan, secara nasional menunjukkan bahwa masalah *overweight* dan obesitas pada anak umur 5-12 tahun sebesar berturut-turut 10,8 % dan 8,8%, sudah mendekati perkiraan angka dunia di tahun 2020 (9,1%).⁴ Di Denpasar prevalens obesitas pada remaja 11-17 tahun pada tahun 2002 sebesar 11%⁵, sedangkan di Bali, Dewi dan Sidiarta (2013) mendapatkan prevalens obesitas 15% pada anak berusia 10-12 tahun.⁶

Delapan puluh persen dari obesitas remaja akan menetap sampai dewasa. Obesitas pada anak dan remaja merupakan masalah yang kompleks, sebagian besar penyebabnya tidak diketahui. Obesitas pada masa remaja merupakan risiko masalah kesehatan pada masa tua. Komplikasi metabolik yang berhubungan dengan obesitas, seperti resistensi insulin, hipertensi, dan hiperlipidemia, yang secara historis ditemui terutama pada populasi dewasa,

meningkat juga pada anak dan remaja.⁷ Hal lain yang bisa timbul antara lain gangguan pernafasan, kelainan ortopedi, kolelitiasis, dan *early maturation*.

Untuk itu peran dokter anak sangat penting untuk mengenali dan mencegah timbulnya obesitas pada anak dan remaja sehingga tidak berlanjut menjadi obesitas pada dewasa.

Definisi dan Kriteria Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai keadaan terdapatnya akumulasi sel lemak yang berlebihan yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan khususnya faktor risiko kardiovaskular. Indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran berat badan terhadap tinggi badan merupakan metode yang berguna untuk menilai lemak tubuh dan diukur dengan cara berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter).^{8,9} Berbeda dengan orang dewasa dimana penggunaan *cut-off point* nya dengan angka tertentu dan tetap, pada anak menggunakan kurva IMT yang berbeda untuk masing-masing umur. Konsensus internasional untuk penentuan gizi lebih adalah berdasarkan grafik IMT berdasarkan usia dan jenis kelamin. Saat ini ada tiga klasifikasi yang digunakan untuk anak dan remaja yaitu *Center for Disease Control and Prevention 2000 (CDC 2000)*, *International Obesity Task Force (IOTF)*, dan *World Health Organization 2006, (WHO 2006)*.⁸⁻¹⁰ Berdasarkan hal tersebut dan untuk kepentingan klinis praktis dalam menentukan klasifikasi mana yang dapat digunakan sebagai uji tapis obesitas, maka untuk anak usia di bawah 2 tahun memakai IMT WHO 2006. Dikatakan *overweight* bila z score > +2 dan obesitas bila z score > +3. Untuk anak usia 2 – 18 tahun menggunakan IMT CDC tahun 2000. Obesitas didefinisikan bila mempunyai IMT di atas persentil 95, sedangkan *overweight* bila IMT berada antara persentil 85 sampai persentil 95.¹⁰

Perjalanan Perkembangan Obesitas

Terdapat 3 periode kritis dalam masa tumbuh kembang anak dalam kaitannya dengan terjadinya obesitas, yaitu: periode *pranatal*, terutama trimester 3

kehamilan, periode *early adiposity rebound* yaitu IMT terendah yang terjadi lebih dini dan cepat (< 5 tahun) dan periode remaja.^{11,12}

Patofisiologi, Etiologi dan Manifestasi Klinis Obesitas pada Anak dan Remaja

Obesitas merupakan keadaan yang disebabkan oleh berbagai hal seperti faktor genetik, pola hidup/*behavior* dan faktor lingkungan. Secara sederhana penyebab obesitas dapat dibagi menjadi

- a. Obesitas primer disebabkan oleh faktor idiopatik (nutrisional) yang dapat diubah seperti pola makan, aktivitas fisik, pola hidup santai/*sedentary behaviour* dan faktor lingkungan. Obesitas tipe ini hampir terdapat pada sebagian besar populasi.
- b. Obesitas sekunder atau non-nutrisional karena endogen (yang disebabkan oleh kelainan hormonal, sindrom, atau defek genetik yang hanya mencakup kurang dari 10% kasus. Faktor ini tidak dapat diubah yaitu faktor genetik dengan gen-gen penyebab obesitas seperti leptin, MC4R, α -MSH, sindrom tertentu seperti *Prader Willi*, *Beckwith-Wiedeman*, *Laurence-Moon-Biedl* dan lain-lain (tabel 1)

Secara matematis regulasi berat badan dapat dirumuskan dengan:

$$\text{Energi yang disimpan} = \text{Asupan Energi} - \text{Energi yang digunakan}$$

Sehingga kalau asupan energi bertambah sedangkan energi yang digunakan sedikit maka energi yang disimpan akan semakin banyak yang kemudian disimpan dalam bentuk lemak.

Manifestasi klinis obesitas dengan mudah dapat dilihat seperti wajah bulat, pipi tembem, dagu ganda atau berlipat, hidung dan mulut relatif kecil, leher pendek, *mammae* membesar, perut membuncit kadang-kadang disertai *striae* berwarna putih, penis tertanam dalam jar lemak pubis seolah-olah seperti mikropenis (buried penis). Bagian dalam paha menempel kadang-kadang terjadi lecet dengan bau kurang enak, kaki berbentuk X.

Walaupun secara kasat mata obesitas dapat dengan mudah didiagnosis tetapi pengukuran antropometrik tetap diperlukan untuk mengetahui secara pasti berapa banyak kelebihan berat badan tersebut.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Berbagai indeks antropometrik sering dipergunakan untuk menilai keadaan ini seperti berat badan per umur, berat badan per tinggi badan, IMT, dan indeks ponderal. Di samping itu juga sering digunakan ukuran tebal lipatan kulit, lingkaran pinggang (LP), rasio lingkaran pinggang terhadap lingkaran pinggul.⁸

Tabel 1. Penyebab obesitas sekunder, dapat berupa lesi struktural atau biokimia yang jelas seperti akibat kelainan kromosom, organ endokrin, penyakit infeksi, atau sama sekali sebabnya tidak diketahui¹³

Sindrom/hormonal	Lesi struktural/biokimia	Gambaran Klinis
Prader-Labhart-Willi	Delesi kromosom 15q11-15	Perawakan pendek-tangan dan kaki kecil, retardasi mental (RM) dan hipotoni kongenital, kriptorkidisme, kelainan mata, mulut mencucu.
Alstrom	Tidak diketahui	Kebutaan pada masa anak karena degenerasi retina, tuli syaraf, akantosis nigrikans, nefropati kronis, hipogonad primer pada laki-laki, diabetes resistensi insulin, obesitas infantil (yang dapat menghilang pada masa dewasa).
Laurence-Moon-Bardet Biedl	Tidak diketahui	Retinitis pigmentosa dan retardasi mental, polidaktili, hipogonad sentral, intoleransi glukosa, ketulian, kelainan ginjal.
Carpenter	Tidak diketahui	Retadasi mental dan akrosepali, polidaktili-sindaktili, hipogonad laki
Cohen	Tidak diketahui	Mikrosepali & RM, perawakan pendek, muka dismorfik

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

Lesi hipotalamus didapat	Infeksius (sarkoid, tuberkulosis, araknoiditis, ensefalitis), malformasi vaskular, neoplasma, trauma	Hipertropi adiposit-hipoplasi, sakit kepala & gangguan viseral, hiperfagi & hipodipsia, hipersomnolen, kejang, gg perilaku; hipogunad sentral, hipotiroid, hipoadrenalisme, hiperinsulinemia sentral (vagal) dan diabetes insipidus, hiper prolaktinemia dan galaktore, hiperlipidemia tipe IV
Blamst	Tidak diketahui	Tungkai bengkak dan torsi tibial
Cushings	Hiperkortisolisme	Muka bulat, obesitas sentral (dengan penurunan masa tubuh), gangguan pertumbuhan masa tubuh), gangguan pertumbuhan tinggi, intoleransi glukosa.
Hipertiroidisme	↓ TRH sentral atau TSH atau hormon tiroid (↑ TSH biasanya autoimun)	Keadaan hipometabolik (konstipasi hipotensi, dengan kretinisme (bila kongenital))
Pseudo-hipoparatiroidisme (tipe 1)	Familial (X-linked?), resistensi terhadap hormon paratiroid	Perawakan pendek, merakarpal dan metatarsal pendek, leher pendek, kepala bulat, kalsifikasi subkutan dan ↑ risiko endokrinopati lain (hipotiroidisme, hipogonad)
Hiperinsulinisme primer	Nesidoblastosis, Sindrom, Beckwith-Wiederman, Insulinoma	Gejala-gejala hipoglikemia, hemi hipertofi neonatal (sindrom Beckwith-wiederman), tidak tahan puasa,

DAMPAK KOMORBIDITAS OBESITAS PADA ANAK dan REMAJA

Keadaan obesitas dapat mengakibatkan berbagai hal mulai dari masa kanak-kanak sampai dewasa muda. Keadaan yang dapat ditimbulkan termasuk stres sosial dan psikologis, kelainan metabolik dan kelainan fisik disamping komplikasi yang dapat terjadi pada dewasa nanti. Beberapa dampak komorbiditas diantaranya:

a. Sindrom metabolik (SM)

Penelitian tentang SM pada anak dan remaja telah banyak dilakukan di dunia termasuk Indonesia. Penelitian di Semarang melaporkan prevalensi SM pada kelompok obesitas usia rerata 13 tahun adalah 31,6%¹⁴ dan di Jakarta mendapatkan prevalensi SM sebesar 34% pada 50 remaja obes berusia 10-19 tahun.¹⁵ Pada tahun 2007, *International Diabetes Federation* (IDF) menerbitkan usulan kriteria SM khusus anak-anak dan remaja untuk memberikan pedoman dalam membuat definisi yang seragam.¹⁶ Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) mencoba membuat kriteria diagnosis SM yang dapat digunakan pada populasi anak Indonesia.¹⁷ Untuk kriteria obesitas dipakai antropometri lingkaran pinggang (LP), karena merupakan indikator yang lebih akurat dalam mengidentifikasi gangguan metabolisme pada anak-anak dan lebih memberikan perkiraan massa lemak visceral dibandingkan IMT.¹⁸

Adapun kriteria SM yang dimodifikasi menurut IDAI jika memenuhi obesitas abdominal yang ditandai dengan $LP \geq P_{80}$ menurut Taylor dkk (2000)¹⁹ dan ditambah dengan ≥ 2 parameter berikut:¹⁷

1. Tekanan darah :

Hipertensi adalah nilai rata-rata tekanan darah sistolik dan atau diastolik lebih dari persentil ke-95 berdasarkan jenis kelamin, usia, dan tinggi badan (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent, 2005*).²⁰

2. Kadar kolesterol *High-density lipoproteins* (HDL):

Kadar kolesterol HDL ≤ 40 mg/dL (semua usia/jenis kelamin, NCEP)

3. Kadar trigliserida :

Kadar trigliserida ≥ 110 mg/dL (spesifik terhadap usia, NCEP)

4. Kadar glukosa darah puasa :

Glukosa darah puasa ≥ 100 mg/dL atau terdiagnosis diabetes melitus tipe-2 (DMT-2).

Anak/remaja yang mempunyai kadar glukosa darah puasa ≥ 100 mg/dL perlu menjalani tes toleransi glukosa oral/*oral glucose tolerance test* (OGTT) atau HbA1c untuk menyingkirkan kemungkinan anak tersebut sudah menderita DMT-2 atau kondisi pra-diabetes (tes toleransi glukosa terganggu).

b. Komorbiditas lainnya

Keadaan lain yang dapat ditimbulkan oleh obesitas ini adalah *obstructive sleep apnea*, sindrom hipoventilasi obesitas, *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), kolelitiasis/kolesistitis, sindrom polistik ovarium, hipotiroid, sindrom Cushing primer, pubertas prekoks, pseudotumor serebri, depresi, *blount diseases/tibia vara*, *slipped capital femoral epiphysis*, akantosis nigrikans, iritasi dan infeksi kronik pada lipatan kulit, defisiensi besi dan lain-lain.¹⁰

EVALUASI OBESITAS

Dengan melakukan evaluasi yang baik maka kita dapat membedakan penyebab obesitas dan mengetahui jenis obesitas. Secara klinis kita dapat membagi obesitas menjadi obesitas endogen dan obesitas idiopatik. Perbedaan dari kedua tipe ini dapat kita lihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2. Karakteristik dan Etiologi Obesitas¹⁰

Karakteristik Obesitas Idiopatik	Obesitas endogen
90% kasus	< 10% kasus
Tall stature (> 50%)	Short stature (< persentil 5)
Family history +	Family history -
Fungsi mental biasanya normal	Fungsi mental sering retardasi
<i>Bone age N /advanced</i>	<i>Bone age delayed</i>

Pemeriksaan Fisis : normal

Pemeriksaan fisis: stigmata

Dengan anamnesis yang baik seperti riwayat penyakit, riwayat keluarga, analisis diet dan anamnesis aktivitas fisik, serta pemeriksaan fisik yang seksama dapat diketahui hal-hal yang mendasari obesitas pada anak tersebut serta komplikasi yang terjadi. Pemeriksaan laboratorium kadang-kadang dibutuhkan tergantung hasil pemeriksaan fisiknya dan evaluasi psikologis diperlukan pada anak atau remaja yang membutuhkan *weight management* serta kesiapan orangtua untuk melihat kesiapan untuk merubah kebiasaan hidup baik pola makannya maupun kebiasaan sehari-hari.

Penatalaksanaan

Tujuan tata laksana gizi lebih dan obesitas pada anak harus disesuaikan dengan usia dan perkembangan anak, penurunan berat badan mencapai 20% di atas berat badan ideal, serta pola makan dan aktivitas fisis yang sehat dapat diterapkan jangka panjang untuk mempertahankan berat badan tetapi tidak menghambat pertumbuhan dan perkembangan.²²

Pemberian diet seimbang sesuai *requirement daily allowances* (RDA) merupakan prinsip pengaturan diet pada anak gemuk karena anak masih bertumbuh dan berkembang dengan metode *food rules*.^{23,24}

- a. Terjadwal dengan pola makan besar 3x/hari dan camilan 2x/hari yang terjadwal (camilan diutamakan dalam bentuk buah segar), diberikan air putih di antara jadwal makan utama dan camilan, serta lama makan 30 menit/kali.
- b. Lingkungan netral dengan cara tidak memaksa anak untuk mengonsumsi makanan tertentu dan jumlah makan ditentukan oleh anak.
- c. Prosedur dilakukan dengan pemberian makan sesuai dengan kebutuhan kalori yang diperoleh dari hasil perkalian antara kebutuhan kalori berdasarkan RDA menurut *height age* dengan berat badan ideal menurut tinggi badan.

Langkah awal yang dilakukan adalah menumbuhkan motivasi anak untuk ingin menurunkan berat badan setelah anak mengetahui berat badan ideal yang disesuaikan dengan tinggi badannya, diikuti dengan membuat

kesepakatan bersama berapa target penurunan berat badan yang dikehendaki.²⁵

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pengaturan kalori dengan metode *food rules*, yaitu:²²

- a. Kalori yang diberikan disesuaikan dengan kebutuhan normal. Pengurangan kalori berkisar 200–500 kalori sehari dengan target penurunan berat badan 0,5 kg per minggu. Penurunan berat badan ditargetkan sampai mencapai kira-kira 20% di atas berat badan ideal atau cukup dipertahankan agar tidak bertambah karena pertumbuhan linier masih berlangsung.
- b. Diet seimbang dengan komposisi karbohidrat 50-60%, lemak 30%, dan protein cukup untuk tumbuh kembang normal (15-20%). Bentuk dan jenis makanan harus dapat diterima anak, serta tidak dipaksa mengonsumsi makanan yang tidak disukai.
- c. Diet tinggi serat dapat membantu pengaturan berat badan melalui jalur intrinsik, hormonal dan colonic. Ketiga mekanisme tersebut selain menurunkan asupan makanan akibat efek serat yang cepat mengenyangkan (meskipun kandungan energinya rendah) serta mengurangi rasa lapar, juga meningkatkan oksidasi lemak sehingga mengurangi jumlah lemak yang disimpan. Pada anak di atas 2 tahun dianjurkan pemberian serat dengan rumus (umur dalam tahun + 5) g per hari.

AKTIVITAS FISIK

Baik anak-anak maupun orang dewasa seharusnya mempunyai aktivitas yang cukup untuk mempertahankan berat badan idealnya. Bagi *pre adolescent* dan remaja kegiatan seperti kelas aerobik, sepeda statis serta *treadmills* sering merupakan kegiatan yang membosankan, sehingga sulit untuk diikuti secara teratur, akibatnya kegiatan seperti ini tidak dapat diharapkan keberhasilannya dalam penurunan berat badan. Untuk itu beberapa cara/*trick* lain dapat dipakai untuk meningkatkan aktivitas, yang paling sederhana ialah mengurangi kegiatan-kegiatan yang diam seperti menonton televisi. *American Academy of Pediatrics* menganjurkan untuk menonton TV hanya 1 – 2 jam perhari. Dengan

menghindari menonton televisi, bermain video games dan komputer akan meningkatkan aktivitas anak serta dapat merangsang kegiatan *outdoor* seperti jalan, bersepeda serta olahraga diluar rumah.²⁶ Hal yang paling utama adalah menghindari kegiatan yang lebih banyak diamnya, serta meningkatkan kegiatan yang banyak geraknya. Peningkatan aktivitas berikutnya adalah dengan mengikuti aktivitas berkelompok dengan pelatih, Hal ini walaupun pada mulanya sulit tetapi bisa menjadi kegiatan *fun* untuk anak. Kegiatan olahraga seperti renang, beladiri basket dapat dianjurkan selama hal ini tidak dipaksakan. Motivasi dari keluarga sangat membantu anak untuk mengikuti kegiatan aktivitas fisik ini. Penelitian memperlihatkan bahwa penurunan berat badan akan lebih mudah dicapai bila dikombinasikan dengan olah raga dibandingkan hanya dengan diet saja.

Perubahan Sikap / Behavioural Therapy

Tata laksana diet dan latihan fisis merupakan komponen yang efektif untuk pengobatan, serta menjadi perhatian paling besar bagi ahli fisiologi untuk memperoleh perubahan makan dan aktivitas perilakunya. Oleh karena prioritas utama adalah perubahan perilaku, maka perlu menghadirkan peran orangtua sebagai komponen intervensi.

Beberapa cara pengubahan perilaku berdasarkan metode *food rules* diantaranya adalah.^{22,27}

- a. Pengawasan sendiri terhadap berat badan, masukan makanan, dan aktivitas fisis, serta mencatat perkembangannya.
- b. Kontrol terhadap rangsangan/stimulus, misalnya pada saat menonton televisi diusahakan untuk tidak makan karena menonton televisi dapat menjadi pencetus makan. Orangtua diharapkan dapat meniadakan semua stimulus di sekitar anak yang dapat merangsang keinginan untuk makan.
- c. Mengubah perilaku makan, misalnya belajar mengontrol porsi dan jenis makanan yang dikonsumsi, serta mengurangi makanan camilan.
- d. Penghargaan, yaitu orangtua dianjurkan untuk memberikan dorongan, pujian terhadap keberhasilan atau perilaku sehat yang diperlihatkan anaknya, misalnya makan makanan menu baru yang sesuai dengan

program gizi yang diberikan, berat badan turun, dan mau melakukan olahraga.

- e. Pengendalian diri, misalnya dapat mengatasi masalah apabila menghadapi rencana bepergian atau pertemuan sosial yang memberikan risiko untuk makan terlalu banyak, yaitu dengan memilih makanan yang berkalori rendah atau mengimbangi dengan melakukan latihan tambahan untuk membakar energi.

Farmakoterapi

Secara umum farmakoterapi untuk obesitas dikelompokkan menjadi tiga, yaitu penekan nafsu makan (sibutramin), penghambat absorpsi zat-zat gizi (orlistat), dan rekombinan leptin untuk obesitas karena defisiensi leptin bawaan, serta kelompok obat untuk mengatasi komorbiditas (metformin). Belum tuntasnya penelitian tentang efek jangka panjang penggunaan farmakoterapi obesitas pada anak, menyebabkan belum ada satupun farmakoterapi tersebut di atas yang diijinkan pemakaiannya pada anak di bawah 12 tahun oleh *U.S. Food and Drug Administration* sampai saat ini.²⁸

Kesimpulan

Prevalens obesitas terlihat meningkat pada akhir-akhir ini terutama di negara maju, sedangkan di Indonesia keadaan yang sama juga terlihat terutama di kota-kota besar. Obesitas merupakan masalah yang cukup rumit, sehingga perlu penatalaksanaan yang baik karena anak masih tumbuh dan berkembang. Pengaturan diet, peningkatan aktivitas fisik serta perubahan sikap merupakan komponen yang penting dalam penatalaksanaan anak dan remaja dengan obesitas.

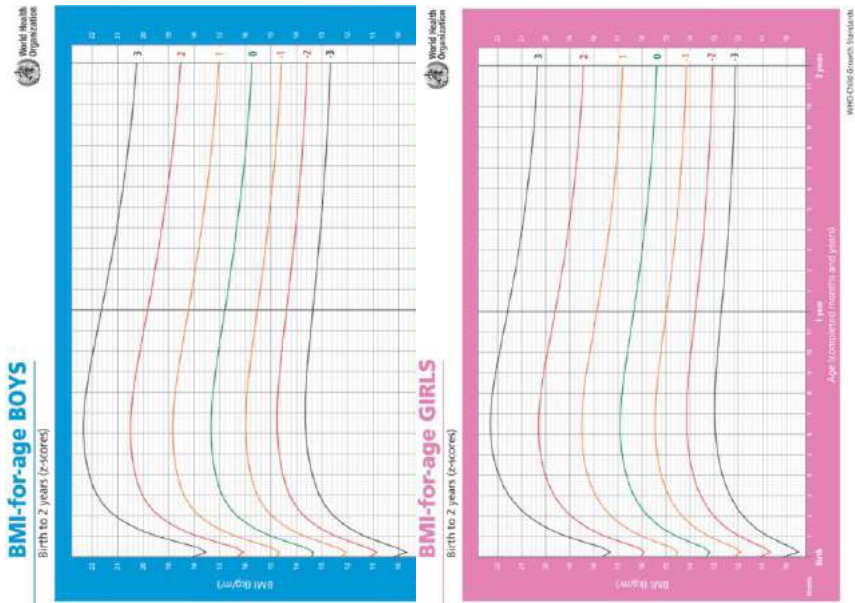
KEPUSTAKAAN

1. WHO. Obesity: Preventing and Managing The Global Epidemic, WHO Technical Report Series. 2000; 894.
2. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, dan Flegal KM. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-814.

3. de Onis M, Blossner M, dan Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92:1257–1264.
4. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2013.
5. Adhianto G, dan Soetjiningsih. Prevalence and risk factors of overweight and obesity in adolescent. *Paediatr Indones.* 2002;42:206-211.
6. Dewi MR, Sidiartha GL. Prevalensi dan faktor risiko obesitas anak sekolah dasar di daerah urban dan rural. *Medicina.* 2013;44:15-21.
7. Lee L dan Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatrics in Review.* 2012;33:459-66.
8. Barlow SE and the Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120:S164-92.
9. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics.* 2007;120:S193-228.
10. Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia. Diagnosis, Tata Laksana dan Pencegahan Obesitas pada Anak dan Remaja. UKK Nutrisi dan Penyakit Metabolik Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta: BP IDAI; 2014.
11. Sjarif DR. Obesitas pada anak dan permasalahannya. Dalam: Trihono PP, Pujiarto PS, Sjarif DR, Hegar B, Gunardi H, Oswari H, Kadim M, penyunting. Naskah lengkap PKB-IKA XLV. Hot topics in pediatrics II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2002.h.219-34.
12. Ohlsson C, Lorentzon M, Norjavaara E, Kindblom JM. Age at adiposity rebound is associated with fat mass in young adult males-The Good study. *Plos One.* 2012;7:e49404-11.
13. Rosenbaum M, and Leibel, RL. Obesity in childhood. *Pediatrics in review.* 1989;11:43-55.
14. Mexitalia M, Utari A, Sakundarno M, Yamauchi T, Subagio HW, dan Soemantri A. Sindroma Metabolik pada Remaja Obesitas. *Media Medika Indonesiana.* 2009;43:300-5.
15. Pulungan AB, Puspitadewi A, Sekartini R. Prevalence of insulin resistance in obese adolescents. *Paediatr Indone.* 2013; 53:167-172.
16. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, dkk. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8(5):299–306.
17. Pulungan AB, Sacharina Marzuki AN, Prayitno A, Syarif DR, Hidayati EL, Rosalina I, dkk. Diagnosis dan tata laksana sindrom metabolik pada anak dan remaja. *Konsensus Ikatan Dokter Anak Indonesia.* Jakarta: BP IDAI; 2014.
18. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A., Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American,

- European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:439–444.
19. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, dan Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:490-495.
 20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. NIH Publication. 2005;05-5267:4-13.
 21. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, dkk. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(5):299–306.
 22. Sjarif DR. Obesitas pada anak dan permasalahannya. Dalam: Trihono PP, Pujiarto PS, Sjarif DR, Hegar B, Gunardi H, Oswari H, Kadim M, penyunting. Naskah lengkap PKB-IKA XLV. Hot topics in pediatrics II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2002.h.219-34.
 23. Sjarif DR. Pediatric nutritional care. Dalam: Pulungan AB, Hendarto A, Hegar B, Oswari H, penyunting. Continuing Professional Development IDAI Jaya 2006. Nutrition Growth-Development. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia Cabang DKI Jakarta; 2006.h.1-10.
 24. Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia. Asuhan Nutrisi Pediatrik. UKK Nutrisi dan Penyakit Metabolik Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2011.
 25. Sjarif DR. Obesitas anak dan remaja. Dalam: Sjarif DR, Lestari ED, Mexitalia M, Nasar SS, penyunting. Buku Ajar Nutrisi dan Penyakit Metabolik. Edisi ke-1. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2011.h.230-44.
 26. Barlow and Dietz. Obesity Evaluation and Treatment : Expert Committee Recommendations. *Pediatr* 102; e29-20; 1998
 27. Bernard-Bonnin AC. Feeding problems of infants and toddlers. *Can Fam Physician*. 2006; 52:1247-51.
 28. Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:1041-53.

Lampiran 1. Grafik indeks massa tubuh (IMT) anak laki-laki dan perempuan usia 0-2 tahun.



SHORT STATURE

Wayan Bikin Suryawan

Sub Bagian Endokrinologi Anak, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak
FK UNUD/RSUP Sanglah

GROWTH

Growth is change size and maturation, while stature is size. Prenatal growth regulation be affected by non hormonal (uterine size, metabolic status) and hormonal (insulin, IGFs). Phase of posnatal normal growth content infant phase, childhood phase, and puberty phase. Canalization is catch-up and catch-down during only infant phase and not identical to pathologic growth but normal growth during child phase no crossing centiles. Growth rate by age: 1-6 month is 18-22 cm/years, 6-12 month is 14-18 cm/years, 1 years is 11 cm/years, 2 years is 8 cm/year, 3 years is 7 cm/years, 4years – puberty is 5-6 cm/years. parameter for evaluation of growth is target height for

$$\text{Boy} = \frac{Fh + (Mh + 13)}{2}$$

$$\text{Girl} = \frac{(Fh - 13) + Mh}{2}$$

BODY PROPORTION

Body proportion measurement with sitting height, standing height, and arm span. Upper/lower segment ratio normal is birth 1,7 and 8 years 1, while dysproportionate in skeletal dysplasia.

BONE AGE

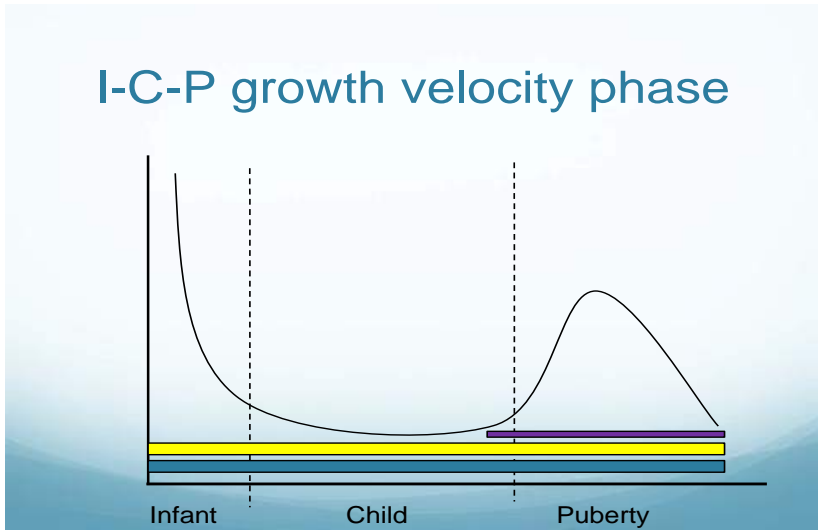
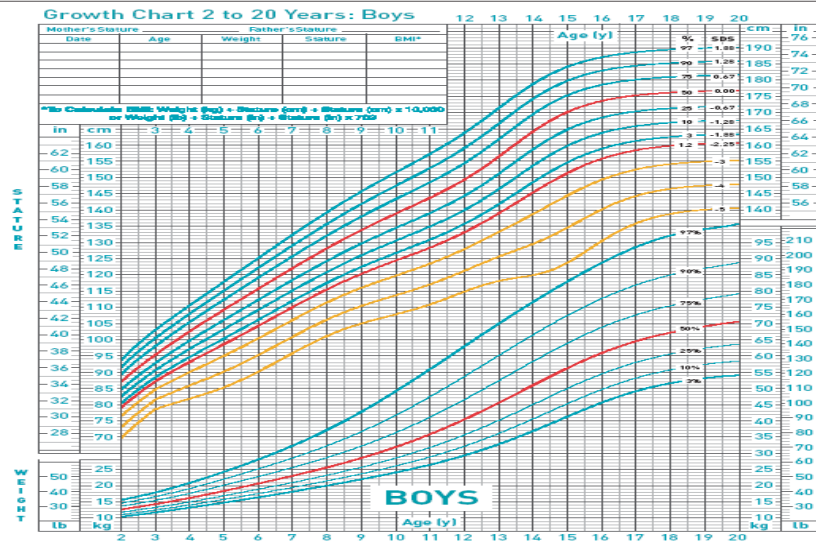
Greulich & Pyle: Comparison of left wrist, prediction of final height after 6 years with table Bayley & Pinneau.

Tanner Whitehouse II: Maturation of ossification center, more reliable with scoring system, and complicated.

Normal variation of bone age

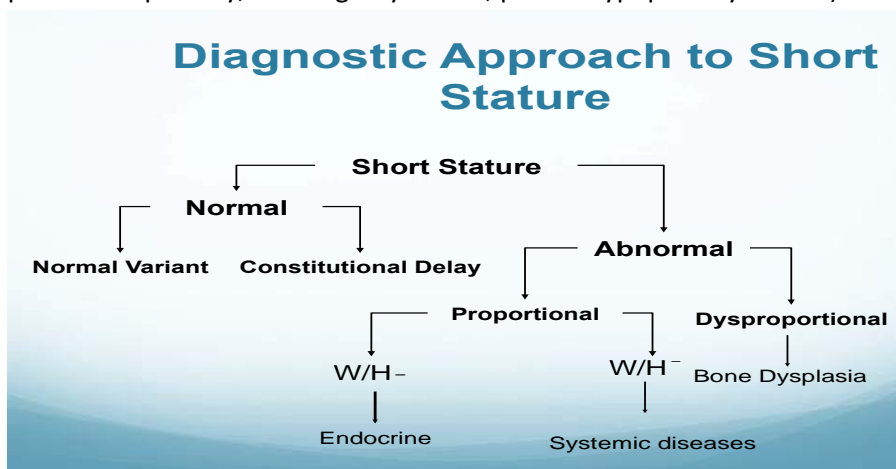
+ 2SD	Chronological age	
	Boys	Girl
3 – 6 mos	0 – 1 yrs	0 – 1 yrs
1 – 1,5 yrs	2 – 6 yrs	2 – 5 yrs
2 yrs	7 – 11 yrs	6 – 10 yrs
> 2 yrs	12 – 14 yrs	11 – 13 yrs





Short Stature

Short stature is height less than 2 SD by sex, age, and race. Pattern of growth more important rather than absolute position on growth curve. Short stature divided into variants of normal, prenatal onset and postnatal onset. Variants of normal divided into familial short stature (parents height, genetically short, normal bone age, growth parallel to normal curve) and constitutional delay of growth and puberty (delay puberty in the family and delayed bone age, normal growth velocity up to adolescence, final height is normal). The etiology of pathologic short stature is primary disturbance of growth (skeletal dysplasia, chromosomal abnormality, metabolic causes, IUGR, syndromes, genetic) and secondary disturbance of growth (undernutrition, disorder of the bowel, kidney, heart, lung, psychosocial deprivation, chronic infection, drugs, endocrine disorder, idiopathic growth delay). Etiology of short stature by endocrinological causes: (normal variant/ CDGP, GH deficiency, hypothyroid, precocious puberty, Cushing's syndrome, pseudohypoparathyroidism)



TREATMENT

Treatment of short stature are depend on the etiology : nutrition, organic disease (CHD, IDDM), hormonal (growth hormone, thyroid, sex hormone), mechanical (bone lengthening acondroplacia).

GH THERAPY INDICATION

GH therapy indication are GH deficiency (GHD), Turner syndrome (TS), Intra Uterine Growth Retardation (IUGR), Prader Willi Syndrome, Idiopathic Short Stature (ISS), Chronic Renal Insufficiency (CRI), Noonan Syndrome (NS), SHOX Gene Haploinsufficiency (SHOX).

GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Sign and symptom of GH deficiency are short stature, chubby, abdominal adiposity, micropenis, single central incisor, frontal bossing, proportional, low growth velocity < 25%, retarded bone age > 2 years, GH level < 10 ng/dl with insulin tolerance test (ITT) and arginine test, low IGF-1, no dysmorphism, no skeletal disorder, no syndrome. Causes of GH deficiency are congenital (idiopathic, genetic, midline defect) and acquired (trauma, neoplasia, cranial irradiation). Treatment of GH deficiency dose varies: GH 14-21 IU/m²/day or 33 µg/kg/day or 0,033 mg/kg/day. Frequency 6 times/week, monitoring: height, velocity, side effect (edema, severe headaches), terminate of therapy: no response < 2cm/years, epiphyseal plate closure. Optimize the r-hGH in GHD are: early diagnosis of GHD, onset of treatment several years before puberty, continuous treatment until final height unless demonstration of normalization of GH response to stimulation test retested during puberty, IGF-1 circulating levels maintained in the normal range all along the treatment period, appropriate treatment of associated pituitary deficiency, information of the parents and the patient about expected height improvement and safety issues including a post-treatment follow up, late diagnosed and severely retarded cases will benefit from postponing onset of puberty with LHRH analog, aromatase inhibitor are still investigate for safety and efficacy.

TURNER SYNDROME

Sign and symptom of Turner Syndrome are: short stature, short neck, webbed neck, low posterior hair line, low set ears, high arched palate, cubitus valgus, delayed puberty, chromosomal analysis: 45 X. Therapy with r-hGH in Turner Syndrome, dose r-hGH: >50 µg/kg/day (90 µg/kg/day), dose r-hGH < 50 µg/kg/day no significant relationship IGF-1 level and growth, high dose r-hGH during therapy

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

safety and cost efektif, adult height 153,5 (146 – 160,1) cm and PAH 155, height velocity 7,7(5,2 – 9,8) cm/year, adult height correlation: height at start, r-hGH dose and r-hGH duration.

INTRA UTERINE GROWTH RETARDATION (IUGR)

Indication r-hGH in IUGR while children with IUGR after 2 years ages no catch up growth and height still < 3centil growth curve. Dose of r-hGH in IUGR are 57 ug/kg/day.

PRADER WILLI SYNDROME

Prader Willi Syndrome is genetic disorder while with deletion or lack of expression of a portion of the paternally derived chromosome 15. Sign and symptoms of Prader Willi Syndrome are obesity, hypotonia, short stature, hypogonadism, behavioral abnormalities, increased fat mass, decreased lean body mass, low bone density. Dose of r-hGH in Prader Willi Syndrome is 0,030 – 0,060 mg/kg/day.

IDIOPATHIC SHORT STATURE (ISS)

Idiopathic short stature is short stature after physical and laboratory examination was normal limits. ISS have specific defects in one of many genes along the GH-IGF-1 axis. Children with idiopathic short stature recommended give r-hGH. Dose of r-hGH in idiopathic short stature is 0,033 – 0,067 mg/kg/day.

CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY (CRI)

Children with chronic renal insufficiency recommended give r-hGH. Dose of r-hGH in chronic renal insufficiency is 0,050 mg/kg/day.

NOONAN SYNDROME

Sign and symptoms of Noonan Syndrome are typical facial features, short stature, CHD, normal karyotypes, males and females are equally. Noonan syndrome recommended give r-hGH and dose r-hGH in Noonan syndrome is 0,033 – 0,066 mg/kg/day.

SHOX GENE HAPLOINSUFFICIENCY (SHOX)

SHOX gene is located in pseudoautosomal regions distal ends of X and Y chromosome. SHOX recommended give r-hGH with dose is 0,050 mg/kg/day.

REFERENCE

1. Burhan, P., Ritze, M., Lindgren, A.C. 2001. Endocrine Dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A Review with Special Reference to GH, *Endocrine Reviews*, 22(6): 787 – 799.
2. Chatelain, P., Colle, M., Nako., Luyer, L., Wagner., Berlier., Tauber, M. 2012. Optimization of Growth Hormone Dosing in Children Born Small for Gestational Age: An Open-Label, Randomized Study of Children during the Fourth Year of Therapy, *Hormone Research*, April 12: 156 – 163.
3. Cohen, P., Bright, G.M., Rogol, A.D., Kappelgaard, A., Rosenfeld, R.G. 2002. Effects of Dose and Gender on the Growth and Growth Factor Response to GH in GH-Deficient Children: Implications for Efficacy and Safety, *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (1): 90 – 98.
4. Cohen, P., Rogol, A.D., Deal, C.L., Saenger, P., Reiter, E.O., Ross, J.L., Chernausek, M.O., Savage, M.O. 2008.
5. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop, *J.Clin Endocrinol Metab*, 93(11): 4210 – 4217.
6. Davenport, M.L., Keizer-Schrama, S.M.P.F.D.M. 2006. Growth and growth hormone treatment in Turner syndrome, *ELSEVIER*, 1298: 33-41.
7. Fayter, D., Nikon, J., Hartley, S., Rithalia, A., Butler, G., Rudolf, M., Glasziou, P., Bland, M., Stirk, L., Westwood, M. 2008. Effectiveness and cost-effectiveness of heights screening programmes during the primary school years: a systematic review, *Arch Dis Child* : 93: 278 – 284.
8. Garcia, R.J., Martinez-Aguayo, A., Mericq, V. 2012. How to Optimally Manage Growth Hormone Therapy: Survey of Chilean Pediatric Endocrinologists, *Hormone Research*, March, 16: 1-6.
9. Haymond, M., Kappelgaard, A.M., Czenichow, P., Biller, B.M.K., Takano, K., Kiess, W. 2013. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention, *Acta Paediatrica*: 1-10.
10. Hokken-Koelega, A., Mulder, P., Jong, R.D., Lilien, M., Donckerwolcke, R., Groothof, J. 2000. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency, *Pediatr*

11. Nephrology, 14: 701 – 706. Kapoor, R.R., Burke, S.A., Sparrow, S.E., Hughes, I.A., Dunger, D.B., Ong, K.K., Acerini, C.L. 2008. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child*; 93: 147 -148.
12. Kappelgaard, A.M., Lausen, T. 2011. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age, *Growth hormone & IGF Research*, 305 -313.
13. Shalet, S.M., Toogood, A., Rahim, A., Brennan, B.D. 2016. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults, *Endocrine Review*, 19(2): 203 – 223.
14. Sluisa, I.M.V.D., Annemieke, M., Hop, B.W.C., Yolanda, B., Krenninge, D.R.E.P., Sabine, M.P.F., Keizer-Schrama, D.M. 2002. Long-Term Effects of Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density, Body Composition, and Serum Lipid Levels in Growth Hormone Deficient Children: A 6-Year Follow-Up Study, *Hormone Research*: 207 – 214.
15. Wilson, T.A., Rose, S.R., Cohen, P., Rogol, A.D., Backeljauw, P., Brown, R., Hardin, D.S., Kemand p, S.F., Lawson, M., Radovick, S., Rosenthal, S.M., Silverman, L., Speiser, P. 2003. Update of Guidelines for the use of Growth Hormone in Children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee, *The Journal of Pediatrics*, 415 – 421.

BAKTERI SALURAN CERNA (*GUT MICROBIOTA*): KERAGAMAN, DAMPAK DAN POTENSI MODIFIKASI

I NENGAH SUJAYA

UPT. Lab. Terpadu Biosain dan Bioteknologi, Unud
PS. Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran, Unud

ABSTRAK

Bakteri saluran cerna (*gut microbiota*, GM) merupakan bagian integral dari kehidupan manusia yang menghuni sepanjang saluran pencernaan manusia. Bakteri saluran cerna memulai proses kolonisasi begitu bayi dilahirkan. Selama masa kolonisasi lebih lanjut, konsorsium bakteri ini mengalami perubahan secara dinamis sepanjang kehidupan manusia yang dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal dan bersifat spesifik pada individu. Komposisi GM bersifat spesifik pada individu, berubah secara dinamis sepanjang kehidupan manusia dan dapat dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal, yang memegang peran penting pada fungsi fisiologis dari aspek nutrisi sampai pada perilaku dan stres. Di samping berperan penting dalam aspek yang luas meliputi fungsi fisiologis, nutrisi, perilaku bahkan dan stres pada individu, GM berkontribusi tidak hanya pada kondisi kesehatan tetapi juga terhadap kemunculan penyakit terkait saluran cerna serta di luar sistem pencernaan. Fungsi dan peran GM bagi kesehatan dipengaruhi oleh keseimbangan komposisi GM. Gangguan pada keseimbangan GM dapat menyebabkan berbagai penyakit. Oleh karena itu, keseimbangan GM menjadi perhatian banyak peneliti, khususnya dalam mencari alternatif untuk memodifikasi GM ke arah yang lebih menyehatkan. Beberapa strategi modifikasi GM telah banyak dilakukan, dan yang sudah diaplikasikan secara komersial dan luas adalah melalui konsumsi bakteri hidup (probiotik) serta menginduksi pertumbuhan bakteri indigenous pada saluran cerna melalui konsumsi pangan atau komponen bahan pangan khusus yang disebut prebiotik. Pendekatan ini telah banyak diteliti dan menunjukkan hasil yang menjanjikan guna meningkatkan kesehatan melalui stimulasi GM.

Kata kunci : bakteri saluran cerna, metabolisme, probiotik, prebiotik

E-mail : sakabali@hotmail.com

PERKEMBANGAN DAN KERAGAMAN BAKTERI SALURAN CERNA

Mikroorganisme tumbuh subur pada seluruh permukaan kulit, saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran pencernaan sebagai barrier tubuh dalam menghadapi invasi dari luar. Tubuh manusia diperkirakan mengandung 10^{14} sel bakteri (Ley et al., 2006) dan jumlah ini diperkirakan 10 kali dari jumlah seluruh sel tubuh manusia, serta secara genetis bakteri dalam tubuh manusia diperkirakan 100 kali dari seluruh gen tubuh manusia (*human genome*); sehingga, dengan kapasitas genetis yang sangat besar ini, maka gen mikroba dipandang sebagai gen kedua dalam tubuh manusia (*second human genome*). Dilihat dari populasi mikroorganisme, maka saluran pencernaan utamanya usus besar adalah bagian yang paling banyak dihuni oleh bakteri, dan diperkirakan menampung 75% dari seluruh mikroorganisme dalam tubuh manusia. Hal ini juga didukung oleh luas permukaan saluran pencernaan yang diperkirakan sebanyak 200 m^2 , sehingga merupakan bentangan yang luas yang dikolonisasi oleh mikroorganisme.

Bakteri saluran cerna (*Gut microbiota/GM*) dihuni oleh golongan bakteri anaerob, fakultatif anaerob dan aerob. Bakteri anaerob mendominasi bakteri fakultatif dan aerob dengan kepadatan populasi dua orde (ratusan kali) dibandingkan dengan bakteri fakultatif anaerob dan aerob. Penelitian menunjukkan bahwa saluran cerna dihuni oleh lebih dari 50 phyla bakteri, tetapi sampai saat ini hanya 2 phyla dominan yaitu *Bacteroides* dan *Firmicutes*, dimana *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* dan *Cyanobacteria* berada dalam jumlah yang terbatas. Spesies GM sangat bervariasi dari berbagai laporan penelitian tetapi diperkirakan GM mengandung 500-1000 species (Xu and Gordon, 2003). Tetapi, penelitian terkini menunjukkan bahwa GM terdiri dari lebih dari 35.000 spesies bakteri (Frank et al., 2007).

Komposisi GM tidak homogen pada seluruh bagian saluran pencernaan. Populasi beragam 10^1 - 10^3 pada lambung dan *duodenum*, meningkat menjadi 10^4 - 10^7 pada *jejunum* dan *illeum*, dan meningkat 10^{11} - 10^{12} pada usus besar (kolon) (Frank et al., 2007). Bagian saluran pencernaan yang berbeda didominasi oleh jenis bakteri yang berbeda, dan dinamika proporsi bakteri utama ini dipengaruhi oleh kondisi fisiologis dan kesehatan individu. Variasi GM berbeda baik dari permukaan horizontal maupun permukaan vertikal saluran pencernaan. Epitel saluran pencernaan dipisahkan dari lumen oleh

lapisan tebal dan kompleks mukus. Konsorsium bakteri yang terdapat dalam lumen berbeda dengan mikroba yang pada pada mukus. Hal serupa juga terlihat, bahwa komposisi bakteri pada bagian atas saluran cerna berbeda dengan yang menghuni ujung distal, seperti *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus*, golongan *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* dan *Ruminococcus* merupakan kelompok bakteri utama yang terdapat pada feses; tetapi hanya *Clostridium*, *Lactobacillus* dan *Enterococcus* yang terdeteksi pada lapisan mukus dan krip epitel pada usus halus (Swidsinski et al., 2005).

Kolonisasi mikroorganisme terjadi segera setelah bayi dilahirkan. Selama dalam proses persalinan melalui saluran persalinan normal, bayi mengalami kontak dengan populasi mikroorganisme yang kompleks (Redondo-Lopez et al., 1990). Bukti bahwa kontak dengan lingkungan vagina berpengaruh terhadap perkembangan awal mikroba pada gut bayi terlihat dari bahwa komposisi GM bayi sangat mirip dengan komposisi mikroba pada vagina ibu yang melahirkannya (Mandar and Mikelsaar, 1996). Bayi yang dilahirkan melalui operasi sesar mempunyai komposisi bakteri saluran pencernaan berbeda dengan bayi yang lahir normal (Huurre et al., 2008). Setelah perkembangan awal dari GM dan selama tahun pertama kehidupan manusia, komposisi GM relatif sederhana yang pada awalnya diperkaya oleh air susu ibu (Zivkovic et al., 2011), walaupun terlihat variasi antara individu (Mackie et al., 1999; Mandar and Mikelsaar, 1996; Palmer et al., 2007)). Tetapi, setelah berusia satu tahun, GM bayi mulai menyerupai anak muda dan mulai stabil, dan diduga bahwa kondisi ini dianggap sebagai perubahan GM ke arah dewasa, dan terlihat hubungan kekerabatan berpengaruh terhadap komposisi GM. Lebih lanjut disebutkan bahwa GM dari bayi yang terlahir kembar, komposisi GM lebih menyerupai ibunya dari pada kembarannya. Fenomena ini menunjukkan bahwa GM lebih banyak dipengaruhi si ibu daripada *genetic mark up* (Zoetenda et al, 2001; Palmer et al., 2007). Di samping pengaruh dari ibu dan proses kelahiran, komposisi GM dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu genetik, diet dan lingkungan. Komposisi GM pada tikus yang di rekayasa secara genetik supaya menjadi obese mempunyai GM yang berbeda dengan *wild strain* tikus yang tidak di rekayasa (Ley et al., 2005). Dilaporkan bahwa pada hewan coba yang mengalami mutasi pada komponen HDL (apoprotein a-I) juga menunjukkan perbedaan komposisi GM dibandingkan dengan yang tanpa mutasi (Zhang et al., 2009). Namun demikian diduga faktor genetik tidak hanya berdiri sendiri terhadap komposisi GM karena genetik mempengaruhi

metabolisme global dalam tubuh. Diet, misalnya, khususnya *western type diet* (WTD) yang banyak mengandung lemak dan rendah serat dapat menyebabkan kenaikan berat badan dan secara signifikan berpengaruh terhadap komposisi GM (Turnbaugh et al., 2008) yang pada akhirnya dapat menyebabkan obese (*diet induced obese*).

DAMPAK KESEHATAN YANG DITIMBULKAN OLEH BAKTERI SALURAN CERNA

Selama perjalanan masa hidup manusia, GM mengalami co-evolusi dari struktur yang sederhana pada saat lahir (Palmer et al., 2007), mengalami peningkatan dan semakin stabil di usia remaja, stabil di usia dewasa walaupun secara proporsional mengalami perubahan. Proses co-evolusi dan adaptasi pada lingkungan saluran cerna telah dibuktikan bahwa transplantasi GM dapat dilakukan dan hasil transplantasi menunjukkan komposisi mikrobial GM yang serupa dengan donor, sehingga dampak menyehatkan dari GM adalah dampak kombinasi, interaksi dengan hospes serta persaingan antar komposisi GM. Saluran cerna adalah area yang sangat luas (estimasi 200 m²) dengan 10¹² sel bakteri (Sekirov et al., 2010) sehingga merupakan area yang luas di mana selalu terjadi kontak antara GM dengan bahan makanan serta interaksi dengan mikroba lainnya, demikian juga kontak dengan antigen sehingga menstimulasi reseptor imunologis pada sel epitel saluran cerna.

Dilaporkan bahwa GM berperan dalam menginduksi sistem imun. Peningkatan kemampuan ekspresi sel imun (CD4+T-cell) pada tikus dapat dilakukan dengan pemberian GM (*Bacteroides thetaiotaomicron*) (Mazmanian et al., 2005). Namun demikian, ditemukan bahwa bakteri yang berbeda memberikan dampak yang berbeda dalam kemampuannya menginduksi sistem imun. *Lactobacillus spp.* (bakteri Gram positif) ditemukan mempunyai mekanisme sebagai imun modulator yang berbeda dengan *Bacteroides thetaiotaomicron* (bakteri Gram negatif), khususnya pada regulasi sel dendritik (DCs) (Christensen et al., 2002).

Manfaat kesehatan dari GM juga dapat disebabkan melalui konsumsi bahan makanan. Konsorsium GM mempunyai struktur yang berbeda, tingkat keragaman yang tinggi, sehingga mengekspresikan enzim yang dapat mendegradasi komponen bahan pangan yang berbeda mulai dari yang paling kompleks (polisakarida) menjadi molekul yang sederhana (monosakarida)

(Blaut, 2003). Golongan *polymer hydrolizing bacteria* dari golongan *Bifidobacterium* dan *Bacteroides* menghasilkan senyawa yang lebih sederhana sehingga dapat dikonversi menjadi energi oleh kelompok bakteri tertentu. Selanjutnya pelepasan energi akan berdampak pada penimbunan lemak yang cenderung menyebabkan kegemukan (*diet induced obesity*). Individu dengan *diet induced obesity* mempunyai komposisi GM berbeda dengan individu normal, sehingga kejadian ini dilaporkan dapat dikembalikan melalui stimulasi GM.

Disamping pentingnya GM bagi kesehatan individu, dominasi salah satu jenis bakteri pada GM dapat menyebabkan beberapa pengaruh buruk, sehingga hospes mempunyai mekanisme pengaturan untuk mengurangi pertumbuhan yang dramatis pada salah satu spesies guna menjaga keseimbangan flora normal. Salah satu mekanisme hospes untuk mengontrol keseimbangan populasi GM adalah produksi sIgA pada sel mukosa usus (Tsuji et al., 2008; Macpherson and Uhr, 2004). Produksi sIgA diaktivasi oleh keberadaan GM melalui induksi sel dendritik. Terbentuknya sIgA akan dapat mencegah peningkatan populasi bakteri merugikan seperti bakteri filamentous (Gram positif). Disamping melalui mekanisme ekspresi sIgA, pengaturan komposisi GM juga dilakukan melalui produksi antimikrobal protein (AMP, *antimicrobial proteins*) yang diproduksi oleh beberapa jenis bakteri (Meyer-Hoffert, et al., 2009). Beberapa bakteri telah ditemukan memproduksi bacteriocin (peptida rantai pendek) yang dapat membunuh pertumbuhan bakteri lainnya. Pengaturan GM juga dapat dilakukan oleh beberapa jenis bakteri melalui *competitive exclusion*, di mana terjadi perebutan tempat perlekatan pada sel epitel usus. Hal ini umumnya terjadi manakala terjadi infeksi oleh bakteri dari luar (bakteri patogen) melalui konsumsi bahan makan (Medellin-Pena and Griffiths, 2008).

PENYAKIT YANG BERKAITAN DENGAN BAKTERI SALURAN CERNA

Ketidakteraturan pada keseimbangan mukosa dapat menyebabkan gangguan berbagai fungsi dan dapat memicu penyakit seperti *Irritable Bowel Diseases* (IBD) (Hofer and Speck, 2009) dan atopi (Isolauri et al., 2002) serta yang lainnya. Spesies pada konsorsium GM bersifat stabil, tetapi jumlah populasi individual spesies sangat dinamis yang dipengaruhi oleh diet, fisiologis dan utamanya akibat penggunaan antibiotik. Kelainan komposisi GM dapat berlangsung lama bahkan setelah pemberian antibiotik dihentikan yang

diperkirakan terjadi akibat interaksi *host-microbial-organ*. Sebagai salah satu contoh gangguan GM akibat terapi antibiotika adalah munculnya *antibiotic associated diarrhea* sebagai akibat pertumbuhan berlebihan dari *Clostridium difficile*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi *C. difficile* dengan Vancomycin yang dikombinasikan dengan probiotik (yeast, *Saccharomyces boulardi*) lebih efektif dibandingkan dengan hanya menggunakan antibiotik (Pham et al., 2008; Surawicz, et al., 2000). Penggunaan probiotik bakteri pada voluntir yang menggunakan amoxicillin, secara nyata dapat menurunkan kejadian diare (Koning, et al., 2008). Hal ini menunjukkan bahwa keseimbangan GM dapat dikembalikan dengan mempergunakan probiotik (Iapichino, et al., 2008).

Beberapa patogen (bakteri dan virus) yang masuk ke dalam saluran cerna dapat memicu terjadinya respon inflamasi yang berlebihan yang justru dapat menyebabkan terjadinya gangguan keseimbangan GM yang berakibat pada kolonisasi patogen pada bagian yang sebelumnya dihuni oleh flora normal (Sekirov and Finlay, 2009). Beberapa patogen seperti *Escherichia coli*, *Salmonella thypimurium*, *Salmonella enterica*, dan beberapa *Enterobacteriaceae* menyebabkan inflamasi yang selanjutnya semakin meningkat yang dimediasi oleh semakin menurunnya populasi GM dan sebagai akibatnya meningkatkan keberhasilan pertumbuhan patogen. Stecher et al. (2008) mendemonstrasikan bahwa peningkatan kecocokan dan kemampuan perlekatan/*attachment* patogen pada saluran cerna sebagai akibat dari respon inflamasi. Inflamasi berlebihan yang cenderung mengganggu keseimbangan GM serta kemampuan pemanfaatan nutrisi dari mukosa saluran pencernaan yang lebih baik oleh patogen dibandingkan dengan flora normal menyebabkan peningkatan kecocokan (*fitness*) dan perkembangbiakan yang lebih baik dari patogen. Kejadian yang serupa di mana ketidakseimbangan GM yang memicu perlekatan patogen lebih baik pada permukaan saluran cerna juga telah dilaporkan seperti pada penyakit akibat infeksi *Helicobacter pylori* (Correa and Houghto, 2007). Ketidakseimbangan (disbiosis) GM yang berdampak pada peningkatan inflamasi, peningkatan populasi patogen, dan sekaligus juga kejadian beberapa penyakit termasuk IBDs.

Telah dilaporkan bahwa GM memegang peranan penting tidak hanya karena dapat menyebabkan penyakit pada saluran cerna dan infeksi, tetapi juga pada beberapa penyakit yang diakibatkan oleh banyak faktor di luar organ saluran cerna. Hal ini kemungkinan pengaruh berbagai faktor terkait metabolisme

global yang terjadi dalam tubuh manusia, yang mungkin lebih dikenal sebagai penyakit tidak menular (*non-communicable diseases*). Trend masyarakat yang cenderung menuju ke arah modernisasi dan masyarakat industri, sudah terbukti mendorong munculnya penyakit terkait gaya hidup, penyalahgunaan alkohol dan tembakau, kurangnya aktivitas fisik serta pola makan. Hal ini juga tidak dipungkiri telah merambah beberapa belahan dunia khususnya terjadi ada negara-negara yang cenderung meningkat. Sehingga muncullah beban ganda kesakitan seperti di Indonesia.

Pola makan dapat menginduksi terjadinya kegemukan (*diet induced obesity*). Penelitian menunjukkan bahwa makanan yang dikonsumsi dapat memicu pertumbuhan GM. Tergantung dari jenis bahan makanan, maka pangan rendah serat dan tinggi lemak (*western type diet*) menyebabkan pertumbuhan GM yang berbeda dengan pangan oriental (*high fiber low fat*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa GM berperan langsung terhadap keseimbangan energi pada manusia. Penelitian dengan hewan coba yang direkayasa obese (mutasi pada gen leptin) menunjukkan bahwa terjadi penurunan 50% populasi *Bacteroides* dan di satu sisi terjadi peningkatan populasi *Firmicutes*, dibandingkan dengan tikus normal (kurus). Golongan GM didominasi oleh 2 kelas bakteri yaitu *Bacteroides* dan *Firmicutes*. Penurunan dramatis dari populasi *Bacteroides* dan peningkatan *Firmicutes* di satu sisi menunjukkan bahwa terjadi perubahan fungsi dalam ekosistem GM. Lebih jauh ditunjukkan bahwa pada hewan coba yang dibuat obese, analisis metagenomik menunjukkan bahwa terjadi peningkatan aktivitas gen pendegradasi polisakarida pada obese (Turnbaugh et al., 2006). Pada obese juga ditemukan kandungan energi yang lebih sedikit pada feses yang menunjukkan terjadi panen dan pemanfaatan energi yang lebih baik pada obese dibandingkan dengan yang normal, disertai dengan penimbunan lemak pada tikus yang dilakukan transplantasi dengan feses.

Telah ditemukan juga bahwa GM berkontribusi dalam kemunculan beberapa penyakit seperti alergi, diabetes tipe I (T1DM), liver, autisme, aterosklerosis dan sebagainya, yang pada hakekatnya terletak jauh dari saluran cerna. Peranan GM juga telah berhasil memunculkan beberapa hipotesis baru seperti alergi yang pada awalnya lebih banyak dipercaya sebagai akibat kurang banyaknya kontak dengan lingkungan yang kurang bersih (*hygiene hypothesis*). Akhirnya dipahami bahwa GM memegang peranan penting dalam penyakit alergi (*microflora hypothesis*) (Noverr and Huffnagle, 2005), di mana gangguan pada

saat perkembangan GM akibat pengaruh makan dan pemberian antibiotik. Perkembangan GM yang kurang sempurna (*immature*) memperlambat perkembangan sistem imun sehingga meningkatkan reaksi alergi. Pemberian *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli* dilaporkan dapat menanggulangi gangguan alergi, atopi pada anak-anak (Isolauri et al., 2000).

MODULASI BAKTERI SALURAN Cerna UNTUK MENINGKATKAN KESEHATAN

Pengetahuan bahwa GM memegang peranan penting dalam pengendalian penyakit saluran pencernaan dan bahkan jauh yang sepertinya tidak ada hubungannya dengan saluran cerna seperti autisme, infeksi saluran kencing, serta penyakit gangguan metabolik menarik minat peneliti dari berbagai bidang ilmu terhadap GM utamanya mengenai populasi, dinamika, dan mekanismenya dalam berbagai penyakit. Mengingat pentingnya peranan GM terhadap berbagai aspek kesehatan manusia maka berbagai upaya dilakukan untuk menjaga keseimbangan GM. Pendekatan untuk memodifikasi GM yang mulai banyak dipergunakan adalah melalui introduksi bakteri menguntungkan ke dalam saluran cerna (probiotik) atau dengan menstimulasi bakteri menguntungkan pada saluran pencernaan dengan bahan pangan atau komponen bahan pangan khusus (prebiotik). Probiotik adalah bakteri hidup yang apabila dikonsumsi dalam jumlah yang memadai (populasi hidup mencapai target pada saluran cerna 10^{6-9} cells) dapat memberikan dampak yang menyehatkan bagi hospes (FAO-WHO, 2002). Bakteri menguntungkan, umumnya dari golongan bakteri penghasil asam laktat, yang menurut sejarahnya telah lama dipergunakan untuk memproduksi bahan pangan fermentasi, dipandang sebagai kelompok bakteri yang mempunyai keamanan setara bahan pangan (*generally recognized as safe*). Kelompok bakteri ini, dapat berasal dari berbagai sumber seperti bahan pangan yang terfermentasi (susu fermentasi, sayur dan daging fermentasi, karbohidrat seperti minuman beralkohol, tape, dll) dan berasal juga dari saluran pencernaan manusia khususnya bayi sehat yang diberikan air susu ibu (ASI). Diantara spesies yang ada pada kelompok bakteri asam laktat, *Lactobacillus*, *Lactococcus* dan *Bifidobacterium* adalah genus yang paling banyak dipergunakan sebagai probiotik. Probiotik adalah bakteri yang secara alamiah tidak berasal dari individu yang menerimanya, sehingga faktor kecocokan individu berperan dalam menginduksi efek fungsionalnya. Efek fungsional ini sangat ditentukan oleh karakteristik strain probiotik, walaupun beberapa probiotik berasal dari spesies yang sama, namun sejatinya banyak menunjukkan perbedaan

keragaman genetik. Strain probiotik yang berbeda mempunyai kemampuan adaptasi yang berbeda dalam lingkungan saluran cerna yang juga berimplikasi pada perbedaan aktivitas selama berada pada saluran cerna. Aktivitas probiotik ini, dapat berinteraksi dengan hospes yang sekaligus dapat mempengaruhi jalur metabolisme pada hospes. Di samping itu, interaksi antar strain probiotik dengan GM juga sangat penting, karena potensi probiotik tidak mampu bersaing dengan GM menyebabkan probiotik dieksklusikan ke luar oleh bakteri yang secara alamiah sudah ada sebelumnya pada saluran pencernaan. Aktivitas probiotik akan menciptakan lingkungan yang baik bagi bakteri lainnya, misalnya melalui ko-fermentasi substrat yang berakibat pada dinamika komposisi GM.

Mengingat setiap individu membawa bakteri yang khas dan juga menyehatkan, maka sangat rasional untuk menginduksi populasinya dengan mengonsumsi bahan pangan yang mampu menstimulasi pertumbuhannya. Bahan pangan atau komponen bahan pangan yang perannya selain untuk menyediakan nutrisi bagi tubuh, tetapi dapat memberikan manfaat pada salah satu aspek kesehatan melalui stimulasi pertumbuhan satu atau sekelompok bakteri menguntungkan dalam saluran pencernaan, disebut dengan istilah prebiotik (Gibson and Roberfroid, 1995). Prebiotik umumnya adalah bahan pangan yang tidak diserap pada saluran pencernaan bagian atas dan menjadi substrat bagi pertumbuhan bakteri di dalam kolon. Sehingga, efek prebiotik lebih banyak pada aktivitas GM melalui fermentasi pada kolon dan menghasilkan berbagai metabolit umumnya dalam bentuk asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acids*, SCFAs), vitamin, yang secara langsung juga menjadi bagian dari metabolisme global dalam tubuh. Dengan demikian, fungsi prebiotik yang umumnya adalah komponen oligo/polisakarida tahan cerna (termasuk *resistant starch*) dapat beragam dan diharapkan berfungsi positif terhadap berbagai aspek menyehatkan seperti peningkatan sistem imun, peningkatan profil lipid, metabolisme empedu, produksi zat antimikrobia, pencegahan kanker saluran pencernaan dan dalam menanggulangi sembelit.

SIMPULAN

Bakteri saluran cerna memegang peran penting pada fisiologi dan kesehatan manusia. Bakteri ini mengkolonisasi bayi segera setelah persalinan dan dalam perkembangannya dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan bahan makanan. Bakteri saluran cerna bervariasi dan bersifat spesifik untuk setiap individu,

tetapi stabil pada usia dewasa, namun komposisi dapat berubah akibat pemberian antibiotik atau faktor lingkungan internal dan eksternal. Ketidakseimbangan komposisi bakteri saluran pencernaan menyebabkan berbagai penyakit. Ketidakseimbangan ini berpeluang untuk dimodifikasi melalui pemberian bakteri hidup (probiotik) dari luar atau konsumsi bahan pangan (prebiotik).

DAFTAR PUSTAKA

- Blaut, M. Influence of food component on intestinal microbiota. Inside story: diet, intestinal flora and health. *Intestinal microflora and health*. Pp: 7-18. Article printing, China. 2003.
- Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 168: 171–178, 2002.
- Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 133: 659–672, 2007.
- FAO-WHO. Joint FAO-WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotic in food. London. 2002.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 13780–13785, 2007.
- Gibson, G.R. and Roberfroid, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 125:1401-1412. 1995.
- Hofer U, Speck RF. Disturbance of the gut-associated lymphoid tissue is associated with disease progression in chronic HIV infection. *Semin Immunopathol* 31: 255–266, 2009.
- Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery: effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 93: 236–240, 2008.
- Iapichino G, Callegari ML, Marzorati S, Cigada M, Corbella D, Ferrari S, Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. *J Med Microbiol* 57: 1007–1014, 2008.
- Isolauri, E., T. Arvola, Y. Sutas, E. Moilanen, and S. Salminen. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy* 30:1604–1610. 2000.
- Koning CJ, Jonkers DM, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrugger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol* 103: 178–189, 2008.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 11070–11075, 2005.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124: 837–848, 2006.
- Liu CH, Yang XQ, He Y, Wang LJ. Allergic airway response associated with the intestinal microflora disruption induced by antibiotic therapy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 45: 450–454, 2007.
- Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 303: 1662–1665, 2004.
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 69: 1035S–1045S, 1999.
- Mandar R, Mikelsaar M. Transmission of mother's microflora to the newborn at birth. *Biol Neonate* 69: 30–35, 1996.
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 122: 107–118, 2005.
- Medellin-Pena MJ, Griffiths MW. Effect of molecules secreted by *Lactobacillus acidophilus* strain La-5 on *Escherichia coli* O157:H7 colonization. *Appl Environ Microbiol* 75: 1165–1172, 2009.
- Meyer-Hoffert U, Hornef MW, Henriques-Normark B, Axelsson LG, Midtvedt T, Putsep K, Andersson M. Secreted enteric antimicrobial activity localizes to the mucus surface layer. *Gut* 57: 764–771, 2008.
- Noverr MC, Huffnagle GB. The “microflora hypothesis” of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 35: 1511–1520, 2005.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 5(7): e177. 2007.
- Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 188: 304–308, 2008.
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 12: 856–872, 1990.
- Sekirov I, Finlay BB. The role of the intestinal microbiota in enteric infection. *J Physiol* 587: 4159–4167, 2009.
- Sekirov, I., Russel, S.N., Antunes, L.C.M., Finlay, B.T. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 90:859-904. (2010).
- Stecher B, Barthel M, Schlumberger MC, Haberli L, Rabsch W, Kremer M, Hardt WD. Motility allows *S. typhimurium* to benefit from the mucosal defence. *Cell Microbiol* 10: 1166–1180, 2008.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 31: 1012–1017, 2000.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 11: 1131–1140, 2005.
- Tsuji M, Suzuki K, Kinoshita K, Fagarasan S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis. *Semin Immunol* 20: 59–66, 2008.
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 3: 213–223, 2008.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027–1031, 2006.
- Xu J, Gordon JI. Inaugural article: honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10452–10459, 2003.
- Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, Mao Y, Zhang X, Pang X, Wei C, Zhao G, Chen Y, Zhao L. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 4: 232–241.
- Zivkovic, A.M. , German, J. B., Lebrilla, C.B., Mills, D.A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *PNAS*. 108 (suppl. 1): 4653–4658 (2011).
- Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, de Visser JAGM, de Vos WM. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Micro Ecol Health Dis* 13: 129–134, 2001.

Medical Management of Thyroid Nodule

A.A.Gd.Budhiarta

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Pendahuluan.

Nodul tiroid merupakan problema klinis yang sering dijumpai. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi nodul tiroid dengan cara palpasi mendekati angka 5% pada wanita dan 1% pada pria yang hidup di daerah kecukupan asupan yodium. Sebaliknya dengan *high resolution ultrasound* (US) dapat terdeteksi nodul tiroid 19%-68% dan dijumpai lebih banyak pada wanita dan kelompok usia lanjut. Masalah klinis yang terpenting dari nodul tiroid adalah untuk menyingkirkan kemungkinan terjadinya keganasan yang berkisar antara 7% - 15% dari nodul tiroid dan tergantung dari umur, jenis kelamin, riwayat terpapar radiasi, keluarga dan faktor lainnya. *Differentiated thyroid cancer* (DTC) termasuk *papillary* dan *follicular cancer* merupakan jumlah terbanyak (>90%) dari kanker tiroid. Masalah lainnya adalah apakah penderita disertai dengan gejala hipertiroidisme akibat dari nodul yang menghasilkan hormone yang berlebihan (Haugen et al., 2015)

Malignancy Rate Nodul Tiroid.

Persentase dari nodul tiroid dalam bentuk ganas sangat kecil. *Framingham Heart Disease Epidemiological Study* ternyata tidak dijumpai keganasan diantara 218 penderita yang sebelumnya sudah menderita nodul tiroid dan 67 orang yang berkembang mengalami nodul tiroid selama 15 tahun di follow-up. Sebaliknya penelitian lainnya membuktikan sekitar 5%-17% nodul tiroid mengalami keganasan. Ukuran dari nodul tiroid tidak dapat dipakai untuk memprediksi kemungkinan karsinoma tiroid. Diantara 494 penderita dengan nodul *nonpalpable* didapatkan hanya 7% karsinoma pada nodul ukuran 8-10 mm, sedangkan hanya 9,1% pada nodul berukuran 11-

15mm. Studi autopsy mendapatkan 0,5-35% populasi berbagai Negara seperti US, Jepang, Kanada, Polandia, Jerman, Portugal, Swedia dan Argentina secara mikroskopik adalah kanker tiroid. Berbagai perbedaan hasil penelitian ini akibat berbagai faktor seperti tipisnya irisan mikroskopik, kemampuan ahli patologi dan kriteria diagnostik yang dipergunakan untuk lesi yang sangat kecil atau lesi dengan beberapa gambaran karsinoma papilari dan populasi yang diteliti (Braunstein and Sacks., 2012). American Thyroid Association menyarankan hanya nodul tiroid > 1 cm yang perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut (Haugen et al., 2016).

Evaluasi pasien dengan Tiroid Nodul

Kebanyakan nodul tiroid adalah jinak dan dalam bentuk *hyperplastic multinodular goiter*, nodul koloid, tiroiditis Hashimoto, *simple* atau *hemorrhagic cyst*, atau adenoma folikuler. Harus secepatnya dibedakan dengan keganasan tiroid termasuk karsinoma papiler, folikular, Hurthle cell, meduler dan karsinoma anaplastik dan keganasan lainnya seperti *primary thyroid lymphoma* dan tumor metastase ke kelenjar tiroid. Pada kebanyakan kasus nodul tiroid riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, tes darah, ultrasonografi dan *fine-needle aspiration* sudah cukup untuk menegakkan diagnose (Schlumberger et al., 2012)

Riwayat Penyakit dan Pemeriksaan Fisik

Sekitar 5% *papillary thyroid carcinoma* adalah familial dan terjadi peningkatan risiko untuk menderita karsinoma tiroid pada beberapa kompleks sindroma familial seperti familial polyposis coli (*multiple colonic polyps*, *skin epidermid cyst*, dan tumor desmoid pada dinding abdomen), *Gardner's syndrome* (familial polyposis coli dengan osteoma pada tulang), MEN 2A (*medullary carcinoma of thyroid*, *pheochromocytoma* dan dan MEN 2B (*medullary carcinoma of thyroid*, *pheochromocytoma*, *mucosal neuroma* dan *marfanoid habitus*) juga meningkatkan risiko kanker tiroid terutama apabila nodul tiroid dijumpai pada usia muda (Braunstein and Sacks.,2012)

Riwayat radiasi terutama pada kepala dan leher dalam jangka waktu 15 sampai 40 tahun dapat menimbulkan nodul tiroid jinak maupun ganas. Peningkatan risiko ca tiroid juga ditemukan pada anak-anak dan dewasa yang terpapar radiasi akibat bencana kebocoran nuklir (Braunstein and Sacks.,, 2012)

Nodul tiroid pada usia dibawah 20 tahun dan diatas usia 70 tahun meningkatkan risiko keganasan. Timbulnya suara serak yang persisten mungkin disebabkan oleh invasi tumor ke saraf *recurrent laryngeal*, disfagi, atau sesak nafas meningkatkan kecurigaan keganasan meskipun gejala ini dapat juga terjadi pada gondok nodular yang jinak (Braunstein and Sacks.,2012)

Gejala hipertiroidisme seperti penurunan berat badan, tremor,palpitasi, berkeringat berlebihan, tidak tahan panas,insomnia, dan hiperdefekasi menandakan bahwa nodul mengalami hiperfungsi atau nodul toksik menyebabkan hipertiroidisme. Nodul ini biasanya adalah adenoma folikuler dan risiko ganas kurang dari 1% (Braunstein and Sacks.,2012)

Pemeriksaan fisik dipusatkan pada kelenjar tiroid dan bagian lateral dan sentral dari leher dan harus diperiksa apakah dijumpai adenopati kelenjar supra klavikula dan submandibular. Nodul yang keras dan sulit digerakkan lebih mengarah keganasan dibandingkan dengan nodul yang lunak dan mudah digerakkan. Kelenjar limpa di daerah servikal yang membesar dan padar ipsilateral dengan nodul tiroid kemungkinan besar adalah metastase local dari kanker tiroid (Braunstein and Sacks.,2012)

Pemeriksaan Laboratorium.

Pemeriksaan kadar serum TSH harus dikerjakan secara rutin pada penderita dengan nodul tiroid. Kadar yang rendah atau tidak terdeteksi menunjukkan adanya nodul yang hiperfungsi. Pada pasien dengan eutiroid pengukuran tiroid peroksidase atau antibodi tiroglobulin tidak merupakan indikasi. Pengukuran kadar tiroglobulin serum tidak disarankan untuk evaluasi

terhadap nodul tiroid karena kadar serum tiroglobulin dapat meningkat pada kebanyakan penyakit tiroid dan tidak sensitif dan spesifik untuk diagnose kanker tiroid (Haugen et al., 2016). Bila tidak ada kecurigaan akan *medullary thyroid carcinoma* baik secara klinis maupun sitologi pengukuran kadar kalsitonin tidak dianjurkan (Schlumberger et al., 2012; Haugen et al., 2016). Berbagai penyakit lainnya juga disertai dengan peningkatan kadar kalsitonin seperti gagal ginjal kronik, tumor neuroendokrin, pankreatitis, anemi pernisirosa, sepsis dan tiroiditis Hashimoto. Sehingga spesifitas pengukuiran ini jadi rendah (Braunstein and Sacks., 2012).

Pemeriksaan *Imaging*

Semua pasien harus melalui pemeriksaan ultrasonografi tiroid untuk memastikan jumlah, ukuran dan karakteristik dari nodul tiroid dan untuk melihat ada tidaknya limphadenopati di daerah servikal. American Thyroid Association (ATA) merekomendasi sonografi tiroid harus dilakukan untuk semua pasien dengan nodul atau persangkaan nodul tiroid. Berbagai penelitian telah dilakukuan untuk menilai sensitifitas dan spesifitas berbagai gambaran ultrasonografi untuk membedakan antara nodul yang jinak dan ganas. Gambaran yang mengarah keganasan termasuk solid dibandingkan dengan kistik, *hypochogenicity* bila dibandingkan dengan jaringan tiroid sekitarnya, mikrokalsifikasi, kalsifikasi distrofik, dikelilingi halo yang tebal, ireguler, atau dikelilingi tepi yang ireguler atau mikrolobulasi, invasi ke jaringan sekitarnya, dimensi anterior-posterior lebih panjang dibandingkan lebarnya pada dimensi transversal, vaskularisasi pada nodul lebih banyak dibandingkan jaringan sekitarnya, dan dijumpai limphadenopati regional. Apabila lebih dari satu gambaran diatas dijumpai maka kemungkinan keganasan lebih besar (Schlumberger et al., 2012)

Apabila kadar TSH rendah harus dilakukan pemeriksaan radioisotopic scan (dengan ^{123}J atau technetium-99 m) tetapi lebih dipilih dengan mempergunakan ^{123}J Pemeriksaan ini untuk mengukur *uptake radioisotope* untuk memastikan adanya nodul yang berfungsi secara autonom bila kadar TSH rendah. Nodule "hot" yang menandakan *tracer uptake* lebih besar

dibandingkan dengan jaringan tiroid sekitarnya. Sedangkan bila “warm” dimana *tracer uptake* sama dengan jaringan tiroid sekitarnya atau bila nonfungsi dinyatakan sebagai “cold” apabila *uptake* lebih sedikit bila dibandingkan dengan jaringan sekitarnya. Nodul yang hiperfungsi jarang ganas atau < 1% memiliki risiko ganas sehingga tidak diperlukan pemeriksaan sitologi. Sebaliknya bila terjadi hipertiroidisme baik overt maupun subklinis diperlukan pemeriksaan lanjutan. Peningkatan kadar TSH meskipun dalam batas nilai tertinggi normal akan berhubungan dengan peningkatan risiko keganasan pada nodul tiroid. Bila kadar TSH normal atau meningkat tidak boleh melakukan *radionuclide scan* sebagai pemeriksaan awal (Braunstein and Sacks, 2012)

Pemeriksaan lainnya seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) atau *CT-scan* secara rutin tidak diperlukan kecuali pada kasus kanker tiroid yang agresif dengan adenopati yang luas atau invasi ke trakea. Gambaran sonografi dari nodul untuk kecurigaan keganasan dalam tabel 3 (Haugen et al., 2016)

Fine-needle Aspiration Biopsi (FNAB) Nodul Tiroid

FNAB lebih dianjurkan apabila dilakukan dengan bimbingan ultrasonografi dan sangat sensitif disamping biayanya murah untuk menilai apakah nodul tiroid perlu tindakan operasi. Pemeriksaan sitologi menurut ATA harus dilaporkan berdasar sistem Bethesda (Haugen et al., 2016)

Analisis Molekuler dari *Fine-needle Aspiration*

Analisis secara molekuler harus dipertimbangkan apabila hasil FNAB diinterpretasikan sebagai *atypia of undetermined significance* (AUS/FLUS) atau *follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasma* (FN/SFN) dengan cara *gene-expression classification* untuk menyingkirkan keganasan. Pemeriksaan ini dapat dilakukan hanya pada laboratorium yang telah mendapat akreditasi (Burman and Wartofsky., 2015)

Tabel 1. Clinical and Ultrasound Findings in Favor of Malignant Thyroid Nodule (Schlumberger et al.,2012)

Clinical and Ultrasound Findings in Favor of Malignant Thyroid Nodules	
Clinical Features	Ultrasound Findings
History	Higher Suspicion
Young age (<20 yr) or older age (>60 yr)	Hypoechoic lesions
Male gender	Irregular margins
Neck irradiation during childhood or adolescence	Presence of microcalcifications
Rapid growth	Absence of halo
Recent changes in speaking, breathing, or swallowing	Internal or central blood flow
Family history of thyroid malignancy or MEN2	
Physical Examination	Low Suspicion
Firm and irregular consistency of nodule	Echo-free (cystic) lesion
Fixation to underlying or overlying tissues	Spongiform lesion
Vocal cord paralysis	
Regional lymph adenopathy	

MEN2, multiple endocrine neoplasia type 2.

Penatalaksanaan Nodul Tiroid Jinak

Pasien dengan nodul tiroid kecil jinak dan asimtomatik cukup dimonitor secara berkala secara klinis dan pemeriksaan ultrasonografi. (Schlumberger et al.,2012)

Pengobatan tiroksin.

Sejak lama cara pengobatan supresi dengan tiroksin untuk gondok non-toksik telah diterapkan. Pada berbagai penelitian secara prospektif maupun meta analisis pengobatan dengan tiroksin memberikan hasil yang berbeda. Manfaat dari pengobatan dengan tiroksin masih timbul perbedaan. Gondok noduler tampaknya kurang memberikan respon terhadap terapi

tiroksin dibandingkan dengan gondok difusa. Tampaknya kelompok yang memberikan respon yang baik terhadap terapi dengan tiroksin adalah nodul tiroid pada pasien usia lebih muda dengan nodul kecil atau baru terdiagnose. Pengobatan supresi dengan tiroksin dalam jangka lama akan menimbulkan efek merugikan karena meningkatkan risiko osteoporosis terutama pada wanita post menopause dan atrial fibrilasi. Lebih lanjut belum ada bukti bahwa pengobatan dengan levotiroksin memberikan efek merugikan terhadap jantung pada penderita usia muda apabila TSH tertekan kadarnya menurun ke level subnormal tetapi masih bias terdeteksi (Schlumberger et al.,2012; Haugen et al.,2016)

Tabel 2. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Diagnostic Categories and Risk of Malignancy (Haugen et al.,2016)

<i>Diagnostic category</i>	<i>Estimated/predicted risk of malignancy by the Bethesda system, %^a</i>	<i>Actual risk of malignancy in nodules surgically excised, % median (range)^b</i>
Nondiagnostic or unsatisfactory	1–4	20 (9–32)
Benign	0–3	2.5 (1–10)
Atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance	5–15	14 (6–48)
Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	15–30	25 (14–34)
Suspicious for malignancy	60–75	70 (53–97)
Malignant	97–99	99 (94–100)

^aAs reported in The Bethesda System by Cibas and Ali (1076).

^bBased on the meta-analysis of eight studies reported by Bongiovanni *et al.* (103). The risk was calculated based on the portion of nodules in each diagnostic category that underwent surgical excision and likely is not representative of the entire population, particularly of nondiagnostic and benign diagnostic categories.

Terapi dengan Radioiodine

Pengobatan dengan radioiodine (¹³¹I) akan mengecilkan ukuran nodul tiroid non toksik dalam jangka 2 tahun. Radioiodine cukup aman tetapi pasien harus dimonitor secara berkala akan timbulnya hipotiroid akibat pengobatan dengan radioiodine.(Schlumberger et al.,2012)

Tabel 3. Sonographic Pattern, Estimated Risk of Malignancy, and Fine-Needle Aspiration. Guidance for Thyroid Nodules (Haugen et al., 2016)

<i>Sonographic pattern</i>	<i>US features</i>	<i>Estimated risk of malignancy, %</i>	<i>FNA size cutoff (largest dimension)</i>
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b

US-guided FNA is recommended for cervical lymph nodes that are sonographically suspicious for thyroid cancer (see Table 7).

^aThe estimate is derived from high volume centers, the overall risk of malignancy may be lower given the interobserver variability in sonography.

^bAspiration of the cyst may be considered for symptomatic or cosmetic drainage.

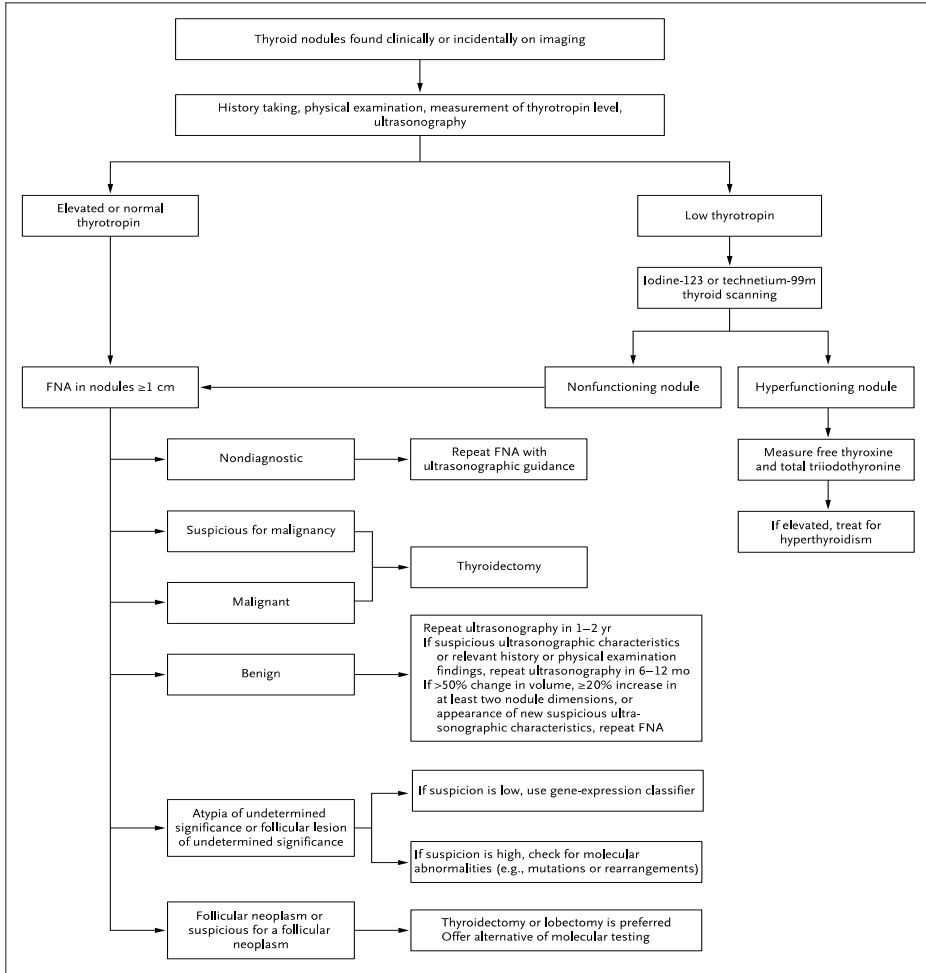
ETE, extrathyroidal extension.

Terapi Bedah

Terapi bedah masih merupakan pengobatan yang efektif untuk nodul tiroid atau nodul tiroid yang mengalami kekambuhan. Cara pengobatan ini kurang dipilih karena akan mengurangi kemampuan kelenjar tiroid untuk menghasilkan hormone yang cukup sesuai keperluan tubuh. Karena sering dilakukan tiroidektomi total atau mendekati total sehingga pasien seumur hidup akan tergantung pengobatan pengganti dengan levotiroksin. Tiroidektomi dipertimbangkan untuk nodul yang terbukti jinak setelah pemeriksaan FNAB ulangan dan bila diameternya > 4 cm dengan gejala penekanan organ sekitarnya (Haugen et al., 2016).

Tiroidektomi dalam jangka 10 tahun memberikan angka kekambuhan 10% sampai 20%. Terapi dengan levotiroksin post tiroidektomi tidak dapat

mencegah timbulnya kekambuhan. Operasi menjadi pilihan penting bilamana pembesaran kelenjar tiroid menimbulkan gejala obstruksi yang persisten.



Gambar 1. Algoritme untuk evaluasi dan penatalaksanaan nodul tiroid (Burman and Wartofsky, 2015)

Daftar Kepustakaan

1. Braunstein GD and Sacks W. 2012. Thyroid Nodules. In: Thyroid Cancer. Editor Glenn D.Braunstein. Springer. P 45-61.
2. Burman KD and Wartofsky L. 2015. Thyroid Nodules. N Engl J Med. 373: 2355-2356.
3. Chew SL.,Leslie D.2006.Clinical Endocrinology and Diabetes. An Illustrated Color Text. Churchill, Livingstone, Elsevier. p 6-7
4. Haugen BR.,Alexander EK., Bible K., Doherty GM.,Mandel SJ.,Nikiforov YE., Pacini F., Randolph GW., Sawka AM., Schlumberger M.,Schuff KG., Sherman SI., Sosa JA.,Steward DL.,Tuttle RM and Wartofsky L. 2016. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 26(1); 1-133.
5. Schlumberger MJ.,Filetti S., Hay ID. 2012. Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia. In Williams Text Book of Endocrinology. 12 Ed. Editor Shlomo Melmed., Kenneth S.Polonsky., P Reed Larsen., Henry M Kronenberg. Saunders Elsevier. p 440-471.

CALCIUM METABOLISM AND DISORDERS

A.A.Gd.Budhiarta

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Pendahuluan.

Dua konsep utama di dalam homeostasis kalsium adalah mempertahankan keseimbangan kalsium dan fosfat serum dan sistim remodeling tulang. Regulator utama dari homeostasis kalsium adalah hormon paratiroid (HPT). Sekresinya dari kelenjar paratiroid dirangsang oleh hipokalsemia dan dihambat oleh hiperkalsemia. HPT secara akut mempengaruhi tulang dan ginjal dengan mobilisasi kalsium dari tulang dan meningkatkan resorpsi kalsium dari ginjal. 99% kalsium tubuh disimpan di tulang. Asupan kalsium yang cukup adalah penting (sekitar 800 mg/hari) dan keadaan ini jarang dipenuhi. Sekitar 50% dari kalsium dalam sirkulasi dalam bentuk ion yang secara biologis aktif, 5% berikatan antara lain dengan sitrat, fosfat yang secara biologis juga aktif dan 45% berikatan dengan protein terutama albumin dalam bentuk tidak aktif. (Chew and Leslie, 2006; Draznin et al., 2011). Hormon yang kedua adalah vitamin D yang dalam jangka panjang penting untuk mempengaruhi kadar kalsium serum. Vitamin D terdiri dari vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol) keduanya dihasilkan secara alamiah melalui proses fotolisis dari *precursor* sterol. Vitamin D2 adalah bentuk vitamin D yang biasa tersedia untuk pengobatan dan sebagai suplemen makanan. Vitamin D3 dihasilkan dari 7-dehidrokolesterol merupakan *precursor* kolesterol dijumpai dalam kadar yang tinggi di kulit. Meskipun vit D2 metabolismenya berbeda dengan vit D3, metabolit aktifnya memiliki aktifitas biologis yang sama. Sehingga pengertian vitamin D menggambarkan keduanya. Agar menjadi aktif secara biologis vit D mengalami metabolisme terutama di hepar menjadi 25(OH)D. Ginjal dan organ lainnya juga melakukan metabolisme 25(OH)D terutama menjadi 1,25(OH)2D. Produksi 1,25(OH)2D di ginjal dipengaruhi oleh HPT dan insulin-like growth factor-1 (IGF-1) dan

dihambat oleh *fibroblast-derived growth factor 23* (FGF 23) dan kadar kalsium dan fosfat yang tinggi. FGF 23 adalah sitokin terdapat terutama di tulang dan dipengaruhi oleh kadar fosfat serum dan 1,25(OH)₂D. FGF 23 menghambat produksi 1,25(OH)₂D, menghambat reabsorpsi fosfat di ginjal sehingga menurunkan kadar fosfat serum. Fungsi utama metabolit vit D adalah mengatur homeostasis kalsium dan fosfat bersama dengan HPT melalui pengaruhnya di saluran cerna, tulang dan ginjal. Hormon lainnya kalsitonin merupakan hormon peptida dihasilkan oleh sel C pada kelenjar tiroid. Hormon ini pada manusia peran fisiologisnya belum jelas. Belum pernah dijumpai kelainan tulang akibat dari defisiensi kalsitonin sebagai contoh setelah mengalami tiroidektomi total. Meskipun demikian dosis farmakologis kalsitonin akan menghambat osteoclast dan menurunkan resorpsi tulang dan menurunkan kadar kalsium darah. Pada manusia mungkin memiliki fungsi fisiologis pada fetus tetapi tidak memiliki fungsi endokrin yang bermakna pada manusia (Chew and Leslie., 2006; Shoback et al.,2011)

Unit Remodeling Tulang.

Remodeling tulang adalah proses fisiologis *turnover* tulang yang bertahap dengan kecepatan sekitar 1% pertahun. Unit remodeling tulang merupakan keseimbangan antara osteoblast dan osteoklast. Osteoblast akan menimbun matrik tulang ekstraseluler dan menambahkan kalsium pada matrik (mineralisasi tulang). Sedangkan osteoklast menghasilkan asam dan protease pada permukaannya sehingga dapat meresorpsi tulang. Kerja osteoklast menyebabkan perpindahan kalsium dari tulang ke sirkulasi. Peningkatan resorpsi tulang sering terjadi pada defisiensi oestrogen , hiperparatiroidisme, glukokortikoid dan hipokalsemia. Pengaruh HPT terhadap unit remodeling terutama pengaruhnya pada osteoblast. Sebagai respon terhadap kadar HPT yang tinggi osteoblast akan dihambat dan mengeluarkan senyawa intermediate yang merangsang osteoklast. Kadar HPT yang rendah dan intermiten akan merangsang osteoblast tetapi tidak osteoklast sehingga menghasilkan pembentukan tulang (Chew and Leslie,2006).

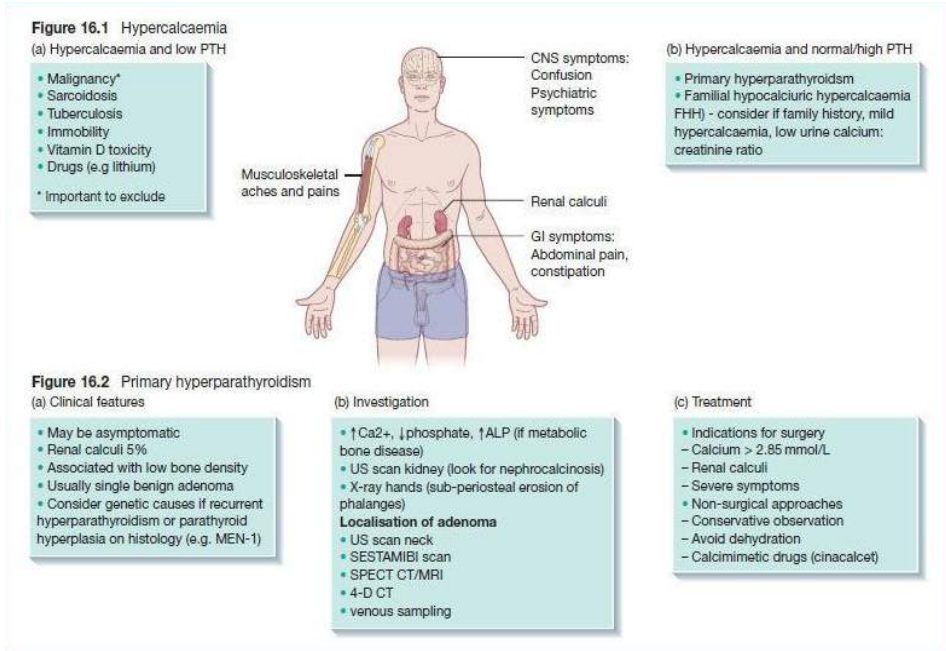
Tabel 1. Actions of parathyroid hormone (Chew and Leslie,2006)

Organ	Effect
High levels in bone	Bone resorption, calcium released
Low, intermittent levels in bone	Osteoblast activation
Kidney	Increased calcium resorption from tubules, reduced phosphate resorption from tubules, increased 1,25-vitamin D production
Gut	Increased calcium absorption via 1,25-vitamin D

Hiperkalsemia

Hiperparatiroid dan keganasan merupakan 90% penyebab hiperkalsemia. Hiperparatiroid biasanya telah berlangsung lama dan biasanya terdeteksi pada test rutin kimia darah. Keganasan sebagai penyebab hiperkalsemia biasanya akibat terjadinya lisis tulang oleh sitokin atau tumor metastase seperti pada myeloma, limfoma atau kanker payu dara (Chew and Leslie, 2006)

Hiperkalsemia dapat terjadi apabila kalsium serum meningkat diatas 2,6 mmol/L (> 10,5 mg/dl). Penyebab yang tersering adalah hiperparatiroidisme primer dan keganasan. Tanda dari hiperkalsemia oleh karena keganasan adalah kadar HPT yang rendah, sedangkan pada hiperkalsemia primer kadar HPT yang normal atau meningkat (Rees et al.,2017).



Gambar 1. Penyebab dan gejala klinis dari hiperkalsemia (Rees et al.,2017)

Hiperkalsemia dengan supresi HPT

Faktor keganasan sudah dapat disingkirkan untuk semua kasus hiperkalsemia dengan kadar HPT rendah. Keganasan yang menimbulkan hiperkalsemia biasanya berhubungan dengan tumor sel epitel squamous yang menghasilkan PTH-related peptide. Hiperkalsemia akibat keganasan terjadi pada kebanyakan tumor stadium lanjut, metastase ke tulang tidak selalu dijumpai. Hiperkalsemia dengan kadar HPT rendah juga dapat dijumpai pada penyakit granulomatosa jinak seperti TBC atau sarkoidosis (Rees et al.,2017)

Hiperkalsemia tanpa supresi HPT

Apabila HPT meningkat atau dalam batas normal tertinggi tidak mungkin akibat dari keganasan. Penyebabnya adalah adenoma paratiroid tunggal.. Sedangkan hiperplasia paratiroid lebih dari satu kelenjar diperkirakan karena akibat kelainan genetik seperti pada *multiple endocrine*

neoplasma (MEN). Kadar kalsium yang sangat tinggi (>3,5mmol/L) disertai dengan tumor kelenjar paratiroid yang besar mengindikasikan suatu kanker paratiroid tetapi sangat jarang dijumpai (Rees et al.,2017)

Gambaran Klinis

Kalsium serum difiltrasi di urine sehingga pada kadar serum yang tinggi menimbulkan diuresis osmotik sehingga menimbulkan poliuri, nokturi, polidipsi, dehidrasi, batu ginjal dan gagal ginjal. Apabila kadar kalsium serum lebih tinggi akan menimbulkan konstipasi, nyeri abdomen, letargi, konfusi dan koma. Kadar yang sangat tinggi (pada parathyroid storm) akan menimbulkan kegagalan kardiorespirasi dan koma (Rees et al.,2017)

Tabel 2. Causes of Hypercalcaemia (Chew and Leslie, 2006)

	Cause
Hyperparathyroidism	Primary
Malignancy	Myeloma, hematological malignancies, multiple bone metastases,
Humeral	PTH-related peptide secreted from solid tumors and some lymphomas
Hypercalciuric hypercalcemia	Familial benign
Vit D excess	Intoxication, sarcoidosis
High bone resorption	Drugs (thiazide), Vit A intoxication, immobilization, thyrotoxicosis
Renal failure	Tertiary hyperparathyroidism, viD intoxication, milk-alkali syndrome

Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis hiperkalsemia diperlukan pemeriksaan HPT serum disertai pemeriksaan klinis, laboratorium dan radiologi. Yang spesifik pada hiperparatiroidisme primer adalah hiperkalsemia disertai dengan peningkatan kadar HPT. Pada kasus ringan kadar HPT hanya batas atas dari nilai normal. Kadar fosfat yang rendah akibat efek fosfaturi dari HPT. Tingginya kadar alkali fosfatase menggambarkan turnover tulang dan sering dijumpai pada kasus defisiensi vit D. Kadar HPT bisa sangat tinggi pada keadaan hiperparatiroid primer maupun sekunder. Densitas tulang menurun terutama dibagian radius distal. Pemeriksaan USG ginjal mungkin akan dijumpai nefrokalsinosis. Pada kasus berat dijumpai erosi di subperiosteal phalanx. Untuk kasus persangkaan adenoma paratiroid diperlukan pemeriksaan USG atau cara lainnya seperti CT/MRI. (Rees et al.,2017).

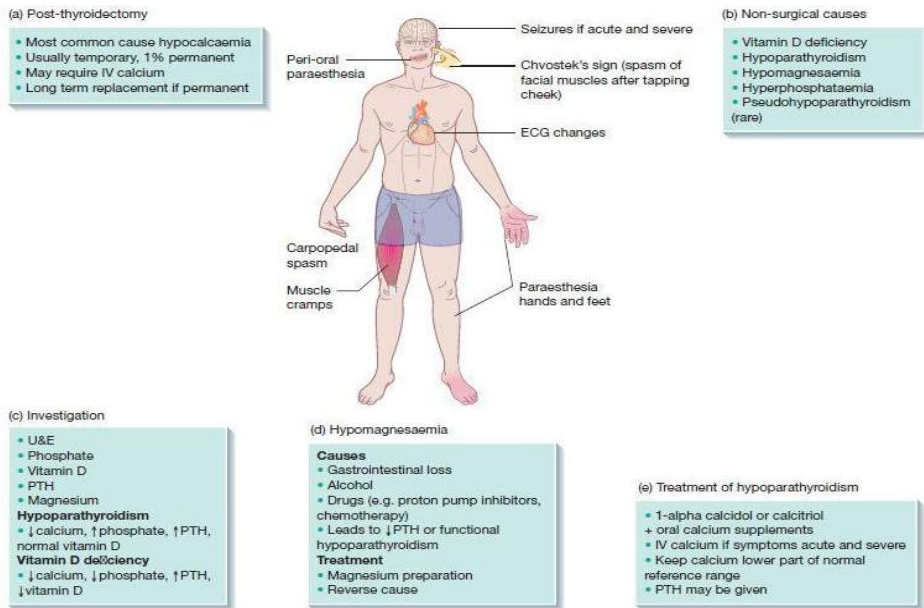
Terapi

Pengobatan hiperkalsemia berdasarkan berat ringannya gejala dan kadar kalsium serum. Pada kasus adenoma dengan hiperkalsemia berat > 2.85 mmol/L harus dilakukan tindakan pembedahan. Komplikasi jangka panjang dari hiperparatiroid primer adalah osteoporosis dan nefrokalsinosis. Penderita yang tidak dapat dioperasi pengobatan ditujukan untuk mencegah dehidrasi dan pengobatan osteoporosis dengan bisphosphonate. Obat golongan *calcimimetic* seperti *cinacalcet* (30 mg tid) yang bekerja sebagai *calcium sensing receptor agonist* menurunkan kadar PTH dan kadar kalsium darah pada hiperparatiroidisme tetapi tidak mempunyai pengaruh terhadap *bone mineral density* (Draznin et al., 2011; Rees et al., 2017).

Hipokalsemia

Simptomatik hipokalsemia terjadi apabila kadar kalsium serum < 1.9 mmol/L (7,6 mg/dl) atau nilai diatasnya apabila penurunan kadar kalsium berlangsung cepat. Penyebab yang tersering hipokalsemi adalah

hipoparatiroidisme pasca tiroidektomi dan defisiensi vit D (Chew and Leslie, 2006; Schafer and Shoback., 2016; Rees et al.,2017)



Gambar 2. Penyebab dan gejala klinis hipokalsemia (Ress et al.,2017)

Gejala hipokalsemia akan menjadi lebih berat apabila disertai dengan kadar magnesium serum rendah, hiperkalemi atau alkalosis (Chew and Leslie, 2006)

Etiologi hipokalsemia (Chew and Leslie, 2006; Schafer and Shoback., 2016; Rees et al.,2017)

1. **Hipoparatiroid pasca operasi.** Pasca tiroidektomi, hipokalemi sering terjadi tetapi temporer. Tetapi terjadi hipokalsemia secara permanen apabila kelenjar paratiroid semuanya ikut diangkat.
2. **Hiporatiroid non-bedah** Hipokalsemia disertai rendahnya kadar HPT pada usia muda biasanya idiopatik atau hipoparatiroid autoimun.

Keadaan ini sering disertai dengan *polyglandular autoimmune syndrome*. Bila terjadi hipokalsemia pada anak-anak harus dipikirkan hipoparatiroid kongenital.

3. **Defisiensi vitamin D.** Defisiensi vit D berat dapat menimbulkan hipokalsemia dan harus dipertimbangkan untuk kelompok yang berisiko.
4. **Hipomagnesemia.** Hipomagnesemia dapat menimbulkan hipoparatiroid fungsional dengan kadar HPT normal atau rendah. Penyebab yang paling sering hipomagnesemia adalah kehilangan melalui gastrointestinal, alcohol dan obat-obatan terutama *proton pump inhibitor*.
5. **Hiperfosfatemia.** Kadar fosfat yang tinggi dapat menimbulkan hipokalsemia dengan cara meningkatkan ikatan dengan kalsium bebas. Keadaan ini dapat dijumpai pada penyakit ginjal kronik atau pemberian fosfat.
6. **Lain-lainnya.** Penyebab lainnya dari hipokalsemia termasuk obat sitotoksik, pankreatitis, rabdomiolisis dan transfusi dalam jumlah besar.

Gambaran Klinis

Hipokalsemia berat dapat menimbulkan spasme laryng, prolong QT interval, kejang-kejang. Dan merupakan kedaruratan medis. Biasanya gejala hipokalsemia kurang akut dan berupa kejang otot, spasme karpopedal, paraestesi peri-oral dan perifer dan berbagai gejala neuropsikiatrik. Gejala berupa *Chvostek's sign* atau *Trousseau's sign* (Draznin et al., 2011;Rees et al., 2017)

Pemeriksaan Penunjang

Fungsi ginjal, kalsium plasma, fosfat, vit D dan HPT harus diperiksa apabila penyebab dari hipokalsemia belum jelas. Hipokalsemi berhubungan dengan kadar fosfat tinggi dan HPT rendah penyebabnya adalah hipoparatiroid. Sedangkan hipokalsemia disertai dengan kadar fosfat rendah dan kadar HPT tinggi karena defisiensi vit D dan hiperparatiroid sekunder (Rees et al., 2017).

Pengobatan hypokalsemia

Pengobatan utama adalah dengan pemberian kalsium. Yang perlu diperhatikan adalah mengobati penyebabnya. Pada kasus dengan defisiensi vit D yang berat harus mendapat *loading dose cholecalciferol*. Diberikan dosis 20.000 IU/minggu selama 7 minggu dan dilanjutkan dengan terapi maintenance 1000-2000IU/minggu. Pada kasus hipokalsemia karena hipoparatiroid pengobatannya dengan derivat *alfa-hydroxylated vitamin D* (e.g *1-alfacalcidol* atau *calcitriol*). Memiliki waktu paruh yang lebih pendek dibandingkan dengan *cholecalciferol* dan obat ini tidak boleh diberikan pada kasus defisiensi vitamin D. Dosis awal biasanya 0,25 µg/hari *1-alfacalcidol*, dengan dosis titrasi tergantung respon klinis dan kadar kalsium darah. Suplemen kalsium secara oral juga diberikan bersamaan dengan *alfacalcidol*. Tujuan pengobatan untuk mempertahankan kadar kalsium darah dalam batas normal terendah untuk mengurangi risiko nefrokalsinosis. (Rees et al., 2017). Pengobatan dengan PTH (1-84) untuk kasus hipokalsemia oleh karena hipoparatiroid dalam jangka lama ternyata memiliki *efficacy* dan *safety* yang baik dan menurunkan dosis pengobatan dengan kalsium dan calcitriol (Rubin et al., 2016)

Kepustakaan .

1. Chew SL., Leslie D. 2006. Clinical Endocrinology and Diabetes. Churchill Livingstone, Elsevier
2. Draznin B., Epstein S., Turner HE., Wass JAH. 2011. Calcium and bone physiology. In Oxford American Handbook of Endocrinology And Diabetes. Oxford University Press. p 366-395.
3. Rees A., Levy M., Lansdown A. 2017. Clinical Endocrinology and Diabetes at a Glance. Wiley Blackwell.
4. Rubin MR., Cusano NE., Fan Wen-Wei., Deglado Y., Zhang C., Costa AG., Cremers S., Dworakowski, Bilezikian JP. 2016. Therapy of Hypoparathyroidism with PTH (1-84): a Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. J Clin Endocrinol Metab. Early Release. ISSN Online 1945-7197; 1-10.
5. Schafer AL and Shoback DM. 2016. Hypocalcemia: Diagnose and Treatment. Endotext-NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344077>

6. Shoback D., Sellmeyer D and Bikle DD. Metabolic Bone Disease. In Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Editor Gardner DB and Shoback D. 9 th Ed. Mc Grow Hill Lange. p 227-258.

COMBINATION OF INSULIN AND VILDAGLIPTIN TO REDUCE RISK OF HYPOGLYCEMIC EVENT

Wira Gotera

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK UNUD/RSUP Sanglah

Diabetes diperkirakan akan mengenai lebih dari 500 juta penduduk di seluruh dunia pada tahun 2030 dan 60%nya berasal dari Asia (1). Meskipun sudah tersedia terapi antidiabetes, namun kontrol gula darah didapatkan tidak cukup memuaskan (2). Progresivitas alami diabetes mellitus tipe 2 membutuhkan terapi yang rutin secara berkelanjutan dengan kombinasi antidiabetes yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda, dan inisiasi terapi insulin saat fungsi sel beta menurun secara signifikan. Namun ketakutan akan efek hipoglikemia dan kenaikan berat badan saat penggunaan insulin menyebabkan banyaknya keterlambatan inisiasi insulin (3).

Hipoglikemia menurut American Diabetes Association (ADA) adalah semua kelainan rendahnya konsentrasi glukosa dalam plasma yang menyebabkan kerugian pada pasien, dengan batas glukosa plasma < 70 mg/dL (< 3.9 mmol/L), dengan atau tanpa gejala (4). Hipoglikemia merupakan masalah yang umum pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2, yang muncul paling sering pada penderita dengan terapi yang menaikkan kadar insulin secara independen terhadap gula darah seperti sekretagog insulin oral (sulfonilurea, glinid) dan insulin eksogen (5).

Pada pasien yang mengalami hipoglikemia dalam pengobatan antidiabetes berhubungan dengan berkurangnya keinginan untuk melanjutkan terapi sesuai saran dokter dan adanya konsumsi makan yang berlebih untuk mencegah atau mengatasi hipoglikemia yang akan berefek sulitnya kontrol gula darah dan berat badan pada pasien tersebut (6), selain itu ketakutan akan hipoglikemia menyebabkan ketidakpuasan terhadap terapi yang diberikan (7), menurunkan kualitas hidup (8) dan biaya yang dikeluarkan (9) serta komplikasi yang terjadi

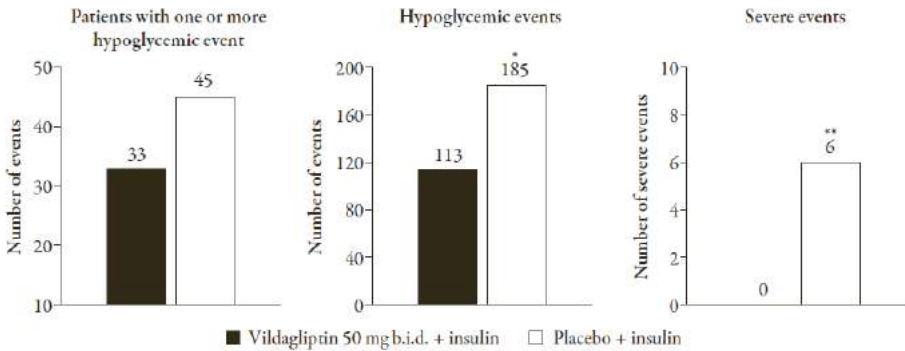
pada pasien dengan hipoglikemia baik kardiovaskuler dan nonkardiovaskuler(10-14).

Saat ingin mencapai target kontrol gula darah yang diinginkan, sebaiknya tidak dilakukan dalam keadaan cepat dan meminimalisir terjadinya hipoglikemia dari awal. Sehingga, diperlukan agen antidiabetes yang dapat memperbaiki kontrol gula darah secara signifikan tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia dan berat badan saat dikombinasikan dengan insulin (15) .

Penghambat *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4) mengikat dan menghambat enzim yang memotong dan mengaktifasi 2 incretin utama, *glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Incretin merupakan hormon waktu paruh pendek yang dilepaskan oleh usus saat makan dan menyebabkan pengeluaran insulin, obat ini sangat tergantung terhadap glukosa tidak seperti insulin sekretagog seperti sulfonilurea dan glinid. Obat ini mencegah peningkatan incretin yang menyebabkan stimulasi insulin berlebihan pada kadar gula rendah ataupun tinggi. Terapi berbasis incretin berhubungan dengan rendahnya risiko hipoglikemia yang tentu saja mengakibatkan rendahnya nafsu makan berkaitan dengan ketakutan hipoglikemia, selain itu tidak berefek terhadap berat badan. Penghambat DPP-4 vildagliptin telah diteliti pada banyak penelitian besar dan menunjukkan keamanan dan tolerabilitas yang baik, memperbaiki kontrol gula darah baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi dengan rendahnya risiko hipoglikemia (5).

Pada orang Asia dengan diabetes mellitus tipe 2, vildagliptin menunjukkan perbaikan HbA1c secara signifikan dengan sedikit kejadian hipoglikemia saat digunakan sebagai monoterapi (16), kombinasi dengan metformin (17) maupun kombinasi dengan sulfonilurea (18). Terdapat studi yang melibatkan 40% pasien Asia, menunjukkan bahwa vildagliptin dengan insulin menghasilkan perbaikan yang signifikan terhadap kontrol gula tanpa peningkatan risiko hipoglikemia dan berat badan, dimana orang Asia memiliki risiko lebih tinggi untuk hipoglikemia dibanding Kaukasia dikarenakan berat badan yang lebih rendah dan peningkatan sensitivitas terhadap insulin (1).

Data hipoglikemia didapatkan pada pasien dengan penyakit menahun (menderita diabetes lebih dari 15 tahun) yang mendapatkan terapi insulin lebih dari 6 tahun (20). Kozlovski mendapatkan pada populasi Asia, penambahan vildagliptin 50mg 2 kali sehari dengan insulin basal atau premix menunjukkan penurunan HbA1c yang baik setelah terapi selama 24 minggu tanpa peningkatan risiko hipoglikemia dan berat badan. Dikatakan vildagliptin tidak memiliki efek terhadap kenaikan berat badan dengan cara menurunkan risiko hipoglikemia dan nafsu makan, selain itu terdapat penghambatan ekstraksi lemak saluran cerna, mobilisasi asam lemak dan oksidasi pada postprandial dengan peningkatan rangsang simpatis (20).



Gambar 1. Kejadian dan tingkat keparahan hipoglikemia pada pasien dengan terapi insulin yang ditambahkan vildagliptin dan placebo. (populasi; n=144; kelompok vildagliptin; n=152; kelompok placebo) p<0.001; p<0.05 antar kelompok (19).

Selain tingginya penurunan HbA1c, kejadian hipoglikemia lebih jarang dan tidak berat pada kelompok vildagliptin dibandingkan placebo. Pada kelompok vildagliptin dengan insulin 33 pasien mengalami 113 kejadian hipoglikemia, dibandingkan 45 pasien dengan placebo dan insulin yang mengalami 185 kejadian hipoglikemia. Selain itu didapatkan 6 kejadian hipoglikemia berat pada kelompok insulin dengan placebo yang tidak didapatkan pada kelompok insulin dengan vildagliptin (Gambar 1).

Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5thedn. Brussels, Belgium. 2011. Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Bi Y, Yan JH, Liao ZH, Li YB, Zeng LY, Tang KX, et al. . Inadequate glycaemic control and antidiabetic therapy among inpatients with type 2 diabetes in Guangdong Province of China. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 677-681.
3. Chuang LM, Tsai ST, Huang BY, Tai TY. The status of diabetes control in Asia--a cross-sectional survey of 24 317 patients with diabetes mellitus in 1998. *Diabet Med* 2002; 19: 978-985.
4. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:245-254.
5. Dejager S, Schweizer. Minimizing the risk of hypoglycemia with vildagliptin: clinical experience, mechanistic basis, and importance in type 2 diabetes management. *Diabetes Ther* (2011) 2(2):51-66.
6. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2009;121:94-107.
7. Alvarez GF, Tofe PS, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(suppl. 1):25-32.
8. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(suppl. 1):16-24.
9. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care.* 2003;26:1176-1180.
10. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the ‘dead in bed’ syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52:42-45.
11. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1999;246:299-307.

12. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1992;9:536-541.
13. Campbell I. Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? *Diabet Med*. 1991;8:3-4.
14. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. 2003;26:1485-1489.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
16. Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 233-240.
17. Pan C, Xing X, Han P, Zheng S, Ma J, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 737-744.
18. Kikuchi M, Haneda M, Koya D, Tobe K, Onishi Y, Couturier A, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: 216-223.
19. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:1148-1155.
20. Kozlovski P, Foley J, Shao Q, Lukashevich V, Kothny W. Vildagliptin-insulin combination improves glycemic control in Asians with type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2013 August 15; 4(4): 151-156.

INISIASI DAN INTENSIFIKASI STRATEGI DALAM MANAJEMEN DIABETES TIPE 2 DENGAN INSULIN PREMIX

Sony Wibisono

Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya

Diabetes adalah penyakit kronis dan progresif oleh Karena itu mencapai control glikemik secepat mungkin dapat dicapai dengan cara terapi dini dan intensifikasi terapi insulin. Cara ini sudah terbukti secara klinis melalui dua pengobatan yaitu (1) a 'basal plus' regimen, dimana 1-2 suntikan insulin prandial ditambahkan ke insulin basal; atau (2) penggunaan sekali-atau dua kali sehari analog premix insulin, yang mengandung kedua basal dan insulin prandial di satu suntikan. Secara luas, telah terbukti menunjukkan bahwa kedua rejimen basal dan premix sebanding dalam hal efikasi dan keamanan bila digunakan untuk inisiasi insulin pada pasien insulin baru dan intensifikasi pada pasien yang telah gagal pada insulin basal.

Kontrol glikemik yang lebih besar diamati dengan insulin premix; Namun, ini sering disertai dengan relatif peningkatan hipoglikemia dan/ atau berat dibandingkan basal. Jumlah relatif rendah pasien mencapai kontrol glikemik ketika kedua rejimen digunakan untuk intensifikasi insulin setelah kegagalan insulin basal. Singkatnya, makalah ini menerangkan bahwa kedua rejimen basal plus dan premix insulin pilihan yang relatif berkhasiat dan aman untuk pasien dengan T2D untuk inisiasi insulin pada pasien insulin awal dan intensifikasi pada pasien yang telah gagal pada insulin basal.

Pendahuluan

Perjalanan klinis diabetes tipe 2 ditandai penurunan sel beta secara bertahap maka sangat diperlukan strategi untuk mencegah komplikasi kronis diabetes. Pendekatan tradisional untuk menurunkan glukosa darah pada diabetes tipe 2 terdiri dari urutan memerintahkan modifikasi gaya hidup, monoterapi oral, terapi kombinasi oral, dan akhirnya pengobatan dengan insulin (dengan atau tanpa obat penurun glukosa darah). Strategi ini sering dilaksanakna pada penderita DM yang gagal terapi dengan obat DM.

Diabetes tipe 2 (T2D) adalah penyakit kronis yang menyebabkan mayoritas pasien yang membutuhkan pengobatan insulin karena penurunan progresif fungsi sel β pancreas. pedoman klinis di banyak negara, termasuk orang-orang dari Australia Diabetes Society (ADS) dan International Diabetes

Federation (IDF), menunjukkan bahwa insulin dapat dimulai dengan baik insulin basal long-acting (misalnya, insulin glargine, detemir insulin, degludec insulin) diberikan sekali sehari (OD), atau premix insulin diberikan OD atau dua kali sehari (BID), ketika perubahan gaya hidup dan pengobatan dengan glikemik penurunan, obat antidiabetes oral (OADs) (biasanya dalam terapi kombinasi) tidak lagi cukup untuk membantu pasien mencapai direkomendasikan target glikemik.

Dalam praktek klinis, beralih insulin dan / atau intensifikasi berikut inisiasi dengan insulin basal biasanya diperlukan. Dalam studi 1 tahun pengobatan OD detemir insulin dalam sidang '4T' disponsori, hanya 8,1% dari pasien mencapai kontrol glikemik dari hemoglobin terglukasi dasar (HbA1c) dari 8,5%. Switching dan / atau intensifikasi sering diperlukan untuk mengurangi postprandial glukosa plasma (glukosa darah setelah makan); rejimen basal-plus tidak mungkin untuk menutupi kasus ini hiperglikemia postprandial, dan lebih dekat memperhatikan pglukosa darah biasanya diperlukan untuk mencapai target glikemik yang ketat. Selain itu, kontrol glukosa darah setelah makan mungkin merupakan faktor penting untuk mengurangi komplikasi kardiovaskular terkait diabetes dan kematian. Untuk pasien insulin-diobati dengan T2D yang membutuhkan intensifikasi, pedoman klinis menyarankan untuk: (1) melanjutkan basal OD insulin dan menambahkan insulin prandial-cepat dengan cara yang 'bertahap', sampai tiga kali sehari (TID), yaitu, penuh basal-bolus rejimen; atau (2) mengintensifkan atau transfer ke premix BID insulin.

Premix insulin analog menggabungkan rasio tetap kerja cepat- dan insulin protaminated, yang menyediakan kedua komponen prandial dan basal dalam formulasi tunggal dan umumnya diberikan BID. insulin premix umum termasuk biphasic insulin aspart 30/70, yang berisi 30%- insulin cepat Aspart dan 70% intermediate-acting insulin Aspart protamin, dan insulin lispro 25/75 yang berisi 25% insulin lispro injeksi dan 75% insulin lispro protamin.

Strategi tatalaksana penderita DM tipe 2

Ketika insulin basal telah dititrasi untuk mencapai glukosa plasma puasa sesuai sasaran (glukosa darah sebelum makan) tapi HbA1c tetap di atas target, dipertimbangkan melanjutkan ke insulin basal plus saat waktu makan, yang terdiri dari 1-3 suntikan analog-cepat. Alternatif lain bila pemberian insulin basal, jika ini tidak berhasil, pindah ke basal plus waktu makan insulin.

Dengan adanya insulin premix menjadikan jumlah suntikan lebih sedikit dan kompleksitas dan fleksibilitas berbeda antara insulin premix dan

basal plus. Obat penurun glukosa oral seperti insulin sekretagogug (sulfonilurea, meglitinies) saat ini inisiasi insulin basal atau premix mungkin masih digunakan akan tetapi bila suntikan makin kompleks biasanya harus dihentikan. Pendidikan sangat diperlukan pada penderita yang menggunakan insulin yaitu tentang pemantauan glukosa mandiri, diet, olahraga dan waspada adanya tanda-tanda hipoglikemia.

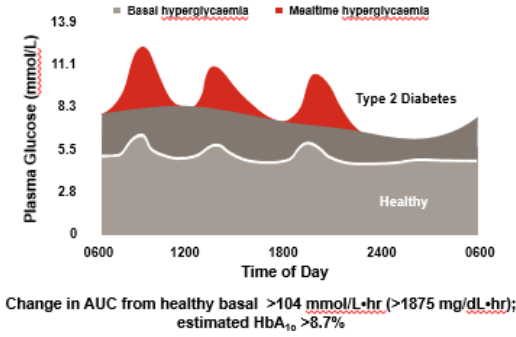
Triad glukosa

Menyoroti pentingnya terapi yang membahas tiga serangkai glukosa ini, bahkan pada inisiasi insulin. Trias glukosa ini terdiri dari HbA1c, gula darah puasa (glukosa darah sebelum makan), dan glukosa darah setelah makan (glukosa darah setelah makan). Glukosa darah sebelum makan dan glukosa postprandial berkontribusi untuk berbagai derajat pada tingkat HbA1c berbeda, rencana pengobatan yang membahas semua tiga komponen “triad glukosa” akan paling efektif. Target glukosa darah sebelum makan dan glukosa darah setelah makan akan memiliki efek gabungan menurunkan HbA1c, yang telah jelas terkait dengan menurunkan risiko komplikasi kronis DM.

Strategi yang berbeda untuk memberikan insulin yang tersedia. Meskipun basal hanya rejimen awal yang sangat populer, sering dengan hanya satu injeksi per hari, kunjungan postprandial masih mungkin ada. Insulin Prandial (waktu makan) adalah pilihan yang paling fisiologis yang tersedia untuk mengurangi peningkatan glukosa setelah makan; itu adalah insulin terbaik untuk menargetkan glukosa darah setelah makan. Ini mungkin memerlukan penambahan insulin basal untuk menutupi glukosa darah sebelum makan. Premixed insulin adalah pilihan yang baik untuk insulin mulai karena memiliki komponen untuk menutupi kedua glukosa darah sebelum makan dan glukosa darah setelah makan dan memiliki lebih sedikit suntikan per hari dari prandial atau basal / rejimen bolus, namun komponen tidak dapat disesuaikan secara terpisah. Penambahan terapi suntik tapi tidak nyaman menambahkan terlalu banyak suntikan pada saat ini.

Perbedaan pola glukosa darah orang normal dan penderita DM. Pola glikemik plasma 24 jam individu yang sehat khas ditunjukkan dengan area biru, dan bahwa pasien dengan diabetes tipe 2 yang ringan ditandai dengan daerah abu-abu dan merah. Area merah menunjukkan bagian dari kelainan glikemik diabetes ditandai hiperglikemia postprandial berlebihan terkait dengan makanan, sementara wilayah abu-abu gelap menunjukkan bagian karena glikemia basal tinggi. Hiperglikemia basal kontribusi lebih terhadap total hiperglikemia siang daripada elevasi setelah makan. Selain itu, semakin besar

hiperglikemia basal, semakin elevasi ini mendominasi total kelainan glikemik. Kebutuhan untuk pengiriman semalam hati-hati waktunya insulin disarankan oleh kehadiran hiperglikemia puasa dan terjadinya fenomena fajar pada banyak pasien dengan diabetes tipe 2.



Bila dilihat dari gambar diatas akan sulit tercapai bila target control glukosa hanya padrial saja Karena akan terlihat peningkatan glukosa sepanjang hari sehingga meningkatkan HbA1c.

Bukti klinis insulin premix pada penderita DM

Pada orang tanpa diabetes, sekresi insulin increases¹ dan glukagon tingkat ditekan dalam menanggapi makan dan BG dipertahankan dalam rentang sempit. Lispro25 / ILPS 75 dua kali sehari maupun insulin basal dan kerja cepat memberikan control gluosa darah baik, yang mengembalikan fase respon pertama insulin pada diabetes tipe 2 dan menekan produksi glukagon endogen. insulin premixed memperbaiki kedua target konsentrasi glukosa darah sebelum makan dan glukosa darah setelah makan dan HbA1c yang lebih renda. Serta pedoman IDF terbaru memunculkan kontrol postprandial hal pentingnya.

Studi DURABLE menunjukkan kelebihan insulin premix digunakan untuk managemen glukosa pada DM tipe 2. Studi yang dirancang untuk menilai efikasi, keamanan, dan daya tahan dua regimen insulin pemula (lispro / ILPS 25 BID dibandingkan insulin glargine sekali per hari [QD]) sambil tetap OADs. Fase inisiasi (24 minggu) difokuskan pada efektivitas dan keamanan. Berlangsung 2 tahun fase pemeliharaan dinilai lamanya waktu setiap regimen mampu mempertahankan HbA1c. Studi Acak, open-label, paralel, studi multinegara, mendaftarkan pasien naif 2091 insulin dengan tipe 2 diabetes.

Sebuah analisis post hoc mengevaluasi keamanan dan kemanjuran dari subset pasien tua (≥ 65 tapi < 80 tahun). Inklusi kriteria utama: diabetes tipe 2, berusia 30-80 tahun, HbA1c $> 7,0\%$ pada setidaknya dua OADs untuk 90 hari. Eksklusi kriteria utama: riwayat penggunaan insulin jangka panjang, indeks massa tubuh (BMI) > 45 kg / m², hipoglikemia parah baru-baru, disease1 bersamaan signifikan. Pasien diacak baik lispro / ILPS 25 BID atau insulin glargine QD sambil mempertahankan dosis pra-studi OADs. Insulin dititrasi untuk mencapai HbA1c $\leq 6.5\%$. Pasien mencatat tiga glukosa darah diri dipantau (SMBG) profil 7-point dalam 2 minggu sebelum pengacakan dan dalam 2 minggu sebelum 24 minggu visit. Tujuan utama untuk tahap inisiasi adalah HbA1c akhir studi. Tujuan sekunder untuk tahap inisiasi termasuk perubahan HbA1c dari baseline ke titik akhir, HbA1c pada setiap kunjungan, persen pasien dengan endpoint HbA1c $< 7.0\%$ atau $\leq 6.5\%$, 7-titik SMBG, berat badan, dosis, events1 hipoglikemia. Perlu dicatat bahwa SU biasanya berhenti dengan premix menurut pedoman ADA-EASD baru-baru: ini adalah keterbatasan studi ini dan mungkin mengurangi khasiat dan meningkatkan tingkat hypoglikemi dengan Mix25.

HbA1c menurun berarti pada kedua kelompok dengan terapi ($P < 0,001$ untuk perbandingan dari awal sampai 24 minggu). Pada titik akhir, HbA1c lebih rendah untuk lispro / ILPS 25 dibandingkan dengan insulin glargine (semua pasien 7.2 ± 1.1 vs $7.3 \pm 1.1\%$, $P = 0,0051$; lansia $7,0\% \pm 0,9\%$ dibandingkan $7,3 \pm 0,9\%$, $P < 0,001$). Sekitar 92% dari total pasien yang menggunakan setidaknya sulphonylurea dan lebih dari 95% dari subset tua menggunakan setidaknya sulphonylurea. Kebanyakan pasien berada di metformin / obat-obatan oral sulfonilurea (64,5% lispro / ILPS 25 kelompok; 63,6% glargine insulin secara total kelompok pasien; 1 bagian tua memiliki nomor yang sama [65,1% lispro / ILPS 25; 66,7% insulin glargine]).

Pasien dilakukan tiga profil SMBG titik 7- dalam 2 minggu sebelum awal dan 24 minggu kunjungan. Profil SMBG 7-point pada awal dan titik akhir menunjukkan bahwa kedua regimen insulin menurunkan glukosa plasma pada semua titik waktu ($p < 0,0001$). Glukosa darah Puasa lebih tinggi di titik akhir di lispro insulin premix 25 kelompok dibandingkan dengan kelompok glargine insulin (134 ± 35 mg / dL vs 122 ± 33 mg / dL, $p < 0,001$). 2 jam glukosa postprandial plasma lebih rendah di insulin lispro mencampur 25 kelompok untuk makan pagi (167 ± 49 mg / dL vs 172 ± 49 mg / dL, $p < 0,05$) dan sore hari (163 ± 47 mg / dL vs 176 ± 49 mg / dL, $p < 0,001$), bersama dengan glukosa darah pra-makan lebih rendah sebelum makan siang (130 ± 42 mg / dL vs 137 ± 44 mg / dL, $p < 0,001$). Tidak ada perbedaan di titik akhir antara rejimen

pengobatan untuk glukosa plasma (glukosa darah) nilai di siang hari 2 jam postprandial, malam pra-makan, atau 03:00 waktu poin.

Lispro premix 25 menunjukkan kontrol postprandial lebih baik glikemik setelah pagi dan makan malam, yang dapat bermanfaat karena kadar glukosa postprandial tinggi disarankan untuk berkontribusi banyak komplikasi diabetes terkait, termasuk penyakit makrovaskuler.

Insiden hipoglikemia berat dihitung atas seluruh studi karena jarang terjadi. AE menyebabkan penghentian: 6 AE di kelompok insulin lispro mencampur 25 dibandingkan 15 di AE kelompok insulin glargine ($p = 0,077$). Jumlah kematian: 5 di insulin lispro mencampur 25 vs 1 pada kelompok glargine insulin. Frekuensi yang sama dari SAE antara lispro insulin premix 25 (6,2%) dan kelompok glargine insulin. (4.3%). Kebanyakan kejadian hipoglikemia terjadi pada semester pertama studi, mungkin karena dosis awal agresif atau titrasi. Target HbA1c dari $<7,0\%$ ketimbang $<6,5\%$ mungkin lebih tepat untuk patients tua. Penyesuaian OADs bersamaan mungkin diperhatikan.

Pada akhir studi, penurunan HbA1c lebih besar pada pasien insulin lispro premix 25 ($-1,6 \pm 1,2\%$) vs glargine insulin ($-1,4 \pm 1,2\%$; $p = 0,017$). HbA1c lebih rendah dengan insulin Lispro premix 25 ($7,1 \pm 0,8\%$) dibandingkan dengan insulin glargine ($7,2 \pm 0,8\%$, $p = 0,017$).

Pasien pada kedua kelompok perlakuan yang mempertahankan tujuan memiliki HbA1c awal yang lebih rendah. Selanjutnya, untuk kedua kelompok perlakuan, terendah dasar HbA1c subkelompok (7,0% -7,9%) memiliki persentase yang lebih tinggi dari pasien yang dipertahankan tujuan di titik akhir dibandingkan dengan subkelompok dasar HbA1c $\geq 8,0\%$; Perbedaan ini mencapai signifikansi statistik dalam 2 dari 3 dalam kelompok perbandingan untuk setiap rejimen.

Daftar Pustaka

1. Buse JB, Wolffenbuttel BH, et al. DURAbility of basal vs. lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 vs. insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(6):1007-13
2. Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med.* 2008;25(10):1151-1156

3. Cnop M, Welsh N, Jonas J-C, Jorns A, Lenzen S, Eizirik DL. Mechanisms of pancreatic b-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes*. 2005;54:S97–107.
4. Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Zoungas S, Colagiuri S. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. *Med J Aust*. 2014;201:650–3.
5. Hans U, Janka, Gerd Plewe, Matthew C. Riddle, Christine Kliebe-Frisch, Matthias A. Schweitzer, Hannele Yki-Järvinen. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* Feb 2005, 28 (2) 254-259; DOI: 10.2337/diacare.28.2.254
6. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. 2012. <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012>. Accessed May 1, 2016.
7. Kendall DM, Cuddihy RM, Bernsten RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med*. 2009;122(Suppl 6):S37-S50.
8. Malone James K, Kerr Lisa F, Campaigne Barbara N, Sachson Richard A, Holcombe John H. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):2034–2044.
9. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(4):374-381.
10. Raskin P. Initiation of Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Failing Oral Therapy. *Diabetes Care* Nov 2005, 28 (11) 2811; DOI: 10.2337/diacare.28.11.2811.
11. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care*. 1990;13(6):676-686.

PENANGANAN DIABETES TIPE 2 DENGAN OBAT ANTIDIABETES ORAL MENURUT PANDUAN PERKENI

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Denpasar

Pendahuluan

Dasar terjadinya diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin yg keduanya saling berkaitan. Pada DMT2, awalnya sekresi insulin meningkat sebagai respon terhadap resistensi insulin untuk mempertahankan kadar glukosa darah tetap normal. Gangguan sekresi insulin pada fase awal bersifat ringan dan selektif melibatkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa. Penyebab penurunan kapasitas sekresi insulin pada DMT2 belum jelas diketahui, aspek genetik diduga berperan.¹ Obat-obat diabetes yang ditujukan untuk mengendalikan glukosa darah pada awalnya bekerja berdasarkan konsep memperbaiki resistensi insulin dan atau memperbaiki gangguan sekresi insulin. Dengan perkembangan pengetahuan tentang patofisiologi terjadinya hiperglikemia pada DMT2, modalitas terapi turut mengalami perkembangan.

Hal yang mengkhawatirkan dari diabetes adalah komplikasi kronik yang diakibatkannya. Telah diketahui bahwa diabetes adalah penyebab utama kebutaan, gagal ginjal dan juga merupakan penyebab amputasi non traumatik yang paling banyak. Komplikasi kronik lain yang juga mempengaruhi kualitas hidup pasien adalah komplikasi kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular juga merupakan penyebab kematian yang paling sering pada orang dengan diabetes.²

Peranan Hormon Inkretin dalam Patogenesis DMT2

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) adalah hormon inkretin yang disekresikan oleh saluran cerna.

Hormon inkretin ini disekresikan setelah pembebanan nutrisi secara oral, khususnya glukosa. Hal ini menjelaskan terjadinya peningkatan sekresi insulin setelah makan dan peningkatan sekresi insulin yang terjadi lebih besar pada pemberian glukosa per oral dibanding pemberian glukosa secara intravena pada kadar glukosa darah yang sama. Pada orang normal tanpa diabetes, hormon inkretin hanya bertahan beberapa menit di dalam sirkulasi darah sebelum akhirnya didegradasi oleh enzim *dipeptidyl peptidase 4* (DPP4). Pada pasien dengan diabetes, hormon inkretin menurun dan tidak cukup kuat untuk meningkatkan sekresi insulin. Oleh karena enzim DPP4 memecah hormone inkretin, baik GLP-1 maupun GIP, maka menghambat pemecahan peptide ini dengan menghambat kerja dari enzim DPP4 akan memperbaiki kendali glukosa darah.³⁻⁶

Mekanisme Kerja Obat Penghambat Enzim DPP4 (*DPP4 inhibitors*)

Obat penghambat enzim DPP4 (*DPP4 inhibitors*) disingkat DPP4i juga disebut sebagai penguat hormon inkretin (*incretin enhancers*). Beberapa obat yang tergolong dalam kelompok ini meliputi vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, dan linagliptin. Aktivitas penghambatan enzim DPP-4 yang diakibatkan oleh obat ini akan memperpanjang kerja dari hormon inkretin endogen, sehingga akan meningkatkan konsentrasi GLP-1 aktif dan juga GIP yang aktif, dan pada akhirnya akan meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Kerja hormon inkretin hanya akan dicetuskan oleh makanan khususnya glukosa, penghambatan degradasi enzim tidak akan mengakibatkan hipoglikemia. Meskipun meningkatkan sekresi insulin, tidak seperti golongan sulfonilurea, obat ini bersifat netral terhadap berat badan.

Pertimbangan dalam Pemilihan Obat Anti Diabetes

Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM2, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Dasar pemberian obat kombinasi dari awal adalah kadar HbA1c, seperti dapat dilihat pada Bagan Algoritme Pengelolaan DM2 dari Perkeni di bawah

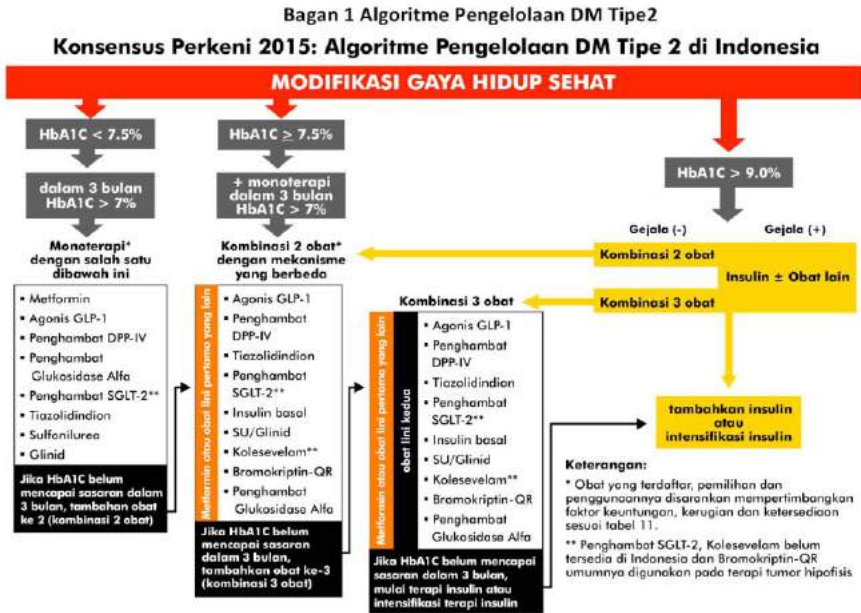
ini.⁷ Terapi kombinasi obat antihiperqlikemia oral, baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination*, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda.

Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi tiga macam obat oral. Kombinasi lain adalah satu atau dua obat antihiperqlikemia oral dengan insulin. Kombinasi obat antihiperqlikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur. Pemberian obat antihiperqlikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah.⁷

Sesuai dengan prinsip terapi diabetes tersebut di atas, penghambat enzim DPP4 dapat digunakan pada penderita DM2 untuk memperbaiki kendali glukosa darah sebagai monoterapi bersama dengan perubahan gaya hidup berupa pengaturan makan (diet) dan peningkatan aktivitas fisik (olah raga). Monoterapi dengan penghambat enzim DPP4 dapat digunakan pada pasien yang tidak mencapai pengendalian yang baik dengan diet dan olah raga saja atau pada pasien di mana metformin tidak dapat diberikan. Evaluasi keberhasilan terapi dilakukan setelah 3 bulan dengan melakukan pemeriksaan hemoglobin terqlikasi atau *glycated haemoglobin* (HbA1c). Bila dengan monoterapi belum mencapai target maka terapi selanjutnya dapat dikombinasi menjadi kombinasi dua obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Selain dengan metformin, golongan penghambat enzim DPP4 ini dapat dikombinasi dengan obat anti diabetes yang lain seperti agonis PPAR gamma seperti thiazolidinedione, atau dengan obat yang terbaru yaitu penghambat sodium glucose transporter 2 atau *SGLT2 inhibitor* (SSGLT2i). Meski sama-sama menstimulasi sekresi insulin, kombinasi dengan sulfonylurea juga dapat dilakukan, karena mekanisme kerja dalam meningkatkan sekresi insulin dari kedua obat ini berbeda.

Pada keadaan di mana kombinasi dengan lebih dari satu obat oral tidak dapat mencapai target, maka pilihan berikutnya adalah kombinasi

dengan insulin. Pilihan yang paling sederhana adalah insulin basal. Kombinasi dengan insulin ini dapat dilakukan sejak awal bila kadar HbA1c sangat tinggi, dalam algoritme ini ditetapkan kadar HbA1c lebih dari 9%.⁷ Pemilihan kombinasi obat-obat ini disarankan menyesuaikan dengan keuntungan dan kerugian dari masing-masing obat, serta faktor ketersediaannya.⁷



Ringkasan

Pada pasien dengan DMT2, salah satu mekanisme terjadinya peningkatan kadar glukosa darah adalah hormon inkretin menurun dan tidak cukup kuat untuk meningkatkan sekresi insulin. Enzim DPP4 memecah hormon inkretin endogen, baik GLP-1 maupun GIP, sehingga dengan singkat paska sekresi hormon ini tidak aktif. Penghambat enzim DPP4 akan menghambat pemecahan peptide ini sehingga kadar GLP1 dan juga GIP dalam sirkulasi akan dipertahankan lebih lama, stimulasi sekresi insulin dan penekanan sekresi

glucagon dapat berlangsung lebih panjang dan pada akhirnya memperbaiki kendali glukosa darah. Dalam konsensus Perkeni tentang Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, penghambat enzim DPP4 dapat digunakan baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan obat antihiperqlikemia oral yang lain serta dapat dikombinasi dengan insulin.

Daftar Rujukan:

1. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hausers SL, Jameson JL (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 2152–2180
2. Menon V and Lincoff M. Cardiovascular Safety Evaluation in the Development of New Drugs for Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2014;129:2705-2713.
3. Gin H, Rigalleau V. Post-prandial hyperglycemia and Diabetes. *Diabetes & Metabolism (Paris)*, 2000;26:265-272.
4. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, and Creutzfeldt W. Preserved Incretin Activity of Glucagon-like Peptide 1 [7-36 Amide] but Not of Synthetic Human Gastric Inhibitory Polypeptide in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Invest*. 1993; 91:301-307.
5. Kjems LL, Holst JJ, Vølund A, Sten Madsbad S. Effects on β -Cell Sensitivity in Type 2 and Nondiabetic Subjects. *Diabetes* 2003;52:380–386.
6. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, and Holst JJ. Incretin Secretion in Relation to Meal Size and Body Weight in Healthy Subjects and People with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2706–2713.
7. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, Sanusi H, Lindarto D, Shahab A, Pramono B, Langi YA, Purnamasari D, Soetedjo NN, Saraswati MR, Dwipayana MP, Yuwono A, Sasiarini L, Sugiarto, Sucipto KW, Zufry H. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*. Jakarta: PB Perkeni, 2015.

PERUBAHAN PARADIGMA DALAM PENGOBATAN DIABETES TIPE 2 – TIDAK HANYA MENGENDALIKAN GLUKOSA DARAH

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Denpasar

Pendahuluan

Diabetes adalah penyakit yang berjalan progresif, dimulai dari prediabetes, diabetes dan sebagian besar akan berakhir pada komplikasi kronik baik mikrovaskular maupun makrovaskular. Penyakit kardiovaskular adalah salah satu komplikasi yang paling sering dan menjadi penyebab utama kematian pada pasien diabetes, terutama pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2).¹

Upaya Mengendalikan Glukosa Darah dan Kejadian Kardiovaskular

Kendali glukosa darah yang baik dapat mencegah risiko terjadinya komplikasi kronik, dan hal ini terbukti pada komplikasi mikrovaskular, namun efek kendali glukosa darah yang baik pada penyakit kardiovaskular belum pasti. Kendali glukosa darah yang ketat memberi risiko untuk terjadinya hipoglikemia yang justru akan berakibat lebih buruk.

Salah satu studi penting pada DMT2 yaitu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), terbukti bahwa terapi intensif untuk mengendalikan glukosa darah dapat mengurangi angka kejadian penyakit kardiovaskular dalam jangka panjang. Studi UKPDS melibatkan 3.867 DMT2 yang baru terdiagnosis dengan median usia 54 tahun. Pasien dengan glukosa darah puasa antara 6,1 – 15 mmol/L (109 – 270 mg/dL) dibagi dua kelompok. Kelompok pertama diberikan terapi intensif dengan sulfonilurea (chlorpropamide, glibenklamid, atau glipizid) atau diberikan insulin. Kelompok kedua adalah kelompok terapi konvensional berupa diet. Target pada kelompok terapi intensif adalah glukosa puasa kurang dari 6 mmol/L (108mg/dL). Pada kelompok konvensional target terapi adalah mencapai glukosa darah puasa terbaik dengan diet saja dan obat hanya diberikan bila

terdapat gejala hiperglikemia atau glukosa darah puasa lebih dari 15 mmol/L (270mg/dL). Tiga *aggregate endpoints* yang dinilai adalah 1) setiap *diabetes-related endpoint* (mati mendadak akibat hiperglikemia atau hipoglikemia, infark miokard baik fatal maupun non fatal, angina, gagal jantung, stroke, gagal ginjal, amputasi, perdarahan vitreous, retinopati yang membutuhkan fotokoagulasi, kebutaan, atau ekstraksi katarak); 2) kematian yang berkaitan dengan diabetes (kematian akibat infark miokard, stroke, penyakit vaskular perifer, penyakit ginjal, hiperglikemia atau hipoglikemia dan mati mendadak); 3) kematian oleh sebab apapun.²

Setelah diikuti selama 10 tahun, HbA1c pada kelompok terapi intensif adalah 7,0% (6,2–8,2), sedangkan pada kelompok konvensional 7,9% (6,9–8,8). Pada kelompok terapi intensif didapatkan penurunan 12% (interval kepercayaan [IK] 95% 1–21, $p=0,029$) untuk setiap *diabetes-related endpoint*; penurunan 10% ([–11] - 27, $p=0,34$) untuk kematian yang berkaitan dengan diabetes; dan penurunan 6% ([–10] - 20, $p=0,44$) untuk kematian oleh sebab apapun. Angka kejadian hipoglikemia mayor pada kelompok terapi intensif lebih tinggi secara signifikan ($p<0,0001$), yaitu 0,7% pada kelompok terapi konvensional, 1,0% pada chlorpropamide, 1,4% pada glibenklamid, dan 1,8% pada insulin. Peningkatan berat badan juga lebih tinggi secara signifikan pada kelompok terapi intensif ($p<0,001$), yaitu 4,0 kg pada terapi insulin, 2,6kg pada terapi chlorpropamide dan 1,7kg pada terapi glibenklamid.²

Temuan pada studi UKPDS ini tidak didukung oleh beberapa penelitian selanjutnya. ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*),³ ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*)^{4,5}, dan VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*)⁶, yang menunjukkan bahwa terapi intensif tidak memperbaiki *outcome* kardiovaskular pada pasien dengan diabetes yang sudah lama dan diketahui pernah mengalami kejadian kardiovaskular ataupun memiliki risiko kardiovaskular multipel setelah diikuti dengan jangka waktu antara 3,5 – 5,6 tahun.⁷

Pada studi ACCORD, sebanyak 10.251 pasien (rerata usia 62,2 tahun) dengan median A1c 8,1% diberikan terapi intensif dengan target HbA1c di bawah 6,0% atau diberikan terapi standar dengan target HbA1c antara 7,0

sampai 7,9%. Pada penelitian ini 38% adalah wanita dan 35% sudah ada riwayat kejadian kardiovaskular sebelumnya. *Outcome* primer adalah komposit dari infark miokard nonfatal, stroke nonfatal, atau kematian akibat kejadian kardiovaskular. Pada satu tahun pertama, HbA1c yang dicapai kelompok intensif adalah 6,4% dan kelompok terapi standar 7,5%. Selama diikuti dalam penelitian *outcome* primer terjadi pada 352 pasien kelompok intensif dan 371 pada kelompok terapi standar (rasio hazard 0,90; IK 95% 0,78 – 1,04; P=0,16). Kematian terjadi sebanyak 257 pasien kelompok intensif dan 203 pasien kelompok standar (rasio hazard 1,22; 95% IK 1,01 – 1,46; P=0,04). Hipoglikemia yang membutuhkan bantuan dan peningkatan berat badan lebih dari 10 kg terjadi lebih sering pada kelompok intensif (P<0,001). Mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok intensif mengakibatkan studi ini dihentikan setelah diikuti selama 3,5 tahun dan disimpulkan bahwa terapi intensif untuk mencapai kadar A1c yang normal meningkatkan kematian dan tidak mengurangi kejadian kardiovaskular mayor dibandingkan dengan terapi standar. Temuan ini mengidentifikasi adanya bahaya menurunkan glukosa darah secara intensif pada DMT2 dengan risiko tinggi.³

Pada studi ADVANCE, sebanyak 11.140 pasien DMT2 mendapat terapi standar atau intensif. Yang dimaksud terapi intensif pada penelitian ini adalah gliclazide (*modified release*) plus obat lain yang dibutuhkan untuk mencapai HbA1c 6,5% atau kurang. *End points* primer adalah komposit dari kejadian makrovaskular (kematian akibat kardiovaskular, infark miokard non fatal, atau stroke non fatal) dan kejadian mikrovaskular mayor (kejadian baru atau perburukan dari nefropati atau retinopati). Setelah diikuti selama 5 tahun, HbA1c pada kelompok intensif adalah 6,5% dan kelompok standar 7,3%. Insiden kejadian makrovaskular dan mikrovaskular lebih rendah pada kelompok intensif 18,1% vs. 20,0% pada kelompok standar (rasio hazard 0,90 IK 95% 0,82 – 0,98; P=0,01). Angka ini terutama didapat dari angka kejadian mikrovaskular mayor yaitu 9,4% vs 10,9% (rasio hazard 0,86 IK 95% 0,77 – 0,97; P=0,01), khususnya karena penurunan insiden nefropati 4,1% vs 5,2% (rasio hazard 0,79 IK 95% 0,66 – 0,93; P=0,006), dan tidak ada efek signifikan pada retinopati (P=0,50). Tidak ada efek signifikan pada kejadian makrovaskular (rasio hazard 0,94 IK 95% 0,84 to 1,06; P=0,32), kematian akibat

kardiovaskular (rasio hazard 0,88 IK 95% 0,74 – 1,04; P=0,12). Di samping itu hipoglikemia berat lebih sering didapatkan pada kelompok intensif yaitu 2,7% vs 1,5% (rasio hazard 1,86 IK 95% 1,42 - 2,40; P<0,001).^{4,5}

Pada studi VADT, sebanyak 1.791 veteran militer, rerata usia 60,4 tahun, di mana 40% pernah mengalami kejadian kardiovaskular, diberikan terapi intensif dengan target penurunan HbA1c 1,5% atau terapi standar. *Outcome* primer adalah pertama kali terjadinya kejadian kardiovaskular mayor, komposit dari infark miokard, stroke, kematian akibat kardiovaskular, gagal jantung kongestif, pembedahan penyakit vaskular, penyakit jantung koroner yang tidak dapat dioperasi, dan amputasi karena gangren iskemik. Selama diikuti 5,6 tahun, HbA1c pada kelompok intensif adalah 6,9% dan kelompok standar 8,4%. Sebanyak 235 kejadian *outcome* primer pada kelompok intensif dan 264 pada kelompok standar (rasio hazard 0,88 IK 95% 0,74 – 1,05; P=0,14). Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak ada efek signifikan terhadap kejadian kardiovaskular mayor, kematian, ataupun komplikasi mikrovaskular pada kelompok intensif, dengan pengecualian progresi albuminuria (P=0,01). Seperti pada studi lain, angka kejadian hipoglikemia lebih tinggi pada kelompok terapi intensif yaitu 24,1% dibandingkan dengan terapi standar 17,6%).⁶

Pilihan Obat Anti Diabetes Baru: SGLT2i

Dalam upaya mencapai target kendali glukosa darah, ada empat hal penting yang harus dilakukan yaitu edukasi pasien, modifikasi gaya hidup dengan meningkatkan aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, dan terapi farmakologis. Dalam guideline AACE (*American Association for Clinical Endocrinologist*), penggunaan obat anti hiperglikemik diurut dalam hierarki, dengan mempertimbangkan properti setiap secara individual. Urutan rekomendasi adalah sebagai berikut: Metformin, GLP1 RA (*GLP1 receptor agonist*), SGLT2i (*Sodium Glucose Transporter 2 inhibitor*), DPP4i (*DPP-4 inhibitors*) atau penghambat enzim *dipeptidyl peptidase 4*, TZD (*thiazolidinedione*), AGI (*alpha glucosidase inhibitors*), sulfonilurea, Colesevelam suatu *bile acid sequestrant* (BAS), dan bromocriptine mesylate (*dopamine receptor agonist*).⁸

Terapi farmakologis untuk pasien DM2 dewasa ini mengalami perkembangan yang pesat dengan ditemukan obat-obat baru. Salah satu obat

anti hiperglikemik yang bekerja independen terhadap insulin adalah SGLT2i, misalnya empaglifozin. SGLT2i menurunkan glukosa tanpa bergantung pada insulin dengan memblokir reabsorpsi glukosa di tubulus renalis proksimalis dengan menghambat SGLT2, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa melalui urine.⁹ Selain memperbaiki kontrol glukosa darah, empaglifozin juga menurunkan berat badan dan tekanan darah baik ketika digunakan sebagai monoterapi maupun sebagai obat lini kedua yang ditambahkan pada obat antihiperglikemik lain pada DMT2. Sampai saat ini ada tiga obat dari golongan ini yang telah disetujui FDA untuk DMT2. Untuk DMT1 obat golongan ini tidak direkomendasikan. FDA (*Food and Drug Administration*) memberikan peringatan tentang risiko terjadinya ketoasidosis tanpa disertai hiperglikemia (*euglycemic diabetic ketoacidosis*), baik pada DMT1 maupun DMT2. Gejala ketoasidosis yang terjadi meliputi sesak, mual, muntah, dan nyeri perut, sehingga bila ada gejala ini disarankan untuk segera mencari pertolongan medis.¹⁰

Upaya Mengendalikan Glukosa Darah dan Menurunkan Kejadian Kardiovaskular: EMPA-REG Outcome trial

Sejak 2008, FDA (*Food and Drug Administration*) dan EMA (*European Medicines Agency*) mengharuskan setiap obat antihiperglikemik baru meneliti keamanan kardiovaskular dengan melakukan *cardiovascular outcome trials* (CVOT) dalam skala besar.¹ Batas untuk risiko kardiovaskular yang diterima adalah uji dua arah dengan interval kepercayaan (IK) 95% 1,8 risk ratio (pre-approval) dan/atau 1,3 risk ratio (post-approval) untuk kejadian mayor (*major adverse cardiac events* atau MACE) versus kelompok kontrol.¹¹

BI 10773 (Empaglifozin) *Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients* (EMPA-REG OUTCOME) merupakan studi acak buta ganda (*randomized, double-blind trial*) yang menilai efek empaglifozin versus placebo yang ditambahkan pada obat sesuai penanganan standar terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien DMT2 yang telah mengalami kejadian kardiovaskular, serta potensi kardioproteksi.⁹ Rerata usia adalah 63 tahun, sebanyak 57% telah mengalami diabetes lebih dari 10 tahun,

dan 99% sudah mengalami kejadian kardiovaskular. Pasien secara random mendapatkan empaglifozin 10 mg atau 25 mg atau plasebo dengan dosis sekali sehari. Komposit outcome primer adalah kematian akibat kardiovaskular, infark miokard non fatal, atau stroke non fatal, yang dianalisis antara gabungan empaglifozin dibandingkan plasebo. Komposit kedua adalah outcome primer ditambahkan hospitalisasi karena angina tidak stabil.

Dari total 7020 pasien dengan median observasi 3,1 tahun, outcome primer terjadi pada 490 dari 4687 pasien dengan empaglifozin (10,5%) dan 282 dari 2333 pasien dengan plasebo (12,1%), rasio hazard pada empaglifozin 0,86; IK 95% 0,74 - 0,99; P=0,04 untuk superioriti). Tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok untuk kejadian infark miokard atau stroke, tapi pada kelompok empaglifozin didapatkan angka kematian kardiovaskular lebih rendah dibanding plasebo (3,7% vs 5,9%; pengurangan risiko relatif 38%), hospitalisasi karena gagal jantung (2,7% vs 4,1%; pengurangan risiko relatif 35%), dan kematian karena penyebab apapun (5,7% vs 8,3%; pengurangan risiko relative 32%). Tidak ada perbedaan pada outcome sekunder (P = 0,08 untuk superioriti).¹²

Angka infeksi genital lebih tinggi pada kelompok empaglifozin. Angka proporsi kejadian ketoasidosis, depleksi cairan, kejadian tromboembli, dan patah tulang rendah (kisaran <1% untuk ketoasidosis dan kejadian tromboemboli sampai 5% untuk depleksi cairan) dan angka ini setara antara kelompok empaglifozin dan plasebo. Kekhawatiran akan keamanan obat ini terhadap fungsi ginjal tidak terbukti karena angka persentase gagal ginjal akut lebih rendah pada kelompok empaglifozin dibanding plasebo.¹²

Setelah keluarnya hasil studi EMPA REG ini, FDA (*Food and Drug Administration*) saat ini menambahkan indikasi baru untuk empaglifozin, yaitu mengurangi risiko kematian kardiovaskular pada dewasa dengan DM2 dan penyakit kardiovaskular. Penelitian ini tidak bisa menjawab apakah obat lain SGLT2i dari golongan yang sama akan memberikan efek yang sama pada pasien risiko tinggi, dan apakah empaglifozin atau obat SGLTi yang lain akan memberi efek yang sama pada pasien diabetes dengan risiko kardiovaskular yang rendah.¹

Ringkasan

Upaya mencapai kendali glukosa yang baik pada pasien DMT2 seringkali terkendala pada efek samping obat, terutama kejadian hipoglikemia yang justru akan meningkatkan risiko kematian kardiovaskular. Efek samping lain yang sering tidak diharapkan pada pemakaian obat antihiperqlikemik yang poten seperti sulfonilurea dan insulin adalah peningkatan berat badan. Empaglifozin adalah SGLT2i yang memblok reabsorpsi glukosa di tubulus renalis proksimalis dengan menghambat SGLT2, sehingga menurunkan glukosa tanpa bergantung pada insulin dan menurunkan berat badan. Hasil studi EMPA-REG OUTCOME menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan risiko tinggi kardiovaskular yang mendapat terapi empaglifozin yang ditambahkan pada terapi standar, mengalami outcome komposit primer kardiovaskular dan angka kematian oleh penyebab apapun lebih rendah dibanding plasebo.

Daftar Rujukan:

1. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A, and on behalf of the D&CVD EASD Study Group. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:139.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
4. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
5. Heller SR, On Behalf Of The Advance Collaborative Group. A Summary Of The Advance Trial. *Diabetes Care* 2009; 32 (Supplement 2): S357-361.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT

- Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2009; 360:129-139
7. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S39–S46.
 8. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE.
 9. *Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary*. *Endocr Pract*. 2017;23(No. 2): 207-238.
 10. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Kempthorne-Rawson J, Newman J, Johansen OE, Woerle HJ and Broedl UC. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovascular Diabetology* 2014;13:102. Available from: <http://www.cardiab.com/content/13/1/102>. Downloaded: 8 March 2017.
 11. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Sec. 8. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S64–S74.
 12. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A, on behalf of the D&CVD EASD Study Group. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Diabetol (2016)* 15:139. DOI 10.1186/s12933-016-0456-8.
 13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, and Inzucchi SE, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

MANFAAT KOREKSI DINI ANEMIA PADA NEFROPATI DIABETES

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Denpasar

Pendahuluan

Diabetes adalah penyakit yang progresif dan berisiko untuk mengalami komplikasi kronik. Salah satu tipikal dari diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) di Asia adalah seringnya terjadi komplikasi mikrovaskuler di ginjal yaitu nefropati. Nefropati diabetes adalah penyebab utama terjadinya gagal ginjal stadium akhir. Anemia merupakan keadaan yang sering didapatkan pada pasien nefropati diabetes.

Prevalensi Anemia pada Diabetes

Pada penelitian yang dilakukan terhadap 62 pasien dengan DMT2 yang diikuti selama 7 tahun, didapatkan 8 dari 45 laki (17,8%) dan 2 dari 17 wanita (11,8%) dengan anemia (Hb <13g/dl dan <11,5g/dl, masing-masing untuk laki dan perempuan). Dalam pengamatan, subyek mengalami penurunan Hb dibanding dengan awal penelitian. Penelitian pada pasien tanpa nefropati ini menunjukkan adanya peningkatan produksi Epo sebagai respon terhadap penurunan kadar Hb namun tanpa disertai dengan respon peningkatan retikulosit.¹

Pada studi di Brazil yang meliputi 283 pasien dengan DMT2 dan dilakukan kunjungan rumah untuk menilai anemia dan hubungannya dengan demografi, pola hidup, dan hasil laboratorium, didapatkan angka anemia sebesar 34,2% (50 pasien dari 146 orang yang melengkapi hasil laboratorium). Pada penelitian ini anemia berhubungan dengan indeks massa tubuh (IMT) atau body mass index (BMI) dan lingkaran pinggang yang lebih tinggi dan juga tekanan darah yang lebih tinggi.²

Penelitian retrospektif pada 227 pasien diabetes yang berobat teratur ke poliklinik di Arab Saudi mendapat angka anemia yang tinggi, yaitu 55,5%. Anemia pada penelitian ini didasarkan pada kriteria WHO (*World Health Organization*) yaitu <13 g/dL pada laki dan <12 g/dL pada wanita.³

Anemia terjadi pada fase dini dari penyakit ginjal kronik yang disebabkan oleh diabetes. Penelitian tentang prevalensi anemia yang dilakukan di Inggris berdasarkan kadar hemoglobin (Hb) yang diukur pada saat pemeriksaan HbA1c atau adanya riwayat terapi *erythropoetic stimulating agents* (ESA) mendapatkan sebanyak 12% (10-14%) pasien dengan kadar Hb < 11g/dL. Prevalensi anemia meningkat progresif sejalan dengan perburukan penyakit ginjal kronik atau *chronic kidney disease* (CKD). Angka prevalensi anemia paling tinggi pada pasien dengan CKD stage 3, yaitu 18% (interval kepercayaan [IK] 95% 13-24%) dengan Hb <11 g/dL. Pasien dengan eGFR <60ml/min/1,73m² dan tidak mendapat terapi ESA atau dialisis kemungkinan memiliki kadar Hb <11 g/dL sebanyak 4 kali (2-7) kali dibanding pasien dengan fungsi ginjal yang baik. Hubungan antara Hb dan laju filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate* atau eGFR) menjadi mendekati linear pada pasien dengan eGFR di bawah 83 ml/min/1,73 m², yaitu, untuk setiap penurunan eGFR 1 ml/min/1,73 m² terjadi penurunan kadar Hb 0,4 (0,3-0,5) g/l.⁴

Penyebab Anemia pada Nefropati Diabetes

Anemia pada pasien CKD disebabkan oleh satu atau lebih mekanisme. Penyebab utama adalah defisiensi besi dan eritropoietin, serta hiporesponsif terhadap kerja dari eritropoietin. Defisiensi vitamin seperti folat dan B12 relatif jarang dan dalam praktek klinik sehari-hari tidak direkomendasi sebagai pemeriksaan rutin.⁵

Sindroma nefrotik yang ditandai oleh adanya edema, hipoalbuminemia, dislipidemia, dan *urine protein-to-creatinine ratio* ≥3 sering dijumpai pada nefropati diabetes dan dapat terjadi pada setiap stage dari CKD. Mekanisme anemia pada sindroma nefrotik lebih kompleks dan meliputi juga inflamasi. Di samping itu kehilangan protein nonalbumin melalui urine seperti transferin dan eritropoietin.⁵

Pengobatan dengan *ACE inhibitors* dan *angiotensin receptor antagonists* juga dapat menyebabkan penurunan Hb melalui mekanisme blokade terhadap efek proerithropoietic dari angiotensin II pada prekursor sel darah merah, degradasi penghambat fisiologis dari hematopoiesis dan supresi IGF1.⁵

Petunjuk praktis dari NKF (*National Kidney Foundation*) memberikan rekomendasi untuk pemeriksaan rutin anemia mulai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan lengkap hitung sel darah tepi, hitung retikulosit, kadar besi serum, *total iron binding capacity* dan kadar serum ferritin, serta pemeriksaan darah samar di feses. Pemeriksaan lainnya ditentukan setelah melihat hasil pemeriksaan awal ini, seperti misalnya kadar B12, asam folat, Coomb's tes.⁵

Penanganan Anemia pada Nefropati Diabetes

NKF memberi rekomendasi terapi anemia pada CKD dengan diabetes dimulai bila kadar Hb <11 g/dl, dengan target 11–12g/dl dan tidak melewati 13 g/dl.⁶ Terapi harus dipertimbangkan secara individu sesuai karakteristik pasien, meliputi gejala, kadar Hb, dan hasil evaluasi dari penyebab lain dari anemia. Misalnya pada keadaan defisiensi besi, maka terapi dengan suplemen besi serta evaluasi terhadap faktor-faktor yang menyebabkan kehilangan besi harus dilakukan.⁵

Manfaat Koreksi Dini Anemia pada Diabetes

Hubungan antara anemia dengan progresivitas terjadinya gagal ginjal stadium akhir dianalisis dengan *multivariate Cox proportional hazards models*, pada 1.513 pasien yang ikut dalam penelitian *Reduction in Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) dan diikuti selama rerata 3,4 tahun. Pada analisis ini kadar hemoglobin distratifikasi berdasarkan kuartile: kuartile pertama <11,3 g/dL, kuartile kedua 11,3 – 12,5 g/dL, kuartile ketiga 12,6 – 13,8 g/dL, dan kuartile keempat ≥13,8 g/dL (sebagai variabel kontinyu). Setelah diadjust dengan faktor risiko gagal ginjal stadium akhir yang lain rasio hazard untuk kuartile pertama, kedua, dan ketiga adalah 1,99 (95% CI 1,34-2,95), 1,61 (95% CI 1,08-2,41), dan 1,87 (95% CI 1,25-2,80). Rasio hazard hemoglobin sebagai variabel kontinyu adalah 0,90 (95%CI 0,84-0,96,

P=0,0013). Rerata peningkatan risiko relatif adalah 11% untuk setiap penurunan hemoglobin 1g/dL.⁷

Pada penelitian RENAAL ini terapi losartan tidak mempengaruhi hubungan antara Hb dan outcome penelitian karena dilakukan adjustment pada saat analisis. Di samping itu pasien yang mendapatkan Losartan seimbang di masing-masing kuartile. Penelitian lain menunjukkan bahwa *angiotensin receptor blockers* (ARB) dapat menyebabkan anemia. Pada penelitian ini rerata Hb pada baseline baik pada kelompok losartan dan plasebo adalah 12,5 g/dL at baseline, dan kadar Hb pada bulan ke 36 adalah: 11,9 g/dL pada kelompok losartan dan 12,3 g/dL pada kelompok plasebo.⁷

Pemberian *continuous erythropoietin receptor activator* (C.E.R.A.) yang diberikan secara subkutan setiap dua minggu sekali dapat memperbaiki anemia pada pasien CKD pre dialisis yang belum pernah mendapatkan *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA). Hal ini ditunjukkan oleh studi ARCTOS (*Administration of C.E.R.A. in CKD Patients to Treat Anemia with a Twice-Monthly Schedule*), yaitu penelitian fase III, *open-label, randomized, parallel-group*, melibatkan 324 pasien. Pada penelitian ini pasien secara random mendapatkan salah satu dari C.E.R.A. subkutan setiap dua minggu sekali, atau darbepoetin alfa setiap seminggu, selama 18 minggu periode koreksi, dilanjutkan dengan 10 minggu periode evaluasi. Setelah itu pasien yang mendapat C.E.R.A. dirandom kembali untuk waktu pemberian setiap 2 minggu atau setiap 4 minggu, dan pasien yang mendapat darbepoetin alfa dirandom untuk waktu pemberian setiap minggu atau setiap 2 minggu sekali, selama periode 24 minggu. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian C.E.R.A setiap 2 minggu sekali sama efektif dengan darbepoetin alfa untuk mengkoreksi anemia.⁸

Area Diskusi

Beberapa hal masih belum dapat dipastikan dan menjadi area diskusi, seperti yang tersebut di bawah ini.⁵

1. Kadar Hb yang optimal

Yang dimaksud kadar Hb yang optimal adalah individual untuk pasien di mana kualitas hidup pasien maksimal sementara risiko morbiditas dan mortalitas minimal. Dosis optimal ESA yang harus diberikan, frekuensi pemberian, dan target Hb, masih kontroversial. Kapankah ESA harus mulai diberikan: apakah pada kadar Hb 10, 11, atau 12 g/dL?

2. Diagnosis dan penanganan hiporesponsif terhadap eritropoietin
Definisi dari hiporesponsif terhadap eritropoietin sendiri masih belum disepakati. Pada beberapa studi kebutuhan ESA lebih tinggi atau sebaliknya peningkatan Hb lebih tinggi dari yang ditargetkan. Pemahaman baru tentang peranan inflamasi yang ikut berperan pada metabolisme besi, utilisasi, dan juga respon terhadap ESA juga perlu diteliti lebih lanjut.

3. Area perdebatan lain adalah apakah peningkatan kualitas hidup yang didapatkan sesuai dengan risiko morbiditas kardiovaskular dan biaya yang dikeluarkan.

Ringkasan

Anemia merupakan keadaan yang sering didapatkan pada pasien nefropati diabetes. Pemeriksaan rutin untuk mengetahui anemia pada pasien diabetes dimulai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan lengkap hitung sel darah tepi, hitung retikulosit, kadar besi serum, *total iron binding capacity* dan kadar serum ferritin, serta pemeriksaan darah samar di feses. Terapi harus dipertimbangkan secara individu sesuai karakteristik pasien, meliputi gejala, kadar Hb, dan hasil evaluasi dari penyebab lain dari anemia.

Daftar Rujukan

1. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, Cavill I, Phillips AO. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1118–1123.
2. Barbieri J, Fontela PC, Winkelmann ER, Zimmermann CEP, Sandri YP, Mallet EKV, and Frizzo MN. Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Hindawi Publishing Corporation 2015. Article ID 354737, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/354737>.

3. Al-Salman M. Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence and Progression. *General Med* 2015, 3:1. <http://dx.doi.org/10.4172/2327-5146.1000162>.
4. New JP, Aung T, Baker PG, Yongsheng G, Pylypczuk R, Houghton J, Rudenski A, New RP, Hegarty J, Gibson JM, O'Donoghue DJ, Buchan IE. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:564–569. Abstract.
5. Mehdi U, Toto RD. Anemia, Diabetes, And Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1320-1326.
6. KDOQI. Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 200 update of Hb target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471–530.
7. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, and Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney International* 2004; 66: 1131–1138.
8. Maccougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, Locatelli F, Dougherty FC, and Beyer U, on behalf of the ARCTOS study investigators.C.E.R.A. Corrects Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: Results of a Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 337-347, 2008. doi:10.2215/CJN.00480107

PENDEKATAN KLINIS DAN DIAGNOSIS SINDROM CUSHING

I Made Pande Dwipayana

Divisi Endokrin dan Metabolik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Sindrom Cushing merupakan keadaan klinis akibat peningkatan hormon glukokortikoid (hiperkortisolisme) dalam darah jangka panjang baik karena glukokortikoid endogen maupun glukokortikoid eksogen. Hiperkortisolisme endogen dibedakan menjadi tergantung ACTH (*ACTH-dependent*) yang bisa disebabkan oleh hipersekresi ACTH dari hipofisis maupun sumber lain (ACTH ektopik) dan tidak tergantung ACTH (*ACTH-independent*) yang disebabkan oleh hipersekresi kortisol dari adrenal misalnya karena tumor adrenal baik jinak maupun ganas (1,2,3). Kejadian Sindrom Cushing cukup jarang (0,7-2,4 juta orang pertahun, dengan perbandingan perempuan:laki-laki 3:1). Data penyakit Cushing ini di Indonesia sendiri belum ada sehingga merupakan tantangan dalam bidang endokrinologi karena untuk menegakkan diagnosis memerlukan pemeriksaan yang cukup mahal terutama bagi negara berkembang (4,5). Penderita Cushing biasanya mengalami *moon face*, *facial plethora*, *supraclavicular fat pads*, *buffalo hump*, *truncal obesity* dan *abdominal striae*.

Pathofisiologi Sindrom Cushing

Kortisol adalah hormon steroid dari golongan glukokortikoid yang umumnya diproduksi oleh sel di dalam zona fasikulata pada kelenjar adrenal. Kortisol dihasilkan sebagai respon terhadap stimulasi hormon ACTH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis. Kerja fisiologis utama dari kortisol adalah sebagai berikut (1-3):

- a. Mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yaitu memacu glikogenolisis, ketogenesis, dan katabolisme protein.

- b. Memiliki kerja anti insulin, dimana glukokortikoid menaikkan glukosa, asam lemak dan asam amino dalam sirkulasi.
- c. Terhadap pembuluh darah meningkatkan respon terhadap katekolamin.
- d. Terhadap jantung memacu kekuatan kontraksi (inotropik positif).
- e. Terhadap saluran cerna meningkatkan sekresi asam lambung dan absorpsi lemak, menyebabkan erosi selaput lendir.
- f. Terhadap tulang menyebabkan terjadinya osteoporosis, oleh karena menghambat aktifitas osteoblast dan absorpsi kalsium di usus.
- g. Meningkatkan aliran darah ginjal dan memacu ekskresi air oleh ginjal.
- h. Pada konsentrasi tinggi glukokortikoid menurunkan reaksi pertahanan seluler dan khususnya memperlambat migrasi leukosit ke dalam daerah trauma.
- i. Glukokortikoid menambah pembentukan surfaktan dalam paru-paru dan telah digunakan untuk mencegah *sindroma respiratory distress* pada bayi premature.

Kelebihan hormon ini dalam darah menyebabkan terjadinya sindrom Cushing (3). Sindrom Cushing merupakan kelainan yang berhubungan dengan peningkatan kortisol atau hiperkortisolisme. Hiperkortisolisme endogen yang tidak tergantung ACTH (*ACTH-independent*) biasanya disebabkan oleh neoplasma adrenokortikal primer. Kadar ACTH pada sindrom Cushing yang tidak tergantung ACTH biasanya rendah karena feedback negatif ke hipofisis akibat kadar kortisol yang tinggi. Sindrom Cushing yang tergantung ACTH (*ACTH-dependent*) biasanya didapatkan peningkatan sekresi ACTH dari hipofisis (*Cushing Disease*) ataupun dari sumber lain (sumber ACTH ektopik) (3,4).

Epidemiologi

Prevalensi sindrom Cushing 6,5/100.000 penduduk, dengan rerata usia antara 20-30 tahun. Perbandingan perempuan: laki-laki 3:1 (5). Sindrom Cushing iatrogenik atau sindrom Cushing eksogen (yang disebabkan oleh pengobatan dengan kortikosteroid) adalah penyebab paling banyak dari sindrom Cushing. Sedangkan prevalensi *Cushing disease* sendiri adalah jarang. Studi di Denmark menemukan kejadian kurang dari satu kasus per juta orang penduduk per tahun. Namun, mikroadenoma asimtomatik (ukuran kurang dari 10 mm) dari

hipofisis ditemukan pada satu dari enam orang penduduk. Di Indonesia sendiri belum ada data mengenai jumlah penderita sindrom Cushing (6).

Pendekatan Diagnosis Sindrom Cushing

Pendekatan diagnosis sindrom Cushing melalui 2 tahap penting. Pertama, yaitu menegakkan diagnosis, apakah pasien ini benar-benar memiliki sindrom Cushing dan kedua yaitu mencari diagnosis banding penyebab utama dari sindrom Cushing (7). Diagnosis sindrom Cushing dapat ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang. Tanda-tanda yang mendukung adanya sindrom Cushing adalah obesitas sentral, kelemahan tubuh, khususnya yang melibatkan otot-otot proksimal, ekimosis spontan, striae warna keunguan, osteopenia atau osteoporosis, dan hipokalemia (8,9).

Hal ini dapat dijelaskan bahwa mobilisasi jaringan ikat penunjang perifer menyebabkan kelemahan otot dan kelelahan, osteoporosis, striae kulit, dan mudah berdarah di bawah kulit. Peningkatan glukoneogenesis hati dan resistensi insulin dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Hiperkortisolisme mendorong penumpukan jaringan adiposa di tempat-tempat tertentu khususnya wajah bagian atas (*Moon face*), daerah antara tulang belikat (*Buffalo Hump*) dan mesentrik (Obesitas Badan). Penyebab distribusi dari jaringan adiposa ini belum diketahui, tetapi berhubungan dengan resistensi insulin dan atau peningkatan kadar insulin (8,10).

Tes biokimia untuk skrining awal meliputi: (3,9,11).

1. Pemeriksaan *urine free cortisol level* dengan hasil terdapat peningkatan kira-kira 2-4 kali dari nilai normal.
2. *1-mg overnight dexamethasone suppression test* dengan pengukuran kadar kortisol plasma pagi hari. Untuk tes konfirmasi dapat dilakukan pemeriksaan *2-days low dose dexamethasone suppression test*, dikombinasikan dengan pemeriksaan *low-dose dexamethasone suppression test*

3. *Late night salivary cortisol test*. Tes ini digunakan untuk mengkonfirmasi adanya hiperkortisolisme patologis.

4. *Dexamethasone-corticotropin releasing hormone test*.

Langkah selanjutnya adalah mengukur kadar ACTH untuk menentukan apakah sindrom Cushing dikategorikan *ACTH-dependent* atau *ACTH-independent*. Yang termasuk *ACTH-dependent* adalah tumor hipofisis (*Cushing disease*) dan produksi ACTH ektopik yang sering disebabkan oleh tumor karsinoid atau keganasan paru. Sedangkan yang termasuk *ACTH-independent* meliputi gangguan adrenal primer, termasuk penyakit adrenal jinak dan ganas (13).

Pemeriksaan ACTH plasma dapat membedakan berbagai penyebab sindrom Cushing. Pada tumor adrenal biasanya kadar ACTH rendah bahkan hampir tak terdeteksi, sedangkan pada ACTH ektopik kadarnya meningkat. Kadar ACTH tampaknya juga meningkat pada penderita dengan disfungsi hipotalamik-pituitari, mikroadenoma pituitari, produksi CRH ektopik dan tumor nonendokrin yang memproduksi ACTH. Bila kadar ACTH meningkat, pemeriksaan dilanjutkan dengan MRI atau *selective venous sampling*. MRI hipofise dapat mengidentifikasi adenoma pada 50-60% penderita. Penderita dengan gejala klinis dan laboratorium dugaan sindrom Cushing, dengan ditemukannya tumor pituitari pada MRI maka 98-99% meyakinkan diagnosis *Cushing Disease*. Sedangkan bila tidak ditemukan tumor kemungkinannya adalah tumor ektopik (7,13,14).

Bila kadar ACTH rendah maka kelainannya adalah tumor adrenal. Pemeriksaan dilanjutkan dengan mengukur kadar 17-ketosteroid dalam urine atau kadar DHEA sulfat dalam plasma atau pemeriksaan radiologi CT Scan adrenal. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan imaging dengan akurasi 100% untuk deteksi baik adenoma maupun karsinoma adrenal. Kebanyakan adenoma adrenal yang menyebabkan hiperkortisolisme mempunyai diameter lebih dari 6 cm dengan area nekrosis mencurigakan suatu keganasan (13,15).

Pada beberapa kasus dimana gagal mencari sumber sekresi ACTH ektopik dengan 1 modalitas pencitraan maka diperlukan pemeriksaan modalitas lain yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi seperti PET Scan.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

PET/CT *whole-body* scan dapat menyingkirkan *ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors* dan menentukan lokasi lesi di pituitari dengan tingkat akurasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan MRI, PET Scan memiliki sensitivitas 91,6% sedangkan MRI hanya 66,7%. Hal ini sangat berguna pada kasus kecurigaan *Cushing disease* yang menunjukkan gambaran MRI atau IPSS yang negatif (17).

Tabel 1. Sensitivitas dan spesifisitas berbagai tes biokimia yang digunakan untuk mendiagnosis sindrom Cushing (18).

Biochemical test	Sensitivity	Specificity
Loss of circadian rhythm with midnight cortisol > 200 nmol/L	94%	100%
Overnight dexamethasone suppression test (ONDST) with a cutoff \leq 50 nmol/L	98-100%	88%
Low dose dexamethasone suppression test (LDDST)	98-100%	97-100%
Late night salivary cortisol	93%	100%
High dose dexamethasone suppression test (HDDST)		
-90% suppression of basal 0.8.00 hr plasma cortisol	67-70%	100%

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

-8 mg single dose	92%	100%
HDDST + CRH	90%	90%
Inferior petrosal sinus sampling (IPSS)	95-99%	100%

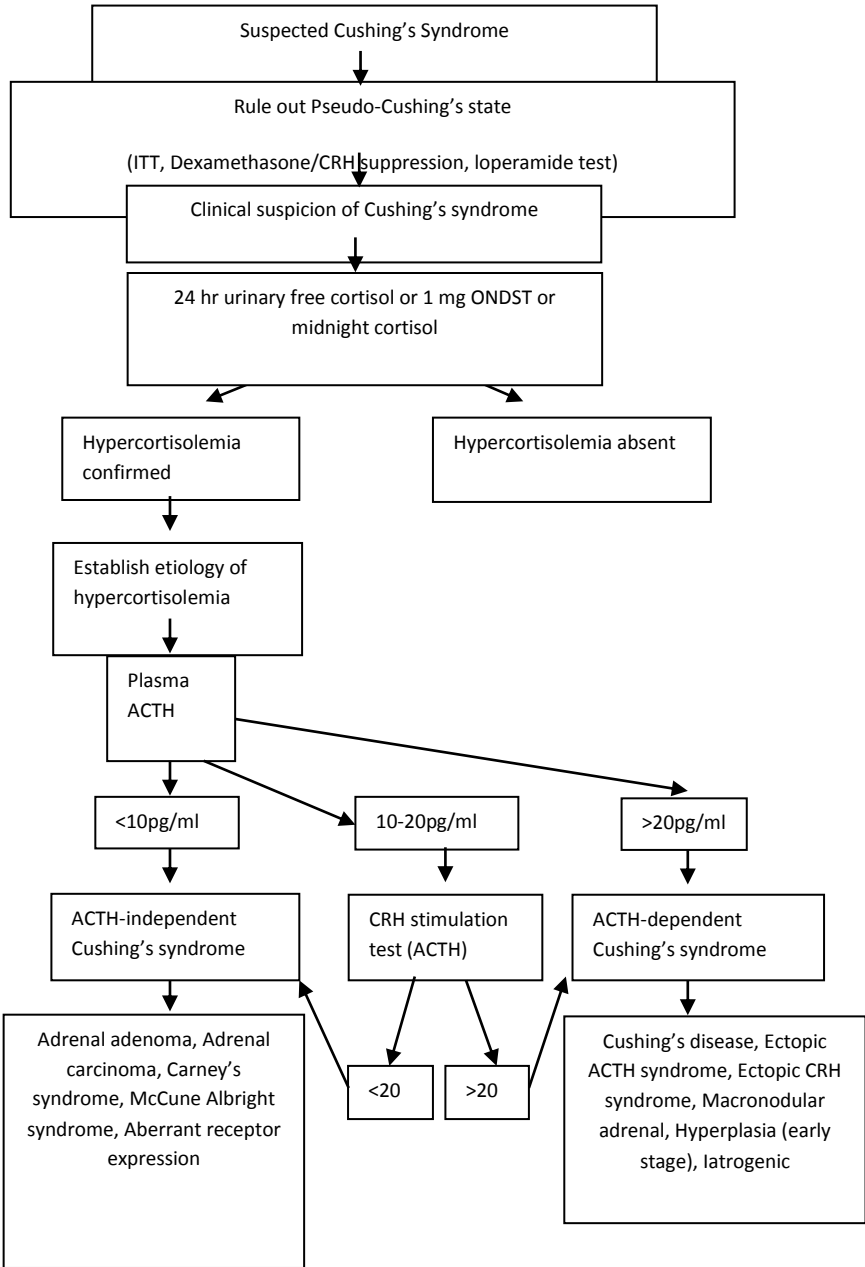
Tabel 2. Etiologi Sindrom Cushing (18)

ACTH-dependent Cushing's syndrome (80%)

Pituitary dependent Cushing's syndrome: 68%
Ectopic ACTH syndrome: 12%
Ectopic CRH syndrome: rare (<1%)

ACTH-independent Cushing's syndrome (20%)

Adrenal adenoma: 10%
Adrenal carcinoma: 8%
Macronodular adrenal hyperplasia: rare (1%)
Micronodular adrenal hyperplasia: rare (<1%)
*Aberrant receptor expression (gastric inhibitory polypeptide,
interleukin-1B, leutenising hormone): rare (<1%)*



Gambar 1. Diagram Alur Diagnosis Sindrom Cushing (18).

Tatalaksana Sindrom Cushing

Terapi sindrom Cushing tergantung penyebabnya, tumor adrenal dilakukan adrenalectomi. Pada adenoma adrenal hasilnya cukup baik, sedangkan pada karsinoma hasilnya kurang memuaskan. Efek samping adrenalectomi adalah sindrom Nelson (16). Pada beberapa kasus, tindakan pembedahan sering tidak memungkinkan oleh karena penyakit sudah pada tahap lanjut atau beresiko tinggi. Pada keadaan ini, terapi medis bisa memperbaiki hiperkortisolisme (15).

Terapi medis yang dapat digunakan adalah pemberian obat-obatan golongan *steroidogenesis inhibitor*, *tumor directed therapies* dan *glucocorticosteroid receptor antagonist*. Pembagian golongan ini adalah berdasarkan mekanisme kerja masing-masing obat. *Steroidogenesis inhibitor* bekerja pada kelenjar adrenal dengan menghambat satu atau lebih enzim yang terlibat dalam sintesis kortisol. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah ketokonazole, metyrapone, mitotane dan etomidate. Untuk *tumor directed therapies* yang bekerja pada pusat tumor dengan menekan sekresi dari ACTH adalah cabergoline dan pasireotide. Dan mifepristone adalah golongan obat terakhir yang bekerja sebagai reseptor antagonis glukokortikoid (*glucocorticosteroid receptor antagonist*) dan menghambat kerja kortisol (16,19). Dari obat-obatan tersebut diatas yang paling sering digunakan adalah ketokonazole dengan dosis awal 200-400 mg/hari diberikan 2 kali sehari. Selanjutnya dosis dapat ditingkatkan secara bertahap sampai 1200 mg/hari (20).

Adenoma adrenal yang berhasil diobati dengan pembedahan mempunyai prognosis baik dan tidak mungkin terjadi kekambuhan. Prognosis tergantung pada efek jangka lama dari kelebihan kortisol sebelum pengobatan, terutama aterosklerosis dan osteoporosis. Prognosis juga lebih baik pada sindrom Cushing yang diakibatkan oleh penyakit cushing (*cushing disease*) dibandingkan dengan kanker adrenokortikal dan *ACTH-producing tumors* malignan (21, 22).

Daftar Pustaka

1. Catt KJ, Dufau ML: Hormon action: Control of target cell function by peptide, thyroid: and steroid hormones. In: Endocrinology and Metabolism. Felig P et al [editor]. McGraw Hill. 1991; p 1881.
2. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, et al. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocrine Reviews* 1998; 19(2): 101-143.
3. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. *Endocrine Reviews* 1998; 19(5): 647-672.
4. Newell-Price J. Etiologies of Cushing's Syndrome. *Contemporary Endocrinology*. 2011; 448-7.
5. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The Prevalence of Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *American Cancer Society* 2014; **101**(3): 613-9.
6. Orphanet Report Series. Prevalence of Rare Diseases: Bibliographic data. Rare Disease Series Number 1. 2014. [diakses 14 Januari 2015]. Diunduh dari: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
7. Katznelson L. Cushing's Disease: A Multidisciplinary Treatment Update. 2013. Diunduh dari: http://www.medscape.org/viewarticle/806559_2
8. Gordon H, et al. Disorders of the Adrenal Cortex-Cushing syndrome. In: Kasper D, et al, editors. *Harrison Principle Of Internal Medicine Sixteenth Edition*. Mc. Graw-Hill. New York. USA 2005. hlm.2134-2138.
9. Maghrabi A, Yaqub A, Denning KL, Benhamed N, Faiz S, Saleem T: Challenges in the diagnostic work-up and management of patients with subclinical Cushing's syndrome and bilateral adrenal masses. *Endocr Pract* 2013; 19:515-521.
10. Piliang S, Bahri C. Hiperkortisolisme. Dalam : *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV FKUI. 2006. halm .1979-1983.
11. Pecori GF, Pivonello R, Ambrogio AG, et al. The dexamethasone suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:251-257.

12. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93(5):1526-40.
13. Swearingen B, Biller BM. *Diagnosis and Management of Pituitary Disorders*. Humana Press. 2008.
14. Kidambi S, Raff H, Findling JW. Limitations of nocturnal salivary cortisol and urine free cortisol in the diagnosis of mild Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;157:725–731.
15. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and Treatment of Cushing's Syndrome. *Am J Med* 2005; 118(12):1340-6.
16. Eckstein N, Haas B, Hass MD, et al. Systemic Therapy of Cushing's Syndrome. *OJRD* 2014; 9:122.
17. Xin C, Rui-xue C, Hui P, Tao Y et al. Value of [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and localization of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 33(2):107-10.
18. Rajesh Rajput. Cushing's Syndrome: An update in diagnosis and management. *JACM* 2013; 14(3-4): 235-41.
19. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med* 2012; 13(69):171-9.
20. Bhansali A, Walia R, Rana S, et al. Ectopic Cushing's Syndrome: Experience From A Tertiary Care Centre. *Indian J Med* 2009; pp 33-41.
21. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO: Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012; 23:278–282.
22. Ragnarsson O, Johannsson G: Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:R139–R152.

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN HIPERTIROIDISME

I Made Pande Dwipayana

Divisi Endokrin dan Metabolik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Istilah hipertiroidisme dan tirotoksikosis seringkali digunakan secara bersama-sama, namun sebenarnya kedua istilah tersebut memiliki makna yang berbeda. Tirotoksikosis adalah manifestasi klinis kelebihan hormon tiroid yang beredar dalam sirkulasi. Hipertiroidisme adalah tirotoksikosis yang disebabkan oleh kelenjar tiroid yang hiperaktif.¹

Prevalensi hipertiroidisme di Amerika Serikat sekitar 1,2% (0,5% *overt* dan 0,7% subklinis). Penyebab utamanya meliputi penyakit Grave's, *toxic multinodular goiter* (TMNG) dan adenoma toksik.² Data di Indonesia menunjukkan pada pemeriksaan TSH pada Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 didapatkan 12,8% laki-laki dan 14,7% perempuan memiliki kadar TSH rendah yang menunjukkan adanya kemungkinan hipertiroidisme. Namun menurut hasil Riskesdas 2013, hanya terdapat 0,4% penduduk Indonesia berusia 15 tahun atau lebih yang berdasarkan wawancara mengakui terdiagnosis hipertiroid. Meskipun secara persentase kecil, namun secara kuantitas cukup besar. Jika pada tahun 2013 jumlah penduduk usia ≥ 15 tahun sebanyak 176.689.336 jiwa, maka terdapat lebih dari 700.000 orang terdiagnosis hipertiroid.³

Faktor Risiko dan Penyebab Hipertiroidisme

Beberapa faktor risiko seseorang untuk terkena hipertiroidisme adalah sebagai berikut:⁴

1. Memiliki riwayat gangguan tiroid sebelumnya seperti goiter atau pernah menjalani operasi kelenjar tiroid.
2. Memiliki riwayat penyakit autoimun seperti diabetes mellitus dan gangguan hormonal.

3. Adanya riwayat gangguan tiroid di keluarga.
4. Mengonsumsi iodine dalam jumlah berlebihan secara kronik.
5. Menggunakan obat-obatan yang mengandung iodine seperti amiodarone.
6. Berusia lebih dari 60 tahun.

Secara umum, penyebab hipertiroidisme dan karakteristiknya dirangkum pada tabel 1 dan 2 berikut.

Tabel 1. Klasifikasi Penyebab Hipertiroid⁵

Penyakit tiroid autoimun

Penyakit Grave

Jaringan tiroid autonom

Adenoma toksik

Toxic multinodular goiter

Tiroiditis subakut

Tiroiditis granulomatous subakut

Subacute silent thyroiditis

Termasuk tiroiditis postpartum

Asupan hormon tiroid eksogen

Dosis hormon tiroid yang berlebihan

Factitious hyperthyroidism

Hipertiroidisme yang diinduksi iodine (termasuk amiodarone)

Tiroiditis

Produksi hormon tiroid otonom

Penyebab lain yang jarang

Hipertiroid oleh hormon hCG

Struma ovarii

TSH (seperti adenoma pituitari yang mensekresikan TSH)

Tabel 2. Karakteristik Penyebab Hipertiroidisme⁴

Penyebab	Patofisiologi	Ukuran kelenjar	Nodul	Rasa nyeri
Adenoma toksik	Produksi hormon secara otonom	Menurun	Nodul tunggal	Tidak nyeri
<i>Toxic multinodular goiter</i>	Produksi hormon secara otonom	Meningkat	Nodul multipel	Nyeri
Tiroiditis subakut	Kebocoran hormon dari kelenjar	Meningkat	Tanpa nodul	Nyeri
Tiroiditis limfositik, tiroiditis postpartum, tiroiditis yang diinduksi obat	Kebocoran hormon dari kelenjar	Sedikit meningkat	Tanpa nodul	Tidak nyeri
Penyakit Grave	Peningkatan perangsangan	Meningkat	Tanpa nodul	Tidak nyeri

kelenjar

Hiperfungsi kelenjar tiroid akibat induksi iodine (menelan iodine, kontras radiografi, amiodarone)	Peningkatan perangsangan kelenjar	Meningkat	Nodul multiple atau tanpa nodul	Tidak nyeri
Adenoma pituitary fungsional (TSH); tumor tropoblastik (<i>human chorionic gonadotropin</i>)	Peningkatan perangsangan kelenjar	Meningkat	Tanpa nodul	Tidak nyeri
<i>Factitial hyperthyroidism</i>	Konsumsi hormon eksogen	Menurun	Tanpa nodul	Tidak nyeri
Struma ovarii; kanker tiroid metastatik	Produksi hormon ekstrasplendular	Menurun	Tanpa nodul	Tidak nyeri

Gejala Klinis Hipertiroidisme

Hipertiroidisme dapat muncul dengan berbagai gejala dan tanda yang bervariasi tergantung pada umur, durasi penyakit, besarnya kelebihan hormon, dan adanya kondisi komorbid. Gejala yang muncul tergantung pada stimulasi hormon tiroid terhadap aktivitas katabolik enzimopati dan katabolisme, serta peningkatan sensitivitas terhadap katekolamin.⁴

Gejala dan tanda yang sering tampak adalah sering gugup, iritabilitas, peningkatan respirasi, bedebur-debar, tremor, ansietas, susah tidur (insomnia),

berkeringat banyak, rambut rontok, dan kelemahan pada otot, khususnya kerja dari otot lengan dan kaki, frekuensi buang air besar meningkat, kehilangan berat badan yang cepat, pada wanita periode menstruasi lebih cepat dan aliran darah lebih kencang.⁶

Tabel 2. Gejala Hipertiroidisme⁷

Adrenergik

Palpitasi, takikardia, kecemasan, tremor, banyak keringat, tidak tahan panas, *lid lag*, hiperdefekasi

Kardiovaskular

Takikardi, denyut nadi tidak teratur (pada fibrilasi atrium), sesak, edema perifer (pada gagal jantung)

Kutaneus

Onikolisis (kuku Plummer), hiperpigmentasi (khususnya wajah dan leher)

Gejala khas penyakit Grave: miksedema pretibial (dermopati tiroid) dan *thyroid acropachy (clubbing fingers* dan disertai pembengkakan jaringan lunak), *patchy vitiligo*

Hipermetabolisme

Penurunan berat badan dan peningkatan nafsu makan, demam

Neuromuskular

Reflex perifer yang cepat disertai percepatan fase relaksasi dan kelemahan otot proksimal

Neuropsikiatri

Kecemasan, bicara cepat, susah tidur, psikosis

Okular

Peningkatan produksi kelenjar air mata, penutupan mata tidak sempurna saat tidur, fotopobia, peningkatan sensitivitas mata terhadap angin atau asap, sensasi benda asing di mata

Gejala yang patognomonik untuk penyakit Grave: eksoftalmos, edema

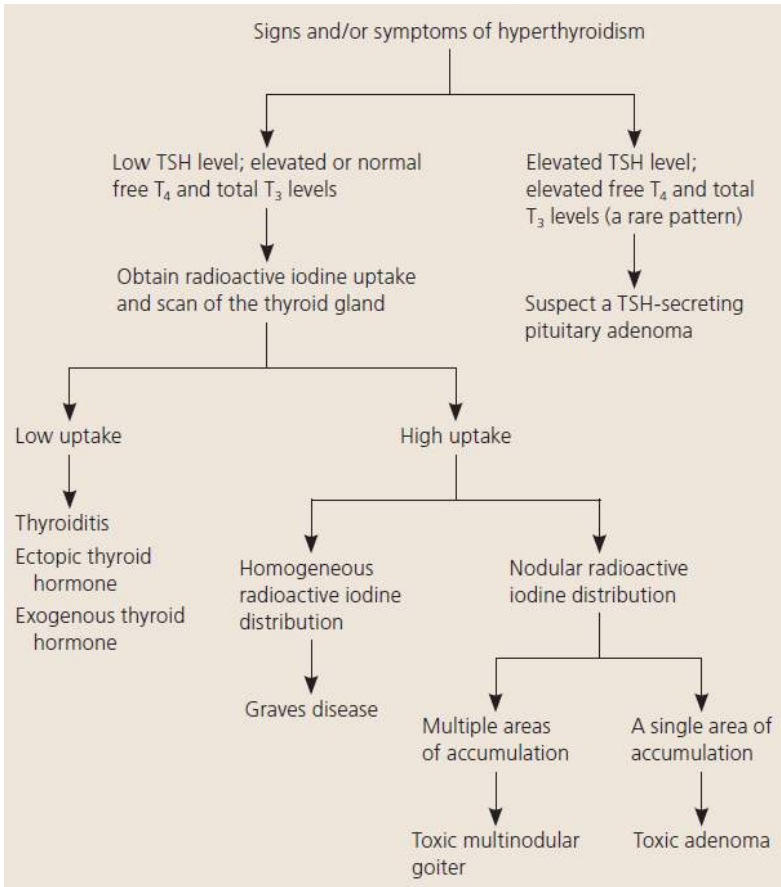
periorbital, diplopia, mata kabur, penurunan persepsi warna

Diagnosis Hipertiroidisme

Seluruh pasien yang diketahui atau diduga menderita hipertiroidisme harus dilakukan anamnesis serta pemeriksaan fisik yang komprehensif, meliputi pengukuran tekanan darah, denyut nadi, respirasi dan berat badan. Ukuran tiroid, rasa nyeri, simetrisitas, adanya nodul harus diperiksa bersama-sama dengan pemeriksaan paru, jantung dan fungsi neuromuskular, serta ada tidaknya edema pretibial, mata, dan miksedema pretibial.⁸

Pengukuran TSH serum memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk mengevaluasi adanya hipertiroid dan tirotoksikosis, serta dapat digunakan sebagai tes penapisan awal. Namun apabila kecurigaan adanya hipertiroidisme sangat kuat, maka akurasi diagnosis akan meningkat bila pengukuran TSH, T4 bebas dan T3 total dievaluasi pada tahap awal.⁸

Etiologi tirotoksikosis harus ditegakkan. Bila diagnosis tidak cukup dengan pemeriksaan klinis dan biokimia awal seperti tersebut di atas, maka dapat dilanjutkan dengan melakukan beberapa pemeriksaan, antara lain: pengukuran TRAb, penentuan *radioactive iodine uptake* (RAIU), atau pemeriksaan ultrasonografi untuk mengukur aliran darah tiroidal. Pemeriksaan ¹²³I atau ^{99m}Tc *perchnetate scan* sebaiknya dilakukan bila presentasi klinisnya diduga adenoma tiroid atau *toxic multinodular goiter*.⁸



Gambar 1. Algoritme penegakan diagnosis penyebab hipertiroid⁷

Tabel 3. Perbandingan Hasil Tes Fungsi Tiroid pada Beberapa Kelompok Penyebab Hipertiroidisme⁷

<i>Condition</i>	<i>TSH</i>	<i>Total T₄</i>	<i>Free T₄</i>	<i>Total T₃</i>
Overt hyperthyroidism	Suppressed	Elevated	Elevated	Elevated
Subclinical hyperthyroidism*	Suppressed or low	Normal	Normal	Normal
TSH-secreting pituitary adenoma	Normal or elevated	Elevated	Elevated	Elevated
Estrogen excess	Normal	Elevated	Normal	Elevated
Nonthyroidal illness syndrome	Low	Normal or mildly decreased	Normal	Low (and reverse T ₃ is elevated)
Glucocorticoid and/or dopamine therapy	Low	Normal	Normal	Normal

Tabel 4. Gambaran *Uptake* dan *Scan* Radioaktif Iodine pada Beberapa Kondisi Hipertiroidisme⁵

Disorder	Uptake	Scan	Other Helpful Investigations
Graves' disease	Very high	Diffuse activity in an enlarged gland	Positive thyroid-stimulating hormone receptor antibodies
Toxic adenoma	Slightly high or normal	Hot nodule + the rest of the gland suppressed	
Toxic nodular goiter	Slightly high or normal	Areas of intense activity interspersed with areas of no/reduced activity	
Subacute thyroiditis/postpartum thyroiditis	Reduced or no uptake	Faint diffuse activity or no activity at all	High thyroglobulin
Exogenous levothyroxine	Reduced or no uptake	Faint diffuse activity or no activity at all	Low thyroglobulin
Iodine-/amiodarone-induced	Reduced or no uptake	Faint diffuse activity or no activity at all	High iodine in urine

Penatalaksanaan Hipertiroidisme

Tanpa memandang penyebab, gejala adrenergik dari hipertiroidisme dapat dikontrol dengan menggunakan *beta blocker*. Secara teoritis, penggunaan propranolol memiliki keuntungan karena menghambat 5-monodeiodinase, sehingga menghambat perubahan T4 menjadi T3 di perifer. Pemilihan modalitas terapi hipertiroidisme tergantung pada usia pasien, gejala, komorbiditas dan pilihan dokter serta pasien.⁷

Tabel 5. Farmakoterapi Hipertiroidisme⁷

<i>First-line agents</i>	<i>Dosage</i>	<i>Adverse effects</i>	<i>Comments</i>	<i>Cost*</i>
Beta blockers				
Atenolol	25 to 100 mg orally once per day	Exacerbation of congestive heart failure	Selective beta ₁ blocker; safer than propranolol in asthma or chronic obstructive pulmonary disease; once-daily dosing improves compliance	\$5
Propranolol	Immediate release: 10 to 40 mg orally every eight hours Extended release: 80 to 160 mg orally once per day	Exacerbation of congestive heart failure or asthma	Decreases T ₄ to T ₃ conversion; nonselective beta blocker	\$20 to \$84 for immediate release \$76 to \$152 for extended release
Antithyroid medications				
Methimazole (Tapazole)	5 to 120 mg orally per day (can be given in divided doses)	Dose-related agranulocytosis	Contraindicated in the first trimester of pregnancy	\$20 to \$100 (\$45 to \$900)
Propylthiouracil	50 to 300 mg orally every eight hours	Agranulocytosis not related to dose; liver dysfunction; rash, including ANCA-associated vasculitis	Drug of choice in the first trimester of pregnancy; carries a higher risk of liver failure than methimazole	\$60 to \$400
Radioactive iodine	Usually 10 to 30 millicurie, depending on uptake and the size of the thyroid gland	May aggravate hyperthyroidism in the early posttreatment period Causes hypothyroidism three to six months after treatment	Contraindicated in severe Graves orbitopathy and in patients who are pregnant or nursing	—
Ancillary agents				
Cholestyramine	1 to 2 g orally twice per day	Constipation or diarrhea; bloating	Binds thyroid hormones in the intestine and thus increases fecal excretion	\$50
Glucocorticoids	Prednisone: 20 to 40 mg orally per day for up to four weeks Hydrocortisone: 100 mg intravenously every eight hours with subsequent taper	Hyperglycemia in patients with diabetes mellitus, otherwise few short-term adverse effects	Used in severe hyperthyroidism or thyroid storm to reduce T ₄ to T ₃ conversion; also used in severe subacute thyroiditis	Prednisone: \$20 Hydrocortisone: NA
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Depends on the specific agent	Nephrotoxicity; gastrointestinal bleeding	Treats pain in subacute thyroiditis	—
Supersaturated potassium iodide	5 drops orally every eight hours	May aggravate hyperthyroidism if given before an antithyroid agent	Give at least one hour after methimazole or propylthiouracil Do not give before radioactive iodine treatment	—

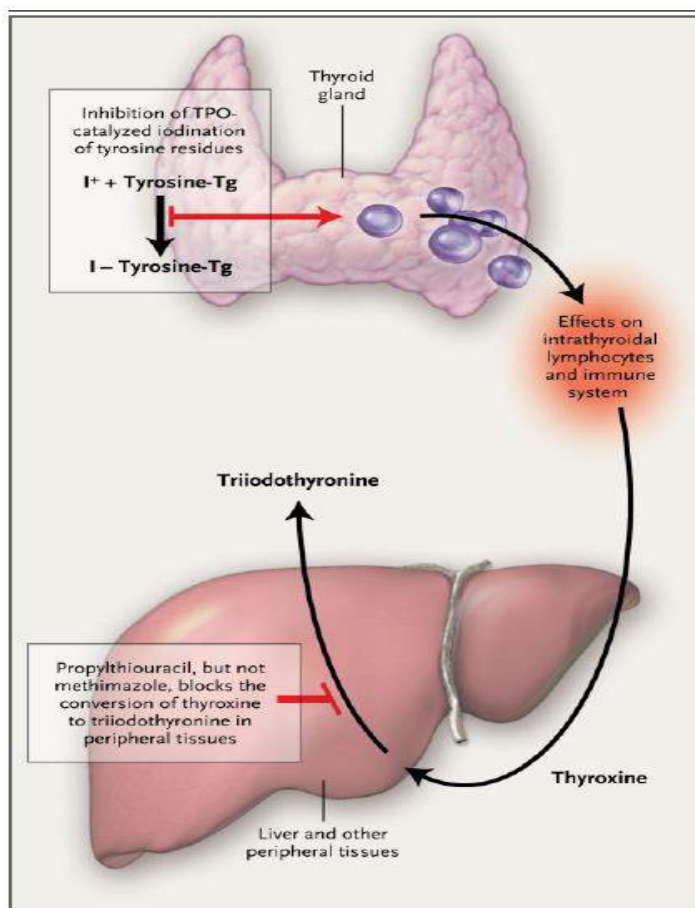
Terapi dengan Obat Antitiroid

Propylthiouracil (PTU) dan methimazole adalah obat-obat antitiroid yang banyak digunakan di Amerika. Methimazole lebih banyak digunakan di Eropa dan Asia, dan carbimazole (analog methimazole) banyak digunakan di Inggris. PTU dan methimazole secara cepat diabsorpsi di dalam saluran cerna, dan mencapai puncaknya dalam serum setelah 1-2 jam, mempunyai lama kerja 12-24 jam, dan bisa lebih lama lagi pada methimazole. Obat antitiroid bisa

digunakan sebagai terapi primer untuk hipertiroidisme atau terapi awal pada pasien yang akan menjalani terapi iodine radioaktif atau tiroidektomi. Terapi dengan obat antitiroid juga lebih dipilih pada penderita yang hamil, anak-anak dan dewasa muda.⁹

Obat antitiroid berkhasiat menurunkan kadar hormon tiroid melalui beberapa mekanisme:⁹

1. Mekanisme intratiroidal, dengan menghambat proses oksidasi dan organifikasi yodium, menghambat proses *coupling* iodotirosin, dan mengubah struktur dan biosintesis tiroglobulin.
2. Mekanisme ekstratiroidal, dengan menghambat perubahan T₄ menjadi T₃ di perifer.
3. Bekerja pada proses dasar terjadinya penyakit graves, melalui sifat immunosupresantnya baik dalam proses intratiroidal maupun ekstratiroidal.



Gambar 2. Efek obat antiroid⁹

Dosis awal yang biasanya digunakan untuk methimazole adalah 15-30 mg dosis tunggal per hari, dan dosis awal untuk PTU adalah 300 mg per hari dibagi menjadi 3 dosis. Methimazole biasanya lebih dipilih karena dosis sekali sehari, sehingga aderen/kepatuhan pasien akan lebih baik, dan lebih cepat memperbaiki kadar tiroksin dan triiodotironin. Tetapi PTU lebih dipilih untuk penderita penyakit graves yang hamil.¹⁰

Obat-obat antiroid dapat menyebabkan beberapa efek samping, mulai dari yang ringan sampai berat dan mengancam jiwa. Efek samping akibat

pemakaian methimazole biasanya bergantung dengan dosis, sedangkan pada PTU tidak bergantung dengan dosis yang digunakan. Hal inilah yang menyebabkan methimazole dosis rendah lebih dipilih daripada PTU. Efek samping ringan yang bisa timbul dari pemakaian obat antitiroid diantaranya reaksi kulit (urtikaria, *rash macular*), arthralgia dan keluhan saluran cerna. Reaksi kulit yang ringan biasanya bisa diatasi dengan pemberian antihistamin. Efek samping lain yang bisa terjadi yaitu agranulositosis, vaskulitis dan hepatotoksik. Agranulositosis biasanya terjadi pada awal pengobatan (3-4 minggu pertama). Pemeriksaan rutin kadar leukosit pada awal pemakaian obat antitiroid untuk mendeteksi agranulositosis tidak dianjurkan, mengingat sangat jarang terjadi efek samping tersebut. Pasien cukup dipesanan untuk segera ke dokter bila terjadi keluhan dan tanda infeksi seperti panas badan dan nyeri menelan pada saat awal pengobatan dengan obat antitiroid.^{9,11}

Simpulan

Hipertiroidisme adalah tirotoksikosis yang disebabkan oleh kelenjar tiroid yang hiperaktif. Penyebab hipertiroidisme sangat beragam, beberapa yang tersering meliputi penyakit Grave, *toxic multinodular goiter* dan adenoma toksik. Hipertiroidisme dapat muncul dengan berbagai gejala dan tanda yang bervariasi tergantung pada umur, durasi penyakit, besarnya kelebihan hormon, dan adanya kondisi komorbid. Gejala dan tanda yang sering tampak adalah sering gugup, iritabilitas, peningkatan respirasi, bedebur-debur, tremor, ansietas, susah tidur (insomnia), berkeringat banyak, rambut rontok, kelemahan pada otot, kehilangan berat badan yang cepat, dan sebagainya.

Seluruh pasien yang diketahui atau diduga menderita hipertiroidisme harus dilakukan anamnesis serta pemeriksaan fisik yang komperhensif, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi pengukuran TSH serum, T4 bebas dan T3 total. Bila diagnosis tidak cukup dengan pemeriksaan klinis dan biokimia awal seperti tersebut di atas, maka dapat dilanjutkan dengan melakukan beberapa pemeriksaan, antara lain: pengukuran TRAb, penentuan *radioactive iodine uptake* (RAIU), atau pemeriksaan ultrasonografi untuk mengukur aliran darah tiroidal. Pemilihan modalitas terapi hipertiroidisme tergantung pada usia pasien, gejala, komorbiditas dan pilihan dokter serta pasien. Beberapa

modalitas terapi hipertiroidisme meliputi *beta blocker*, obat antitiroid, serta *ancillary agents*.

Daftar Pustaka

1. Djokomoeljanto R. Kelenjar tiroid, hipotiroidisme dan hipertiroidisme. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III Edisi IV. Jakarta: Interna Publishing, 2009.
2. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, *et al.* Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808–812.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2013.
4. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005;72:623-30.
5. Siraj ES. Update on the diagnosis and treatment of hyperthyroidism. *JCOM* 2008;15(6):298-307.
6. Sahay RK. Thyrotoxicosis. *JAPI* 2011;59:26-31
7. Kravets I. Hypertiroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2016;93(5):363-70.
8. Ross DB, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-421.
9. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
10. Szabo G, Cooper DS. Antithyroid drugs in management of patients with Graves disease. *Adv Stud Med* 2005;5(5):242-8.
11. Huang CH, Li KL, Wu JH, Wang PN, Juang JH. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: report of 13 cases. *Chang Gung Med J* 2007;30:242-8.

PERANAN *GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1* PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2: FOKUS PADA LIRAGLUTIDE

I Made Pande Dwipayana

Divisi Endokrin dan Metabolik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam,
FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) tipe II merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa di dalam darah yang disebabkan oleh resistensi insulin dan/atau disfungsi sel beta sehingga menyebabkan penurunan sekresi dan sensitivitas insulin.¹ Jumlah penderita DM semakin meningkat tiap tahunnya serta menimbulkan berbagai macam komplikasi yang mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Saat ini diperkirakan jumlah penderita DM sekitar 415 juta orang, sedangkan 318 juta orang menderita gangguan toleransi glukosa yang memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi DM di masa yang akan datang. Saat ini Indonesia menempati urutan ketujuh jumlah penderita DM dewasa dengan jumlah sekitar 10 juta orang, dan urutan ketiga jumlah penderita gangguan toleransi glukosa dengan jumlah sekitar 29 juta orang.²

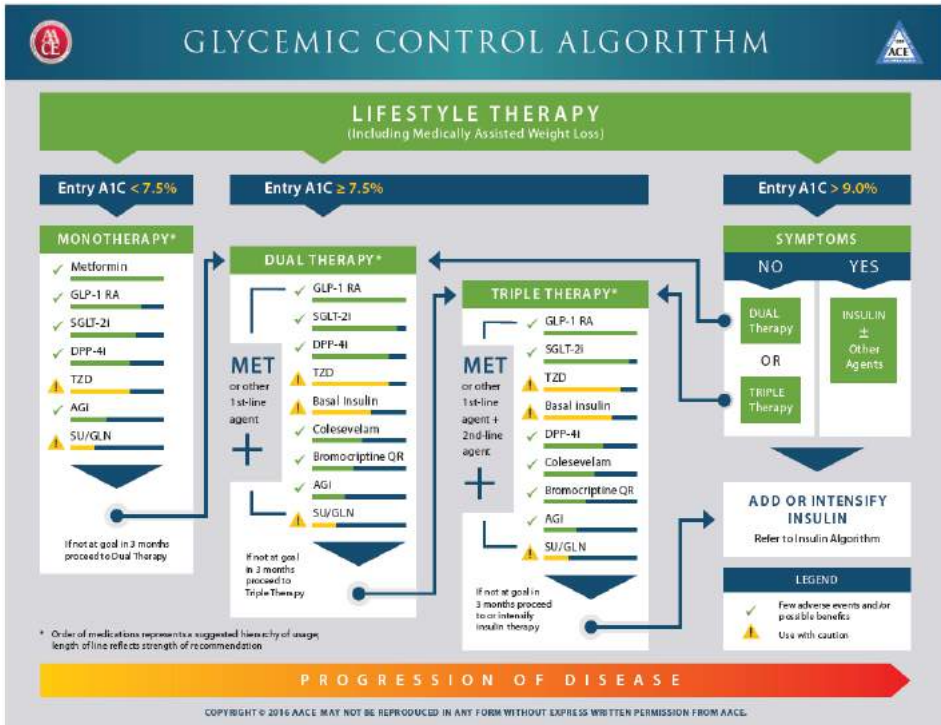
Diperkirakan sekitar 50% penderita DM belum terdiagnosis di Indonesia. Hanya dua per tiga dari yang terdiagnosis menjalani pengobatan baik farmakologis maupun nonfarmakologis. Dari yang menjalani pengobatan, hanya sepertiga yang terkontrol dengan baik. Bukti-bukti ilmiah menunjukkan bahwa komplikasi diabetes dapat dicegah dengan kontrol glikemik yang optimal.³

Penatalaksanaan DM

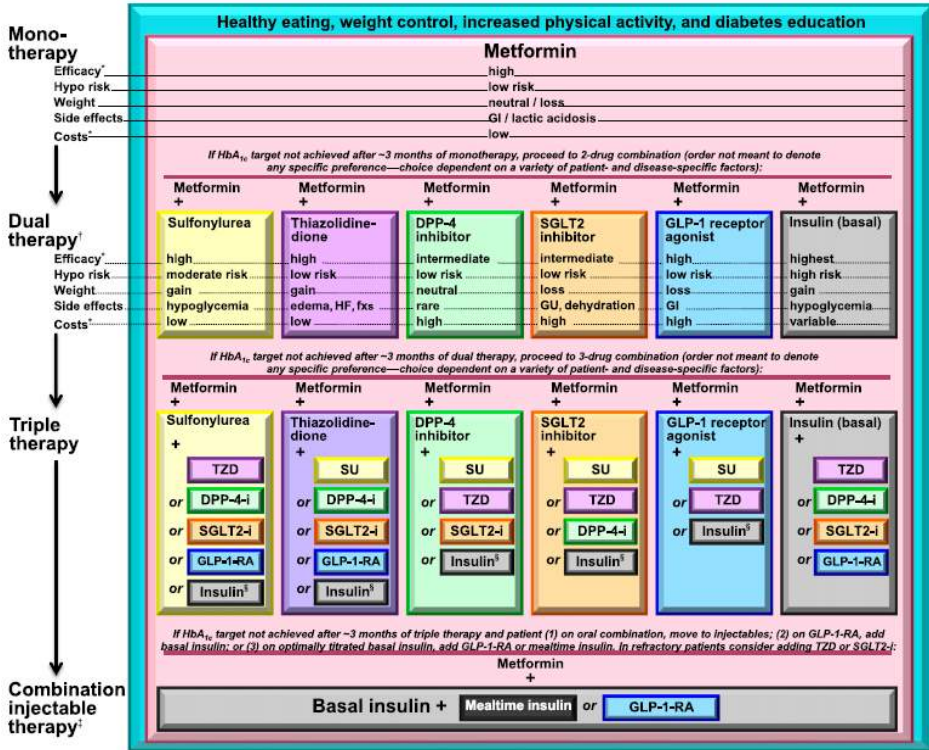
Tujuan penatalaksanaan DM secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang DM. Pilar penatalaksanaan DM terdiri dari edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia.³ Berbagai organisasi atau perkumpulan ahli diabetes telah mengeluarkan rekomendasi penatalaksanaan DM, seperti *American*

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

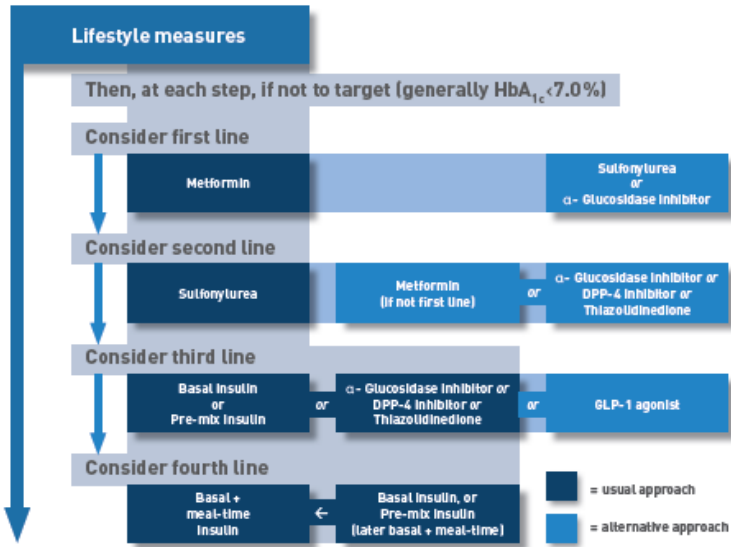
Association of Clinical Endocrinologists (AACE) dan American College of Endocrinology (ACE), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF), American Diabetes Association (ADA), serta Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Beberapa rekomendasi tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



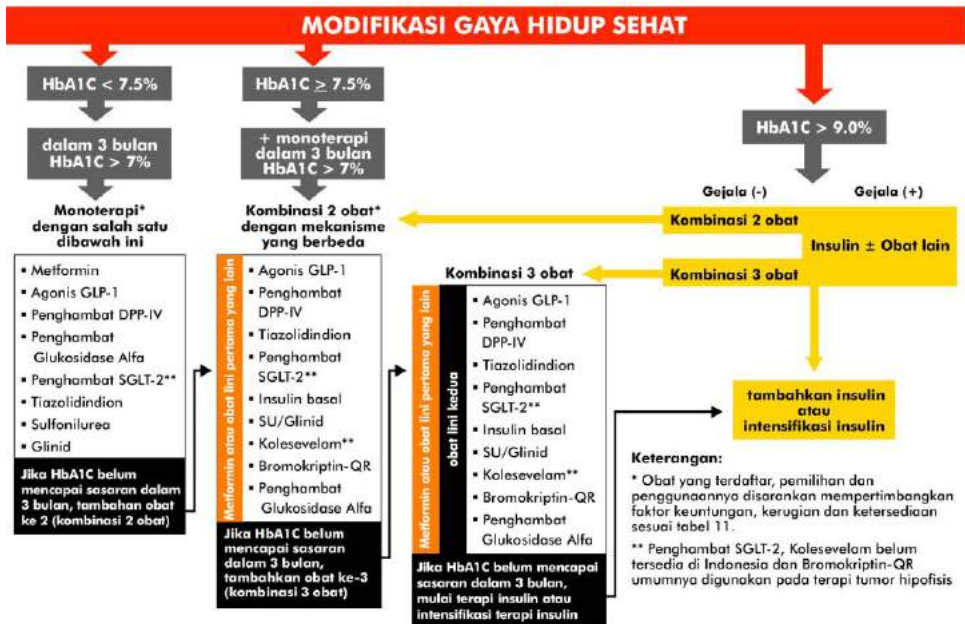
Gambar 1. Rekomendasi penatalaksanaan DM menurut AACE/ACE⁴



Gambar 2. Rekomendasi penatalaksanaan DM menurut ADA dan EASD⁵



Gambar 3. Rekomendasi penatalaksanaan DM menurut IDF⁶



Gambar 4. Rekomendasi penatalaksanaan DM menurut Perkeni⁷

Obat Antihyperglukemia

Terapi obat antihyperglukemia pada DM diberikan bersamaan dengan pengaturan diet dan latihan jasmani. Berikut beberapa golongan obat antihyperglukemia beserta efikasi, risiko, efek terhadap berat badan dan kardiovaskular serta efek sampingnya.

Tabel 1. Obat antihyperglukemia¹

No	Golongan Obat	Efikasi	Risiko hipoglikemia	Efek terhadap berat badan	Efek kardiovaskular	Efek samping
1	Biguanide	Tinggi	Rendah	Netral/ menurunkan	Menurunkan risiko penyakit kardiovaskular mayor	Gastrointestinal, asidosis laktat
2	Sulfonilurea	Tinggi	Tinggi	Meningkatkan	Mengurangi kondisi inskemik yang sudah ada sebelumnya	Hipoglikemia
3	Thiazolidinedione	Tinggi	Rendah	Meningkatkan	Netral	Edema, gagal jantung, fraktur tulang panjang
4	<i>Alpha glucosidase inhibitor</i>	Sedang	Rendah	Netral	Menurunkan risiko penyakit kardiovaskular mayor	Diare, perut kembung
5	<i>DPP-4 inhibitor</i>	Sedang	Rendah	Netral	Netral	Pankreatitis (jarang)
6	GLP-1 agonis	Tinggi	Rendah	Menurunkan	Belum ada data	Gastrointestinal

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

7	<i>SGLT-2 inhibitor</i>	-	Rendah (bila tidak dikombinasi dengan insulin dan/atau sulfonilurea	Menurunkan	Menurunkan tekanan darah	Infeksi jamur pada genitalia
---	-------------------------	---	---	------------	--------------------------	------------------------------

Inkretin dan Agonis Reseptor *Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)*

Inkretin merupakan jenis peptida yang diskresikan oleh usus halus sebagai respon terhadap adanya makanan. Ada dua jenis peptida yang tergolong inkretin yang berpengaruh terhadap metabolisme glukosa, yakni GLP-1 dan GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*). Diantara keduanya, GLP-1 lebih menonjol dalam peran metabolisme glukosa. Pada pankreas, GLP-1 merupakan stimulan sekresi insulin yang poten. Hormon ini berperan merangsang ekspresi gen pro-insulin dan sintesis insulin. Mekanisme insulinotropik ini bergantung pada kadar glukosa. Setelah terjadi sekresi insulin, maka kadar glukosa di sirkulasi segera menurun, dengan demikian efek GLP-1 akan hilang dengan sendirinya.⁸

GLP-1 juga menghambat sekresi glukagon. Bila GLP-1 yang disekresikan oleh sel L usus beredar di sirkulasi sistemik dan mencapai reseptornya di pankreas, maka sekresi glukagon secara langsung akan dihambat melalui suatu mekanisme yang tergantung pada protein kinase A (PKA) dan secara tidak langsung melalui sekresi insulin dan somatostatin. Hambatan sekresi glukagon juga terjadi secara tidak langsung oleh adanya peningkatan kadar insulin setelah makan. Insulin dan glukagon berfungsi secara antagonis, artinya bila terjadi sekresi insulin secara otomatis akan terjadi hambatan sekresi glukagon. Akibatnya, kadar glukosa darah turun karena kadar insulin di sirkulasi lebih tinggi daripada glukagon.^{9,10}

Hormon GLP-1 yang telah disekresikan segera dieliminasi dari sirkulasi dalam waktu kurang dari lima menit, oleh karenanya waktu paruh GLP-1 di sirkulasi hanya sekitar satu hingga dua menit. Proses eliminasi tersebut terjadi

melalui tiga jalur. Jalur pertama melalui proses enzimatis oleh enzim dipeptidil peptidase (DPP) IV yang terdapat di sel endotel lumen usus. Enzim tersebut memotong GLP-1 pada ujung terminal rantai asam amino histidin-alanin, menghasilkan GLP-19-36 amide yang tidak aktif. Jalur kedua berupa ekskresi melalui proses filtrasi glomerulus dan katabolisme di tubulus renalis ginjal. Jalur ketiga adalah ikatannya secara langsung pada reseptor GLP-1.¹¹

Obat golongan agonis reseptor GLP-1 yang resisten terhadap enzim DPP-IV merupakan *incretin mimetic* yang menarik karena profil efek hipoglikemik, penghambatan pengosongan lambung dan dampaknya terhadap penurunan berat badan serta potensi keuntungan penurunan risiko kardiovaskular. Beberapa jenis obat yang termasuk dalam golongan ini antara lain exenatide (terdapat dua jenis yaitu yang diinjeksi dua kali sehari dan seminggu sekali), liraglutide, serta albiglutide dan lixisenatide yang masih dalam penelitian.¹²

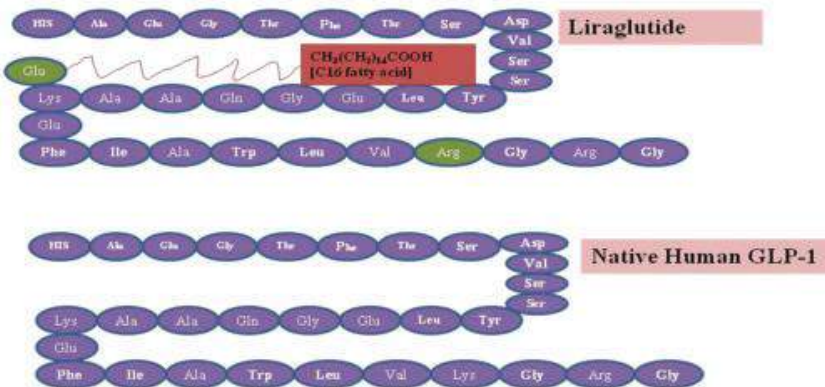
Tabel 2. Perbandingan obat golongan agonis reseptor GLP-1¹²

	Exenatide (2x sehari)	Exenatide (1x/minggu)	Liraglutide	Lixisenatide
Nama Dagang	Byetta	Bydureon	Victoza	Lyxumia
Dosis awal	5 µg subkutan 2x/hari sebelum makan	2 mg subkutan 1x/minggu (tidak tergantung waktu makan)	0,6 mg subkutan 1x/hari, dapat dinaikkan 1,2 mg/hari di minggu berikutnya	10 µg/hari untuk 14 hari, kemudian dinaikkan 20 µg/hari
Dosis maksimal	10 µg subkutan 2x/hari	2 mg subkutan 1x/minggu	1,8 mg subkutan 1x/hari	20 µg/hari
Penggunaan pada gangguan ginjal	Hati-hati pada eGFR 30–50, hindari bila eGFR < 30	Hati-hati pada eGFR 30–50, hindari bila eGFR < 30	Hati-hati pada gangguan fungsi ginjal	Hati-hati pada eGFR 30–50, hindari bila eGFR < 30
Waktu paruh	2,4 jam	2 minggu	13 jam	3 jam

Efek samping Mual, muntah, diare, konstipasi, reaksi lokal pada tempat suntikan, hipoglikemia, sakit kepala

Profil Farmakologis Liraglutide

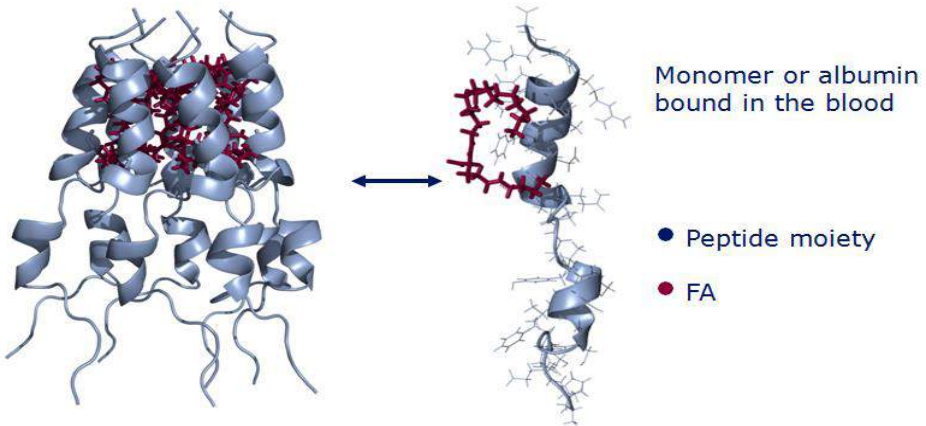
Liraglutide mengandung molekul asam lemak pada posisi ke-16 yang memiliki afinitas untuk berikatan dengan albumin dan meningkatkan waktu paruh molekul dibandingkan GLP-1 endogen yang dengan mudah terdegradasi oleh enzim DPP-IV. Dengan adanya perpanjangan waktu paruh tersebut, liraglutide berikatan dengan ligan inkretin atau agonis terhadap reseptor inkretin menyebabkan produksi cAMP melalui aktivasi *adenylyl cyclase*, yang menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler sehingga terjadi fusi vesikel yang mengandung insulin ke dalam membran plasma dan terjadi eksositosis insulin dari sel β .¹³



Gambar 5. Struktur kimia liraglutide dan GLP-1 endogen¹³

Liraglutide terdapat dalam bentuk isotonik dan diberikan secara subkutan. Konsentrasi puncak liraglutide tercapai antara 3-9 jam dan waktu paruhnya 13 jam setelah pemberian. Hormon GLP-1 endogen memiliki waktu paruh sekitar 2 menit karena degradasi DPP-IV. Adanya rantai asam lemak pada molekul liraglutide menyebabkan terbentuknya heptamer pada tempat injeksi dan menyebabkan ikatan reversibel pada albumin serum, yang

memungkinkan absorpsi lambat liraglutide dan tahan terhadap degradasi enzim DPP-IV, serta mengurangi pembuangan oleh ginjal. Karena itu, pemberian liraglutide cukup dengan injeksi sekali sehari.¹³



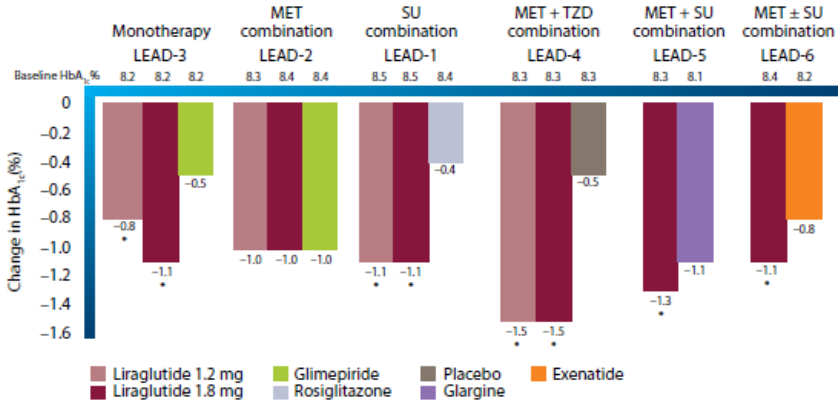
Gambar 6. Mekanisme pembentukan heptamer liraglutide pada formulasi farmasi dan subkutis¹⁴

Peran Liraglutide pada Penatalaksanaan DM tipe 2

Efektivitas dan keamanan liraglutide sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi dengan berbagai obat antidiabetes dikaji dalam studi *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD). LEAD terdiri dari enam studi fase 3 secara acak dan terkontrol di 40 negara yang melibatkan lebih dari 4000 pasien.

1. Kontrol Glikemik

Penurunan HbA1C secara bermakna dan berkesinambungan dapat dicapai melalui penggunaan terapi liraglutide pada semua studi LEAD.¹⁵ Hal tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



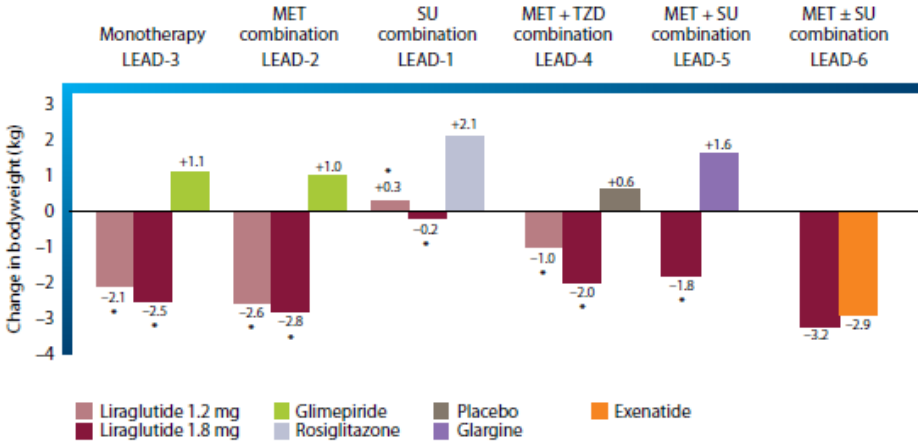
*Significant vs. comparator; MET: metformin; SU: sulphonylurea; TZD: thiazolidinedione

Gambar 7. Perubahan HbA1C pada studi LEAD¹⁵

Liraglutide sebagai monoterapi menghasilkan penurunan HbA1C yang lebih baik dibandingkan glimepiride (LEAD-3). Liraglutide yang dikombinasi dengan metformin menghasilkan penurunan HbA1C yang lebih baik dibandingkan metformin sebagai monoterapi, dan memberikan hasil penurunan HbA1C yang sebanding dengan kombinasi metformin-glimepiride (LEAD-2). Kombinasi liraglutide dengan glimepiride juga menghasilkan penurunan HbA1C yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi rosiglitazone-glimepiride (LEAD-1). Penambahan liraglutide pada kombinasi metformin-rosiglitazone menghasilkan penurunan HbA1C yang lebih baik jika dibandingkan dengan terapi metformin-rosiglitazone (LEAD-4). Penambahan liraglutide pada terapi kombinasi metformin-glimepiride menghasilkan penurunan HbA1C lebih baik jika dibandingkan dengan kombinasi metformin-glimepiride, dan penambahan glargine pada terapi kombinasi metformin-glimepiride (LEAD-5). Liraglutide juga menghasilkan penurunan HbA1C yang lebih baik jika dibandingkan exenatide (LEAD-6).¹⁵

2. Berat Badan

Penurunan berat badan yang bermakna dengan terapi liraglutide ditemukan pada semua studi LEAD.¹⁵ Hal tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



*significant vs. comparator; MET: metformin; SU: sulphonylurea; TZD: thiazolidinedione

Gambar 8. Perubahan berat badan pada studi LEAD¹⁵

Liraglutide sebagai monoterapi menghasilkan penurunan berat badan, sedangkan terapi dengan glimepiride menyebabkan peningkatan berat badan (LEAD-3). Liraglutide yang dikombinasi dengan metformin menghasilkan penurunan berat badan, sedangkan kombinasi metformin-glimepiride menyebabkan kenaikan berat badan (LEAD-2). Kombinasi liraglutide 1,8 mg dengan glimepiride juga menghasilkan penurunan berat badan, sedangkan kenaikan berat badan ditemukan pada kombinasi liraglutide 1,2 mg-glimepride. Namun peningkatan berat badan terbesar ditemukan pada terapi kombinasi rosiglitazone-glimepiride (LEAD-1).¹⁵

Penambahan liraglutide pada kombinasi metformin-rosiglitazone menghasilkan penurunan berat badan, sedangkan kombinasi metformin-rosiglitazone menyebabkan kenaikan berat badan (LEAD-4). Penambahan liraglutide pada terapi kombinasi metformin-glimepiride menghasilkan penurunan berat badan yang lebih baik jika dibandingkan dengan

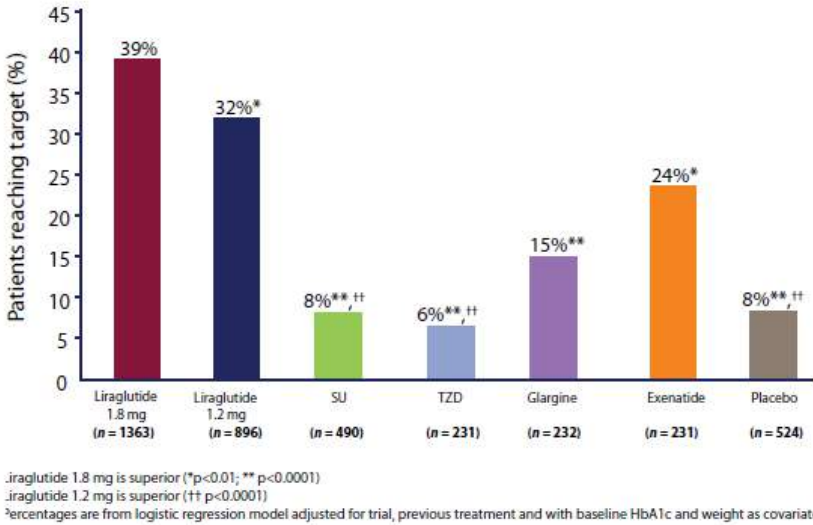
kombinasi metformin-glimepiride, dan penambahan glargine pada terapi kombinasi metformin-glimepiride menyebabkan kenaikan berat badan (LEAD-5). Liraglutide menghasilkan penurunan berat badan yang sebanding dengan exenatide (LEAD-6).¹⁵

3. Keamanan

Dalam studi LEAD, tidak ditemukan masalah keamanan yang bermakna dari penggunaan liraglutide pada pasien-pasien DM. Risiko hipoglikemia merupakan fokus perhatian utama dokter dan pasien dalam proses intensifikasi terapi DM untuk mencapai kontrol glikemik yang baik, khususnya insulin sekretagogus seperti sulfonilurea. Hal tersebut menyebabkan kecemasan pasien sehingga mengakibatkan buruknya kepatuhan berobat pasien DM. Namun studi LEAD menunjukkan bahwa peristiwa hipoglikemia sangat jarang terjadi pada penggunaan liraglutide. Hal ini disebabkan karena liraglutide merangsang sekresi insulin dan menghambat pelepasan glukagon tergantung pada kadar glukosa di dalam darah.¹⁵

4. Gabungan hasil akhir (*composite endpoint*)

Terapi komprehensif pada DM tipe 2 tidak hanya fokus pada kontrol glikemik, tetapi juga meliputi kontrol berat badan, hipertensi dan dislipidemia. Untuk itu, sebuah metaanalisis telah dilakukan untuk mengevaluasi terapi liraglutide dari hasil studi LEAD 1-6. Gabungan hasil akhir (*composite endpoint*) yang dikaji meliputi HbA1C<7%, tidak adanya peningkatan berat badan, dan tidak ditemukan adanya hipoglikemia. *Composite endpoint* dibandingkan antara liraglutide dengan agen terapeutik lainnya.¹⁵ Hasilnya dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 9. Perbandingan *composite endpoint* antara liraglutide dengan agen terapeutik lainnya¹⁵

Dengan penggunaan liraglutide 1,2 mg dan 1,8 mg dapat tercapai *composite endpoint* sebesar 32% dan 39%. Nilai ini jauh di atas nilai *composite endpoint* agen terapeutik lainnya (sulfonilurea, rosiglitazone, insulin glargine, dan exenatide). Hal ini menunjukkan bahwa terapi dengan menggunakan liraglutide memberikan keunggulan dalam hal kontrol glikemik, kontrol berat badan, dan keamanan (hipoglikemia) dibandingkan agen terapeutik tersebut di atas.¹⁵

Ringkasan

Liraglutide merupakan salah satu obat antidiabetes dari golongan agonis reseptor GLP-1. Liraglutide terdapat dalam bentuk isotonik dan diberikan secara subkutan. Konsentrasi puncak liraglutide tercapai antara 3-9 jam dan waktu paruhnya 13 jam setelah pemberian. Adanya rantai asam lemak pada molekul liraglutide menyebabkan terbentuknya heptamer pada tempat injeksi dan menyebabkan ikatan reversibel pada albumin serum, yang memungkinkan absorpsi lambat liraglutide dan tahan terhadap degradasi

enzim DPP-IV, serta mengurangi pembuangan oleh ginjal. Karena itu, pemberian liraglutide cukup dengan injeksi sekali sehari. Terapi dengan menggunakan liraglutide memberikan keunggulan dalam hal kontrol glikemik yang lebih baik, penurunan berat badan, dan risiko hipoglikemia yang rendah.

Daftar Pustaka

1. Mihailova S, Tsvetkova A, Todorova A. Pharmacologic trends in the treatment of diabetes type 2 – new classes of antidiabetic drugs. *IAIM* 2015;2(4):223-8.
2. Cavan D, Fernandes JR, Makarov L, Ogurtsova K, Webber S (ed). IDF diabetes atlas. Seventh ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
3. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: Pengurus Besar Perkeni; 2011.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract* 2016;22(1):84-113.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: A patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
6. Clinical Guidelines Task Force International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2012.
7. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: Pengurus Besar Perkeni; 2015.
8. Donath MY, Burcelin R. GLP-1 effects on islets: hormonal, neuronal, or paracrine? *Diabetes Care* 2013;36(Suppl. 2):145-8.
9. De Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. **Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via**

- somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas.** *Diabetologia* 2008;**51**:2263-70.
10. De Marinis YZ, Salehi A, Ward CE, Zhang Q, Abdulkader F, Bengtsson M, *et al.* **GLP-1 inhibits and adrenaline stimulates glucagon release by differential modulation of N- and L-type Ca²⁺ channel-dependent exocytosis.** *Cell Metab* 2010;**11**:543-53.
 11. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell. *Diabetes* 2006;**55**(Suppl. 1):70-7.
 12. Smilowitz NR, Donnino R, Schwartzbard A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for diabetes mellitus, a role in cardiovascular disease. *Circ* 2014;**129**:2305-12.
 13. Abdi SH, Alam MS, Kalam NA, Shobha C, Shafi que A, Maksood A. A critical appraisal of antihyperglycemic and cardioprotective activities of liraglutide: A glucagon-like peptide-1 analog. *Int J Med Public Health* 2014;**4**:141-5.
 14. Steensgaard DB, Thomsen JK, Olsen HB, Knudsen LB. The molecular basis for the delayed absorption of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide. *Diabetes* 2008;**57**(Suppl. 1):A164
 15. Sethi BK, Viswanathan V, Kumar A, Chatterjee S, Chandalia HB. Liraglutide in clinical practice: insight from LEAD programme. *JAPI* 2010;**58**:18-22.

WORKSHOP

RISIKO HIPOGLIKEMIA PADA PENGELOLAAN DIABETES

Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Denpasar

Diabetes merupakan penyakit kronis yang berjalan progresif, sehingga memerlukan pengelolaan boleh dikatakan seumur hidup penderita. Tanpa pengelolaan yang baik, diabetes dapat menyebabkan komplikasi akut dan kronis, yang tidak saja mengakibatkan tingginya angka kesakitan dan kematian, juga memerlukan biaya pengobatan yang tinggi.

Tujuan pengobatan diabetes adalah mencegah atau mengurangi komplikasi terutama dengan cara mengendalikan glukosa darah. Hanya memperbaiki pola hidup (terapi nutrisi dan latihan fisik) sering tidak cukup untuk mencapai sasaran kendali glikemik, pada kebanyakan penderita akan membutuhkan obat hipoglikemik atau antidiabetik. Hampir semua obat antidiabetik yang ada dapat membantu memperbaiki kendali glikemik, dan terbukti dapat menurunkan komplikasi kronis. Namun demikian, terapi dengan obat antidiabetik tidak jarang menyebabkan turunnya kadar glukosa darah yang berlebihan (hipoglikemia).

Hipoglikemia merupakan keadaan kedaruratan medis, dimana memerlukan pengenalan dan terapi yang cepat untuk mencegah kerusakan organ tubuh, terutama otak. Spektrum gejala hipoglikemia tergantung dari lama dan beratnya hipoglikemia, bervariasi dari aktivasi autonomik, gangguan perilaku, gangguan fungsi kognisi sampai kejang-kejang dan koma. Hipoglikemia iatrogenik lebih sering ditemukan pada penderita dengan DMT1 atau DMT2 lanjut dan meningkat sesuai dengan lamanya menderita diabetes. Obat-obatan yang sering dikaitkan dengan hipoglikemia adalah golongan sulfonilurea, glinid dan insulin; dan hipoglikemia terjadi 2-3 kali lebih sering pada DMT1 dibandingkan DMT2. Angka kejadian hipoglikemia berat pada DMT1 adalah sekitar 115-320 per 100 pasien-pertahun; sedangkan pada DMT2

adalah antara 35-70 per 100-pertahun. Namun demikian, karena prevalensi DMT2 jauh lebih besar dari pada DMT1, kejadian mutlak hipoglikemia berat jumlahnya jauh lebih besar pada DMT2.

Definisi dan Gejala Hipoglikemia

Hipoglikemia dapat menyebabkan risiko injuri atau kematian. Secara umum, disebut hipoglikemia adalah apabila kadar glukosa darah <70 mg/dL. Berdasarkan laporan dari *Workgroup of the American Diabetes Association* dan *the Endocrine Society* tahun 2013, hipoglikemia dapat diklasifikasikan menjadi 5, yaitu: hipoglikemia berat (*severe hypoglycemia*), hipoglikemia simtomatik terdokumentasi (*documented symptomatic hypoglycemia*), hipoglikemia asimtomatik (*asymptomatic hypoglycemia*), hipoglikemia simtomatik probabel (*probable symptomatic hypoglycemia*), dan pseudohipoglikemia (*pseudo-hypoglycemia*).

Hipoglikemia berat merupakan keadaan yang memerlukan bantuan dari orang lain untuk memberikan karbohidrat, glukagon, atau tindakan koreksi lainnya. Kadar glukosa darah mungkin tidak diperiksa pada saat kejadian, namun perbaikan neurologis setelah kadar glukosa darah normal merupakan bukti bahwa kejadian tersebut disebabkan oleh rendahnya kadar glukosa darah. **Hipoglikemia simtomatik terdokumentasi** merupakan kejadian dengan gejala hipoglikemia khas dan disertai dengan kadar glukosa darah ≤ 70 mg/dL. **Hipoglikemia asimtomatik** adalah kejadian tanpa disertai gejala hipoglikemia khas tetapi kadar glukosa darah ≤ 70 mg/dL. **Hipoglikemia simtomatik probabel** adalah kejadian dengan gejala hipoglikemia khas, tanpa pemeriksaan kadar glukosa darah, namun diperkirakan bahwa kadar glukosa darah ≤ 70 mg/dL. **Pseudo-hipoglikemia** merupakan kejadian dimana seseorang dengan diabetes dilaporkan mempunyai gejala hipoglikemia khas, tetapi kadar glukosa darahnya >70 mg/dL.

Pada orang dewasa dengan DMT1, gejala hipoglikemik diakibatkan oleh 2 kelompok spesifik, yaitu autonomik dan neuroglikopenik; dan gejala lainnya seperti malaise, mual, dan nyeri kepala dikelompokkan sebagai non-

spesifik. Aktivasi sistem saraf autonomik pada saat glukosa darah turun akan menyebabkan gejala berkeringat, palpitasi, dan tremor. Gejala lainnya seperti disfungsi serebral diakibatkan karena suplai glukosa menurun pada kadar kritis (neuroglukopenik), termasuk bingung dan kehilangan konsentrasi. Disamping gejala seperti diatas, pada anak-anak sering disertai gejala perubahan emosi dan perilaku.

Patofisiologi dan Penyebab Hipoglikemia

Glukosa merupakan bahan metabolik obligat dari otak, karena otak tidak bisa mensintesis glukosa, untuk mempertahankan fungsi otak diperlukan suplai glukosa dari sirkulasi. Dalam keadaan normal, ada mekanisme kontraregulasi yang bisa secara efektif mencegah hipoglikemia. Jika terjadi hipoglikemia, maka penurunan sekresi insulin merupakan respon pertama. Hormon lainnya seperti glukagon dan adrenalin juga disekresikan segera setelah kadar glukosa turun dan keduanya akan meningkatkan produksi glukosa. Hipoglikemia terjadi jika ada kelainan pada mekanisme yang terlibat dalam homeostasis glukosa. Kekurangan glukagon dan gangguan respon adrenalin yang sering terjadi pada diabetes, akan menyebabkan hipoglikemia berat. Penurunan respon adrenalin terhadap hipoglikemia merupakan petanda menurunnya respon saraf autonomik yang secara klinis sering menyebabkan hipoglikemia yang tidak disadari (*unawareness*).

Hipoglikemia terjadi jika terjadi ketidakseimbangan antara obat antidiabetik yang dikonsumsi dengan kebutuhan tubuh secara fisiologis. Biasanya pada penderita diabetes, hipoglikemia bisa terjadi karena iatrogenik, perubahan diet dan infeksi. Insulin dan obat golongan sulfonilurea merupakan penyebab hipoglikemia tersering pada penderita diabetes. Hipoglikemia juga bisa disebabkan oleh pengurangan asupan makanan atau peningkatan aktivitas fisik terkait dengan pola pengobatan. Penyakit hati kronis atau berat dan penyakit ginjal sering dikaitkan dengan risiko hipoglikemia. Risiko hipoglikemia ditemukan lebih tinggi pada penderita usia lanjut, mereka dengan komorbiditas seperti penyakit vaskuler dan gagal ginjal, wanita hamil, dan anak-

anak dengan DMT1. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian hipoglikemia selama pengobatan penderita diabetes dapat dilihat pada Tabel 1.

Tschope D et al. tahun 2012 telah melakukan studi registri prospektif di Jerman yang melibatkan 3810 penderita DMT2 dengan intensifikasi pengobatan yang gagal mencapai kendali glikemik setelah satu atau dua obat antidiabetik oral. Pada penelitian ini ditemukan kejadian hipoglikemia sebesar 14.1% selama pengamatan 12 bulan. Dari mereka, 0.4% masuk rumah sakit, 0.1% membutuhkan bantuan medis, 0.8% membutuhkan aneka bantuan, dan 10.1% tidak memerlukan bantuan. Penderita yang mendapatkan hipoglikemia adalah mereka dengan lama diabetes yang lebih panjang, HbA1c yang lebih tinggi, dan riwayat merokok lebih sering; mempunyai ko-morbiditas seperti penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, amputasi, gagal jantung, neuropati perifer, dan depresi pada saat awal pengamatan. Dengan analisis multivariat insiden hipoglikemia terbukti berhubungan dengan riwayat sebelumnya dengan hipoglikemia, retinopati, depresi, penggunaan insulin dan pemantauan glukosa darah sendiri. Obat glitazon, penghambat DPP4 dan analog GLP1 dikaitkan dengan risiko hipoglikemia yang rendah.

Tabel 1. Faktor yang meningkatkan hipoglikemia selama terapi diabetes

Penyebab	Contoh
Gangguan kliren obat	Gangguan ginjal, gagal hati, hipotiroidisme
Kapasitas kontraregulatori terganggu	Penyakit Addison, defisiensi hormone pertumbuhan, hipopituitarisme
Ambilan glukosa perifer meningkat	Latihan fisik
Produksi glukosa endogen meningkat	Gagal hati, alkohol
Penyerapan glukosa terganggu	Malabsorption, anoreksia
Medikasi bersamaan	
- Ekskresi SU ginjal menurun	-- Aspirin, allopurinol
- <i>Displacement</i> SU dari albumin	Aspirin, warfarin, sulphonamides, trimethoprim,
- Metabolisme SU menurun	fibrates

- Aktivitas sekretagogus insulin	Warfarin, mono-amine oxidase inhibitors Non-steroidal anti-inflammatory agents
----------------------------------	---

SU, sulfonylurea. Amiel SA. *Diabetic Medicine*, 2008; **25**, 245–254.

Hipoglikemia pada Populasi Tertentu

Tidak bisa dipungkiri bahwa hipoglikemia bisa bersifat fatal. Dari beberapa studi menemukan bahwa angka kematian hipoglikemik pada DMT1 adalah antara 4%-10%. Kematian sering dikaitkan secara tidak langsung karena hipoglikemia, yaitu serangan aritmia ventrikel.

Hipoglikemia merupakan masalah umum pada bayi atau anak-anak dengan DMT1 karena berkaitan dengan perihal dosis insulin, variasi pola makan, aktivitas yang tidak teratur, dan kesulitan bagi anak kecil dalam pemantauan kadar glukosa darah. Masih adanya pematangan sistem saraf pusat menjadikan anak-anak mempunyai risiko yang lebih besar terhadap defisit kognisi dan struktur serebral jika terjadi hipoglikemia.

Kehamilan dikaitkan dengan risiko tinggi hipoglikemia berat pada penderita diabetes. Wanita dengan diabetes episode hipoglikemia berat terjadi 3-5 kali lebih sering pada trimester pertama dibandingkan trimester terakhir. Kendali glikemik ketat dengan terapi intensif pada wanita hamil bisa mencegah komplikasi pada ibu dan anaknya, namun juga meningkatkan kejadian hipoglikemia. Riwayat adanya hipoglikemia, hipoglikemia *unawareness*, durasi diabetes panjang, HbA1c yang rendah pada awal kehamilan, fluktuasi kadar glukosa, dan suplemen insulin berlebihan diantara makan merupakan faktor risiko terjadinya hipoglikemia berat. Penting sekali bagi wanita hamil dengan diabetes mengusahakan kadar glukosa mendekati normal tanpa hipoglikemia terutama pada awal kehamilan.

Penderita diabetes usia lanjut adalah rentan untuk mendapatkan hipoglikemia. Ketuaan dapat mempengaruhi kognitif, simtomatik dan respon hormonal kontra regulasi terhadap hipoglikemia. Telah diketahui bahwa ketuaan meningkatkan risiko hipoglikemia *unawareness* atau berat. Walaupun hipoglikemia berat sering ditemukan pada mereka dengan kedali glikemik yang ketat, ko-morbiditas lainnya seperti ganggaun ginjal, penyakit jantung kronik, malnutrisi, dan polifamasi mungkin juga meningkatkan risiko hipoglikemia.

Hipoglikemia berat pada usia lanjut dapat memberi dampak terhadap rasa nyaman, produktivitas dan kualitas hidup. Pendekatan individu pengobatan pada usia lanjut amat penting untuk menghindari hipoglikemia, tergantung dari kondisi penderita, ada tidaknya komplikasi dan komorbiditas.

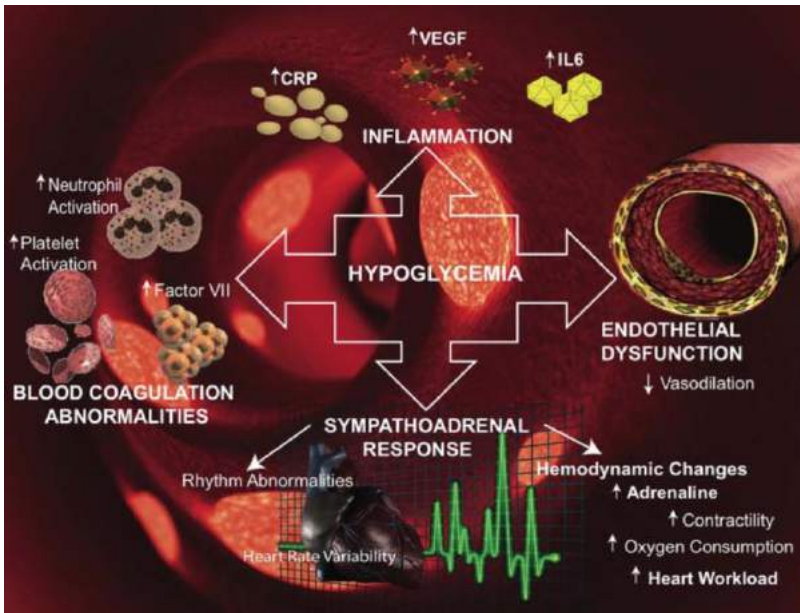
Hipoglikemia dan Luaran Kardiovaskuler

Ada beberapa mekanisme bagaimana hipoglikemia memicu kejadian kardiovaskuler, diantaranya adalah menurunkan sekresi insulin oleh sel beta, meningkatkan sekresi glukagon oleh sel alfa, meningkatkan respon simpatoadrenal dengan meningkatkan plasma adrenalin dan noradrenalin secara akut, dan meningkatkan sekresi ACTH/glukortikoid. Secara tidak langsung hipoglikemia juga memengaruhi sekresi sitokin inflamasi, fungsi endotel, koagulasi dan fibrinolisis. Peningkatan luaran kardiovaskuler terutama dihubungkan dengan adanya hipoglikemia berat.

Pelepasan katekolamin yang berlebihan akibat hipoglikemia menyebabkan peningkatan kontraktilitas miokard, beban kerja miokard, dan curah jantung (*cardiac output*). Dengan adanya gangguan fungsi endotel, maka kesemuanya menyebabkan terjadinya iskemia miokard. Hipoglikemia dapat memicu aritmia, misalnya perpanjangan interval QT, yang sering dikaitkan dengan aritmia ventrikuler dan kematian mendadak. Mekanisme lain bagaimana hipoglikemia sebagai aritmogenik adalah kadar glukosa yang rendah mempunyai efek langsung terhadap *ether-a-go-go-related gene (HERG) ion channel*, dan pelepasan katekolamin yang menyebabkan hipokalemia dan potensial menyebabkan aritmia ventrikel bahaya.

Beberapa petanda inflamasi seperti CRP, IL-6, IL-8, TNF- α , dan dan endotelin-1 meningkat pada keadaan hipoglikemia. Keadaan ini akan menyebabkan injuri endotel dan kelainan koagulasi. Faktor pertumbuhan tertentu seperti faktor pertumbuhan endotelial vaskuler juga meningkat setelah episode hipoglikemia. Peningkatan adrenalin akan meningkatkan aktivasi trombosit, mobilisasi leukosit, dan koagulasi darah. Inflamasi, gangguan komponen dan fungsi darah dan disfungsi endotel merupakan faktor yang saling memengaruhi yang potensial berkontribusi terhadap peningkatan luaran kardiovaskuler pada penderita diabetes dengan hipoglikemia berat.

Terutama pada penderita yang telah mempunyai penyakit kardiovaskuer, lebih lama menderita diabetes, dan dengan komplikasi neuropati autonomik berat. Secara skematis bagaimana mekanisme hipoglikemia menyebabkan peningkatan kejadian kardiovaskuler dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme bagaimana hipoglikemia mempengaruhi kejadian kardiovaskuler. Desouza CV et al. Diabetes Care 2010; 33: 1389-1394.

Hipoglikemia dan Hambatan Kendali Glikemik

Hipoglikemia merupakan faktor penghalang penting dalam pengelolaan penderita dengan diabetes dan menjadi hambatan terkait kepatuhan pengobatan dalam mencapai sasaran normoglikemia jangka panjang. Ketakutan akan hipoglikemia merupakan beban psikologis tambahan bagi penderita. Terapi intensif yang bertujuan untuk meminimalkan komplikasi berisiko untuk menyebabkan hipoglikemia berat dengan segala konsekuensinya. Pengetahuan penderita tentang obat-obatan yang mempunyai risiko hipoglikemia amat diperlukan untuk mengetahui dengan cepat gejala hipoglikemia dan mencegah terjadinya hipoglikemia berat selama

pengobatan. Edukasi oleh dokter atau tenaga kesehatan merupakan kunci dalam hal ini.

Ada satu studi yang baik disimak yang melihat hubungan antara perubahan obat antidiabetik dengan hipoglikemia berat pada penderita DMT2 dari data 1,66 juta yang ikut asuransi swasta tahun 2006 sampai 2013 oleh Lipska KJ et al. Dari tahun 2006 sampai 2013 terjadi peningkatan penggunaan metformin, penghambat DPP4, dan insulin, dan penurunan sulfonilurea dan tiazolidindion. Proporsi penderita dengan HbA1c <7% menurun dan HbA1c >9% meningkat. Kendali glikemik bervariasi berdasarkan usia yaitu memburuk 23.3% pada penderita muda dan 6.3% pada usia lanjut pada tahun 2013. Kejadian hipoglikemia berat secara umum masih sama, menurun sedikit pada penderita usia lanjut, dan masih tinggi pada mereka dengan 2 atau lebih komorbiditas. Disimpulkan bahwa dalam periode 8 tahun, ada perubahan penggunaan obat antidiabetik secara drastis pada penderita DMT2. Namun demikian, belum terlihat perbaikan kendali glikemik bahkan memburuk pada mereka yang lebih muda, dan kejadian hipoglikemia berat secara umum belum berubah.

Terapi yang lebih baru masih diperlukan dengan harapan mengurangi risiko hipoglikemia, terutama penderita dengan risiko tinggi seperti pada usia lanjut, agar kendali dapat dicapai dengan baik namun risiko hipoglikemia rendah dalam jangka panjang. Dengan demikian risiko komplikasi diabetes akan menurun.

Pencegahan Hipoglikemia

Mencapai dan mempertahankan kendali glikemik optimal merupakan prinsip tujuan pencegahan dan pengelolaan komplikasi diabetes; namun demikian, hipoglikemia tetap menjadi tantangan utama. Dalam pencegahan hipoglikemia ada beberapa pertimbangan prinsip seperti: (1) pengelolaan diabetes mandiri (ditunjang oleh edukasi dan pemberdayaan), (2) pemeriksaan glukosa mandiri, (3) rejimen terapi insulin atau obat lainnya yang fleksibel dan memadai, (4) sasaran glikemik individualis, (5) kenali faktor risiko hipoglikemia, dan (6) petunjuk dan tunjangan para profesional.

Cara efektif untuk menekan risiko hipoglikemia iatrogenik adalah edukasi penderita, modifikasi diet dan latihan fisik, penyesuaian medikasi, pemantauan glukosa yang baik oleh penderita, dan pengawasan yang cermat oleh klinisi (Tabel 2).

Ringkasan

Hipoglikemia menjadi isu penting dalam pengelolaan diabetes, karena dapat memberikan dampak morbiditas dan mortalitas. Hipoglikemia sering dituduh sebagai penyebab kematian keseluruhan atau akibat kardiovaskuler. Pengendalian glukosa darah yang baik tanpa hipoglikemia merupakan tujuan pengelolaan diabetes, namun juga menjadi tantangan tersendiri, mengingat sulit sekali mencapai sasaran glikemik yang ideal tanpa disertai hipoglikemia.

Prinsip pengobatan secara individu dengan menata pola hidup dan penggunaan obat antidiabetik yang tepat, edukasi bagaimana mengenal gejala, menetapkan diagnosis dan penanganan hipoglikemia yang akurat merupakan kata kunci untuk menghindari bahaya hipoglikemia yang sulit terhindarkan pada penderita diabetes yang mendapatkan obat antidiabetik.

Tabel 2. Pendekatan untuk mengenal hipoglikemia pada hypoglycemia-associated autonomic failure

Monitoring and goal setting

Encourage SMBG before meals, at bedtime, and during suggestive symptoms

Encourage SMBG between 2 A.M. and 5 A.M. at least three times weekly

Set targets for preprandial blood glucose levels at 100–150 mg/dL

Patient education

Educate patients on hypoglycemic symptoms and the role of recurrent hypoglycemia in the etiology of hypoglycemia unawareness

Reassure patients that hypoglycemia unawareness is reversible through avoidance of hypoglycemia

Train patients to recognize and respond promptly to early neuroglycopenic symptoms

Dietary intervention

Ensure adequate caloric intake

Recommend interprandial and bedtime snacks

Ensure access to readily absorbable carbohydrates at all times

Consider moderate amounts of xanthine beverages, if tolerated

Exercise counseling

Encourage SMBG before, during, and after exercise

Advise preexercise caloric intake if blood glucose is <140 mg/dL

Advise consumption of additional calories during and after exercise if blood glucose is <140 mg/dL

Medication adjustment

Adjust insulin regimen to achieve and maintain target glucose levels

Use rapid-acting insulin analogs (lispro, aspart, glulisine) to decrease the risk of interprandial hypoglycemia

Use basal insulin analogs (glargine, detemir) to decrease the risk of nocturnal hypoglycemia

Consider a continuous subcutaneous insulin infusion pump, as appropriate

Consider a CGM device

Seaquist ER et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-1395.

Daftar Pustaka

Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes
Diabet Med 2008; 25: 245–254.

Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular
Events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-1394.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

- Henefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care* 2016; 29 (Suppl. 2): S205-S209.
- Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA, Inzucchi SE, Thomas M, Gill T, Krumholz HM, Shah ND. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care* 2017; 40: 468–475.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, R. Hypoglycemia And Diabetes: A Report Of A Workgroup Of The American Diabetes Association And The Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-1395.
- Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The Importance of Hypoglycemia in Diabetic Patients. *J Diabetes Met Dis* 2012; 11: 17. <http://www.jdmddonline.com/content/11/17>.
- The Endocrine Society. Robertson RP and Seaquist ER (Guest Editors). *Translational Endocrinology & Metabolism: Hypoglycemia In Diabetes Update..* VOL. 3, No. 4, 2012. ISBN: 1-936704-20-0.
- Tschöpe D, Bramlag P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Gitt AK. Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes – an analysis of the prospective DiaRegis registry. *BMC Endocrine Disorders* 2011; 12: 23. doi:10.1186/1472-6823-12-23.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al., for the ADVANCE Collaborative Group. Severe Hypoglycemia and Risks of vascular Events and Death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410-1418.

PERANAN PENGHAMBAT ENZIM DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Denpasar

Pendahuluan

Diabetes adalah penyakit yang progresif dengan risiko komplikasi kronik baik mikrovaskular maupun makrovaskular. Kendali glikemik yang baik membantu mengurangi risiko komplikasi dan memperlambat progresivitasnya. Kendali glikemik dapat dicapai melalui gaya hidup yang meliputi pengaturan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik serta pemakaian obat-obat yang menurunkan glukosa darah.¹

Salah satu kendala dalam penggunaan obat-obat untuk menurunkan glukosa darah adalah efek samping, antara lain hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hipoglikemia adalah efek samping yang menjadi penghambat dokter untuk memberikan terapi agresif dalam mencapai target kendali glikemik. Pada saat ini tersedia beberapa pilihan obat diabetes dengan risiko efek samping khususnya hipoglikemia yang lebih kecil, seperti misalnya obat penghambat enzim dipeptidil peptidase 4 atau *DPP4 inhibitor* (DPP4i).

Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Dalam keadaan normal glukosa berada dalam kadar stabil sepanjang 24 jam, sekitar 90 mg/dL, dengan konsentrasi maksimal tidak melewati 165 mg/dL misalnya setelah makan, dan menurun paling rendah tidak melewati 55 mg/dL misalnya setelah olah raga atau setelah puasa (selama 60 jam). Konsentrasi glukosa yang relatif stabil ini berbeda dengan konsentrasi bahan lain yang konsentrasinya lebih berfluktuasi misalnya gliserol, laktat, asam lemak bebas (*free fatty acids* atau FFA) dan benda keton.²

Pengaturan kadar glukosa ini terjadi melalui sistem *counterregulatory neuro-hormonal*. Bila glukosa menurun 20 mg/dl (dari 90 menjadi 70 mg/dl) maka sekresi insulin akan ditekan dan ambilan glukosa menurun di beberapa

area misalnya di otak (seperti di daerah hipotalamus, yang merupakan tempat sensor glukosa); dan hal ini mengaktifkan sistem saraf simpatis dan mencetuskan keluarnya hormon kontraindulator (glukagon, katekolamin, kortisol, dan *growth hormone*). Bila glukosa meningkat 10 mg/dl maka sekresi insulin distimulasi dan sekresi glukagon ditekan.²

Glukosa: Bahan Metabolik Utama Bagi Otak

Meski asam lemak bebas atau FFA adalah bahan utama untuk organ tubuh pada umumnya, glukosa adalah bahan metabolik utama untuk otak dalam keadaan fisiologis. Hal ini disebabkan karena konsentrasi yang rendah dari substrat alternatif yang lain (misal benda keton) dan juga karena terbatasnya transport bahan lain melalui sawar darah otak (misal FFA).²

Setelah puasa berkepanjangan, benda keton dapat digunakan oleh otak karena konsentrasinya yang tinggi di sirkulasi. Otak tidak dapat mensintesis glukosa atau pun menyimpan glikogen lebih daripada kebutuhan suplai untuk beberapa menit. Dengan demikian otak sangat bergantung pada suplai kontinyu glukosa dari plasma. Kadar glukosa plasma 20 mg/dl di bawah normal merupakan batas terendah untuk penggunaan glukosa oleh otak.²

Hipoglikemia dan Konter Regulasi Glukosa pada Diabetes

Kadar glukosa plasma di bawah 55 mg/dl mengganggu fungsi serebral, dan hipoglikemia yang berat dan panjang hipoglikemia dapat mengakibatkan kejang, kerusakan otak permanen, dan bahkan kematian. Di sisi lain, peningkatan ringan konsentrasi glukosa yang terjadi pada orang dengan gangguan toleransi glukosa juga merugikan dan dapat meningkatkan morbiditas kardiovaskular.²

Pasien diabetes, baik diabetes melitus tipe 1 (DMT1) maupun diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang sudah berlangsung lama, kehilangan respon glukagon dan bergantung pada respon katekolamin. Katekolamin adalah faktor hormonal utama yang bertanggung jawab untuk peningkatan pelepasan glukosa selama hipoglikemia. Akibatnya, pada pasien DMT1 dengan penurunan respon glukagon dan juga penurunan kadar epinephrine akan mengalami penurunan pelepasan glukosa hepatic dan ginjal selama hipoglikemia sehingga

hipoglikemia dapat berlangsung lebih lama dan lebih berat. Pada pasien DMT2 dengan penurunan respon glukagon, pada saat mengalami hipoglikemia kompensasi peningkatan sekresi glukosa hepatik menurun sedangkan pelepasan glukosa renal meningkat.²

Risiko Hipoglikemia pada Terapi Intensif Diabetes

Kendali glukosa darah yang baik dapat mencegah risiko terjadinya komplikasi kronik, dan hal ini terbukti terutama pada komplikasi mikrovaskular, namun efek kendali glukosa darah yang baik pada penyakit kardiovaskular belum pasti. Kendali glukosa darah yang ketat memberi risiko untuk terjadinya hipoglikemia yang justru akan berakibat lebih buruk seperti yang ditunjukkan pada beberapa studi.

Studi penting di bidang diabetes yaitu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) melibatkan 3.867 DMT2 yang baru terdiagnosis dengan median usia 54 tahun, yang dikelompokkan menjadi dua yaitu kelompok terapi intensif dan kelompok terapi konvensional. Terapi intensif dilakukan dengan sulfonilurea (chlorpropamid, glibenklamid, atau glipizid) atau dengan insulin, sedangkan terapi konvensional berupa diet. Target pada kelompok terapi intensif adalah glukosa puasa kurang dari 6 mmol/L (108mg/dL). Pada kelompok konvensional target adalah mencapai glukosa darah puasa terbaik dengan diet saja dan obat hanya diberikan bila terdapat gejala hiperglikemia atau glukosa darah puasa lebih dari 15 mmol/L (270mg/dL). Studi ini menunjukkan bahwa angka kejadian hipoglikemia mayor pada kelompok terapi intensif lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,0001$), yaitu 0,7% pada kelompok terapi konvensional, 1,0% pada terapi chlorpropamide, 1,4% pada terapi glibenklamid, dan 1,8% pada terapi insulin.³

Pada studi ACCORD (*The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), yang bertujuan untuk melihat *outcome* primer yaitu komposit dari infark miokard nonfatal, stroke nonfatal, atau kematian akibat kejadian kardiovaskular, sebanyak 10.251 pasien (rerata usia 62,2 tahun) dengan median hemoglobin terglikasi (*glycated hemoglobin*) atau HbA1c 8,1% diberikan terapi intensif dengan target HbA1c di bawah 6,0% atau diberikan terapi standar dengan target HbA1c antara 7,0 sampai 7,9%. Pada satu tahun

pertama, HbA1c yang dicapai kelompok intensif adalah 6,4% dan kelompok terapi standar 7,5%. Hipoglikemia yang membutuhkan bantuan dan peningkatan berat badan lebih dari 10 kg terjadi lebih sering pada kelompok intensif ($P < 0,001$). Pada saat studi ini dilaksanakan obat-obat yang digunakan meliputi insulin, metformin, sulfonilurea, dan thiazolidinedione. Sedangkan obat-obat lain yang juga dipergunakan antara lain obat antihipertensi termasuk di dalamnya *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*, beta blocker, dan thiazide, serta statin dan aspirin.⁴

Hipoglikemia berat juga lebih sering didapatkan pada kelompok terapi intensif pada studi ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*) yang melibatkan sebanyak 11.140 pasien DMT2, yaitu 2,7% dibandingkan dengan kelompok terapi standar sebanyak 1,5% (rasio hazard 1,86 dengan indeks kepercayaan [IK] 95% 1,42 - 2,40; $P < 0,001$). Yang dimaksud terapi intensif pada penelitian ini adalah gliclazide (*modified release*) plus obat lain yang dibutuhkan untuk mencapai HbA1c 6,5% atau kurang. Setelah diikuti selama 5 tahun, HbA1c pada kelompok intensif adalah 6,5% dan kelompok standar 7,3%.^{5,6}

Pada studi VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) yang melibatkan sebanyak 1.791 veteran militer dengan rerata usia 60,4 tahun, angka kejadian hipoglikemia juga lebih tinggi pada kelompok terapi intensif yaitu 24,1% dibandingkan dengan terapi standar 17,6%.⁷

Mekanisme Kerja DPP4i

Obat penghambat enzim DPP4 (DPP4i) juga disebut sebagai penguat hormon inkretin (*incretin enhancers*). Beberapa obat yang tergolong dalam kelompok ini meliputi vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, dan linagliptin. Aktivitas penghambatan enzim DPP4 yang diakibatkan oleh obat ini akan memperpanjang kerja dari hormon inkretin endogen, sehingga akan meningkatkan konsentrasi GLP1 aktif dan juga GIP yang aktif, dan pada akhirnya akan meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Kerja hormon inkretin hanya akan dicetuskan oleh makanan khususnya glukosa, penghambatan degradasi enzim tidak akan mengakibatkan

hipoglikemia. Meskipun meningkatkan sekresi insulin, tidak seperti golongan sulfonilurea, obat ini bersifat netral terhadap berat badan.

Dari penelusuran Embase dan Medline dari tahun 1998 sampai 2009 menggunakan terminology “*DPP4 inhibitors, metformin, oral agents, sulphonylureas, thiazolidinediones AND hypoglycaemia*” didapatkan metformin, thiazolidinediones dan penghambat enzim DPP4, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan obat lain, berisiko rendah untuk terjadinya hipoglikemia dibanding dengan terapi lain.⁸

Efektivitas dan Tolerabilitas DPP4i, fokus pada Vildagliptin (Study EDGE)

Sebuah penelitian dalam bentuk studi observasional pada praktek klinik sehari-hari yaitu EDGE (*Effectiveness of Diabetes control with vildaG-liptin and vildagliptin/mEtformin*) telah dilakukan untuk menilai efektivitas dan tolerabilitas vildagliptin sebagai obat lini kedua (*add on*) dibandingkan dengan obat antihiperqlikemik oral yang lainnya pada 45.868 pasien DMT2 yang tidak mencapai target glikemik dengan monoterapi selama satu tahun. Monoterapi yang diberikan adalah sulfonilurea (SU), metformin, thiazolidinedione (TZD), glinide, or *alfa-glucosidase inhibitor* (AGI). Obat lini kedua yang ditambahkan adalah vildagliptin atau obat lain. *The primary end-point (PEP)* adalah proporsi pasien dengan respon terapi yaitu penurunan HbA1c dari awal (*baseline*) sampai dengan bulan ke 12 lebih dari 0,3% tanpa gangguan toleransi (edema perifer, hipoglikemia, penghentian terapi karena efek gastrointestinal, atau penambahan berat badan $\geq 5\%$). *Secondary effectiveness end-points (SEP)* ada 3 yaitu SEP 1: respon terapi dan tidak ada gangguan toleransi (edema perifer, hipoglikemia, penghentian terapi karena efek gastrointestinal, atau penambahan berat badan $\geq 3\%$) pada bulan ke 12; SEP 2: respon terapi tanpa peningkatan berat badan $\geq 3\%$ pada bulan ke 12 atau hipoglikemia; SEP 3: pada pasien dengan awal HbA1c $\geq 7,0\%$, mempertahankan target HbA1c $< 7,0\%$ pada bulan ke 12, tanpa peningkatan berat badan $\geq 3\%$ pada bulan ke 12 atau hipoglikemia. Pada studi ini, obat anti diabetes kedua ditambahkan pada kadar rerata HbA1c $8,2\% \pm 1,3\%$, dengan angka awal yang tidak berbeda antara kedua kohort. Obat lini kedua mempertahankan PEP pada sebagian besar pasien, dengan pencapaian yang lebih tinggi pada regimen yang menyertakan

vildagliptin. Rasio odds adalah 1,49 (IK 95%: 1,42 – 1,55; $p < 0,001$). Pada pasien dengan HbA1c $\geq 7\%$, SEP 3 dicapai oleh 35% pasien dengan regimen vildagliptin, sedangkan kelompok pembandingan mencapai 23%. Rasio odds adalah 1,96 (IK 95%: 1,85 - 207; $p < 0,001$). Studi ini menyimpulkan bahwa EDGE menunjukkan dalam *'real-life' setting*, vildagliptin sebagai OAD kedua dapat menurunkan HbA1c hingga mencapai target tanpa efek samping berarti.⁹ Vildagliptin merupakan salah satu pilihan terapi yang baik dalam upaya minimalisasi risiko hipoglikemia dan mempertahankan kendali glukosa darah.¹⁰

Ringkasan

Salah satu kendala dalam penggunaan obat-obat untuk menurunkan glukosa darah adalah efek samping, antara lain hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Vildagliptin adalah salah satu obat diabetes dari golongan penghambat enzim DPP4. Aktivitas penghambatan enzim DPP-4 yang diakibatkan oleh obat ini akan memperpanjang kerja dari hormon inkretin endogen, sehingga akan meningkatkan konsentrasi GLP1 aktif dan juga GIP yang aktif, dan pada akhirnya akan meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Kerja hormon inkretin hanya akan dicetuskan oleh makanan khususnya glukosa, sehingga penghambatan degradasi enzim tidak akan mengakibatkan hipoglikemia. Meskipun meningkatkan sekresi insulin, tidak seperti golongan sulfonilurea, obat ini bersifat netral terhadap berat badan.

Daftar Rujukan

1. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, Sanusi H, Lindarto D, Shahab A, Pramono B, Langi YA, Purnamasari D, Soetedjo NN, Saraswati MR, Dwipayana MP, Yuwono A, Sasiarini L, Sugiarto, Sucipto KW, Zufry H. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*. Jakarta: PB Perkeni, 2015.
2. Shrayyef MZ and Gerich JE. *Normal Glucose Homeostasis, Glucose: From Origins to Fates. Available from: <https://www.springer.com/cda/.../9780387098401-c1.pdf>. Downloaded: 16 April 2017.*
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
5. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
6. Heller SR, On Behalf Of The Advance Collaborative Group. A Summary Of The Advance Trial. *Diabetes Care* 2009; 32 (Supplement 2): S357-361.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2009; 360:129-139
8. Barnett AH. Avoiding hypoglycemia while achieving good glycemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1333-42. doi: 10.1185/03007991003738063.
9. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Goke R, E Marquez Rodriguez, Nilsson PM, Pagkalos E, Penforinis A, Schaper NC, Wangnoo SK, Kothny W, Bader G. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2

diabetes: A real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*, October 2013, 67, 10, 947–956

10. Dejager S, Schweizer A. Minimizing the Risk of Hypoglycemia with Vildagliptin: Clinical Experience, Mechanistic Basis, and Importance in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Ther* (2011) 2(2):51-66. DOI 10.1007/s13300-010-0018-0

DIABETIC FOOT: PATHOPHYSIOLOGY

Wira Gotera

Divisi Endokrinologi dan Metabolik Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD / RSUP Sanglah

PENDAHULUAN

Diabetic foot (kaki diabetik) adalah masalah kesehatan utama. Pada tahun 2011, 350 juta orang di seluruh dunia (6,6% dari populasi) dan lebih dari 55 juta di Eropa menderita diabetes mellitus,(1) dan diperkirakan bahwa dalam waktu 15 tahun akan ada 500 juta orang di seluruh dunia dengan diabetes jika tidak mengambil tindakan yang untuk mencegah penyebaran penyakit ini.(2) Komplikasi kaki diabetes adalah penyebab utama rawat inap dan amputasi pada pasien diabetes. Ulkus kaki mewakili 85% dari semua amputasi. Faktor risiko lain untuk amputasi adalah riwayat diabetes lama, neuropati perifer dan perubahan struktural kaki, penyakit pembuluh darah perifer, kontrol glikemik yang buruk, riwayat ulkus kaki, operasi kaki sebelumnya dan / atau amputasi, retinopati dan nefropati.(2) Sekitar 20 - 40% dari biaya pelayanan kesehatan dihabiskan pada diabetes yang berhubungan dengan kaki diabetes.(1)

Perawatan optimal dan deteksi dini ulkus diabetes dapat sangat mengurangi terjadinya infeksi. Faktor risiko yang penting dalam perjalanan kaki diabetik adalah: neuropati perifer (motorik, sensorik dan otonom), deformitas struktural dan anatomi, penyakit pembuluh darah perifer, penurunan sistem imun dan kontrol metabolik yang buruk, serta pengaruh sosial seperti emosional, masalah psikologis dan perilaku.(1,3) Sehingga pengetahuan tentang patogenesis komplikasi kaki diabetik akan memberikan kontribusi terhadap strategi pencegahan untuk menyelamatkan anggota tubuh bagian bawah.

PATOFISIOLOGI

Hiperglikemia kronis merupakan awal penyakit kaki diabetes yang menyebabkan gangguan saraf dan gangguan aliran darah. Hal ini, Kerentanan terhadap infeksi yang meluas sampai ke jaringan sekitarnya disebabkan perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki. Infeksi akan mudah sekali terjadi dan meluas ke jaringan yang lebih dalam bahkan sampai ke tulang oleh karena faktor aliran darah yang kurang membuat luka sulit untuk sembuh dan terjadi ulkus. (1-3)

Neuropati Diabetik

Pada pasien diabetes melitus, neuropati diabetik adalah komplikasi kronis yang paling sering ditemukan. Neuropati diabetik adalah gangguan metabolisme syaraf sebagai akibat dari hiperglikemia kronis. Angka kejadian neuropati ini meningkat bersamaan dengan lamanya menderita penyakit diabetes melitus dan bertambahnya usia penderita. Terdapat 3 (tiga) tipe neuropati yaitu:

a. Neuropati sensorik

Yang terjadi pada kondisi neuropati sensorik adalah kerusakan saraf sensoris. Kerusakan pada serabut saraf tipe A akan menyebabkan kelainan proprioseptif, sensasi pada sentuhan ringan, tekanan, vibrasi dan persarafan motorik pada otot. Akan timbul gejala – gejala seperti kejang dan kelemahan otot kaki. Serabut saraf tipe C berperan dalam analisis sensasi nyeri dan suhu. Kerusakan pada saraf ini akan menyebabkan kehilangan sensasi protektif. Trauma berulang pada kaki dapat terjadi karena ambang nyeri meningkat. (4)

b. Neuropati motorik

Neuropati motorik terjadi karena demyelinisasi serabut saraf dan kerusakan *motor end plate*. Serabut saraf motorik bagian distal yang paling sering terkena dan menimbulkan atrofi dan otot-otot intrinsik kaki. Atrofi dari otot intraosseus menyebabkan kolaps dari arcus kaki. Metatarsal-phalangeal joint kehilangan stabilitas

saat melangkah. Hal ini menyebabkan gangguan distribusi tekanan kaki saat melangkah dan dapat menyebabkan kallus pada bagian-bagian kaki dengan tekanan terbesar. Jaringan di bawah kalus akan mengalami iskemia dan nekrosis yang selanjutnya akan menyebabkan ulkus. Neuropati motorik dapat menyebabkan kelainan anatomi kaki berupa *claw toe*, *hammer toe*, dan lesi pada nervus peroneus lateral yang menyebabkan *foot drop*. (3)

c. Neuropati otonom

Neuropati otonom menyebabkan keringat berkurang sehingga kaki menjadi kering. Kaki yang kering sangat berisiko untuk pecah dan terbentuk fisura pada kalus. Gangguan terjadi pada saraf-saraf yang mengontrol distribusi arteri-vena sehingga menimbulkan arteriolar-venular shunting. Hal ini menyebabkan distribusi darah ke kaki menurun sehingga terjadi iskemi pada kaki, keadaan ini mudah dikenali dengan terlihatnya distensi vena-vena pada kaki. (2,3)

Kelainan Vaskuler Penyakit Arteri Perifer (PAP)

Penyakit arteri perifer ini disebabkan karena dinding arteri banyak menumpuk plaque yang terdiri dari deposit platelet, sel-sel otot polos, lemak, kolesterol dan kalsium. Pembuluh darah yang sering terkena adalah arteri tibialis dan arteri peroneus serta percabangannya. Risiko untuk terjadinya kelainan vaskuler pada penderita diabetes adalah usia, lama menderita diabetes, genetik, merokok, hipertensi, dislipidemia, hiperglikemia, obesitas. (3-5)

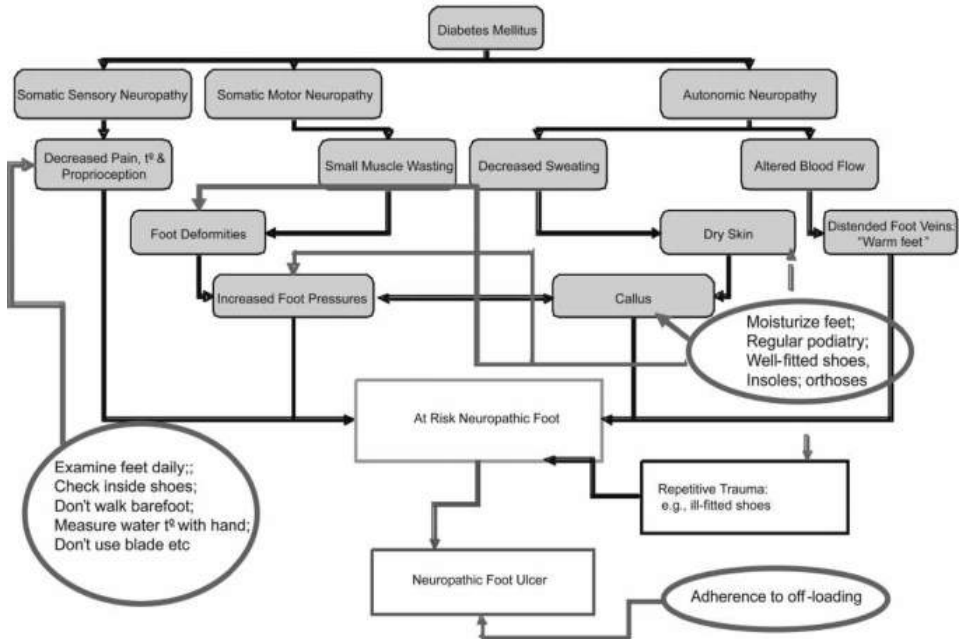
Pasien diabetes melitus yang mengalami penyempitan pembuluh darah biasanya terdapat gejala - gejala, seperti klaudikasio intermiten, kaki terasa dingin, nyeri kaki, nyeri iskemia nokturnal, pulsasi arteri tidak teraba, pengisian vena yang terlambat dan *Capillary Refilling Time* (CRT) yang memanjang, serta atropi jaringan subkutan.(1-4)

Ulserasi disebabkan trauma ekstrinsik atau intrinsik. Trauma ekstrinsik termasuk segala jenis trauma termal (misalnya, pedas dari air panas), kimia (misalnya, abrasi dari pengobatan solusio kalus), atau mekanik lokal (misalnya, luka tusukan dari benda asing) cedera, cedera paling umum yang mengarah ke ulserasi kontinu trauma tekanan rendah, biasanya dari sepatu yang tidak pas, dan cedera akibat trauma berulang kronis dari berjalan atau aktivitas hari-hari. Trauma intrinsik berasal dari cacat kaki (foot drop, equinus, hammertoes, and prominent plantar metatarsal heads) dan perubahan biomekanik kaki yang menetap. (3)

Infeksi

Infeksi dapat dibagi menjadi tiga yaitu superfisial dan lokal, selulitis dan osteomyelitis. Infeksi akut pada penderita yang belum mendapatkan antibiotik biasanya monomikrobial sedangkan pasien dengan ulkus kronis, gangrene dan osteomyelitis bersifat polimikrobial. Kuman yang paling sering dijumpai pada infeksi ringan adalah *Staphylococcus Aereus* dan streptococcal serta isolation of Methycillin-resstant *Staphylococcus aereus* (MRSA). Jika penderita sudah mendapat antibiotik sebelumnya atau pada ulkus kronis, biasanya dijumpai juga bakteri batang gram negatif (*Enterobacteriaceae*, *enterococcus*, dan *pseudomonas aeruginosa*). (3,5)

Mekanisme kejadian kaki diabetik dapat dijelaskan pada gambar dibawah ini:



Gambar 1. Mekanisme Patofisiologi Kaki Diabetes (5)

Daftar Pustaka

1. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker G, et al. Chapter V: Diabetic Foot. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2011; 42(S2): S60–S74.
2. Rebolledo FA, Soto JM, de la Peña JE. The Pathogenesis of the Diabetic Foot Ulcer: Prevention and Management. In: Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations. Thanh Dinh (Ed.) [cited March 2017]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/globalperspective-on-diabetic-foot-ulcerations/the-pathogenesis-of-the-diabetic-foot-ulcer-prevention-andmanagement>
3. Mendes JJ, Neves J. Diabetic Foot Infections: Current Diagnosis and Treatment. The Journal of Diabetic Foot Complications. 2012; 4 (2), 26-45.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

4. Cancelliere P. A Review of the Pathophysiology and Clinical Sequelae of Diabetic Polyneuropathy in the Feet. *J Diabetes Metab Disord Control.* 2016; 3(2): 1-5.
5. Rathur HM, Boulton AJ. Pathogenesis of Foot Ulcers and the Need for Offloading. *Horm Metab Res.* 2005; 37 (1): 61-68.

PEMERIKSAAN DAN PENATALAKSANAAN KAKI DIABETES

I Made Siswadi Semadi

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global, dimana prevalensi DM meningkat setiap tahun terutama di kelompok risiko tinggi. Saat ini diperkirakan jumlah penderita DM sekitar 415 juta orang. Indonesia menempati urutan ketujuh jumlah penderita DM dewasa dengan jumlah sekitar 10 juta orang, dan urutan ketiga jumlah penderita gangguan toleransi glukosa dengan jumlah sekitar 29 juta orang.¹

Pengendalian DM yang buruk dapat menyebabkan berbagai komplikasi metabolik, neurologis ataupun vaskular jangka panjang, yaitu mikroangiopati dan makroangiopati. Akibat komplikasi tersebut, penderita DM mudah mengalami infeksi kaki sehingga meningkatkan kasus amputasi. Lebih dari satu juta penderita diabetes mengalami amputasi kaki dan sekitar 80% kasus amputasi pada pasien DM diawali dengan adanya ulkus kaki. Faktor risiko terjadi ulkus kaki pada penderita DM meliputi neuropati, penyakit arteri perifer, deformitas kaki, keterbatasan pergerakan kaki, tingginya tekanan pada plantar pedis, riwayat amputasi sebelumnya dan gangguan pengelihan.²

Infeksi kaki akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas penderita DM. Data di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta menyebutkan bahwa sebanyak 8,7% penderita DM mengalami komplikasi ulkus kaki dan 1,3% di

antaranya mengalami amputasi. Angka kematian dan angka amputasi akibat gangren diabetes masing-masing sebesar 16% dan 25%. Sebanyak 14,3% akan meninggal dalam setahun pascaamputasi dan 37% akan meninggal tiga tahun pasca-operasi.³ Pemeriksaan dan penatalaksanaan kaki diabetes yang baik diharapkan akan mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien DM di masa yang akan datang.

Pemeriksaan Kaki Diabetes

Pemeriksaan kaki pada penderita DM merupakan hal yang penting dan harus dilakukan dengan seksama. Pemeriksaan kaki pada penderita DM harus dilakukan secara berkala, dimana frekuensi pemeriksaan tergantung pada kondisi masing-masing penderita. Pemeriksaan meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis antara lain meliputi aktivitas harian, sepatu yang digunakan, pembentukan kalus, deformitas kaki, keluhan neuropati, nyeri tungkai saat beraktivitas, durasi menderita DM, penyakit komorbid, kebiasaan (merokok, alkohol), obat-obat yang sedang dikonsumsi, riwayat menderita ulkus/amputasi sebelumnya.⁴

Tabel 1. Frekuensi pemeriksaan kaki pada penderita DM⁵

Profile risiko	Frekuensi pemeriksaan
Normal	Setiap tahun
Neuropati perifer	6 bulan sekali
Neuropati dengan deformitas dan/atau PAD	3 bulan sekali
Riwayat ulkus atau amputasi	Tiap bulan/3 bulan sekali

Tabel 2. Anamnesis pada evaluasi kaki diabetes⁴

Riwayat sebelumnya

Ulkus

Amputasi

Charcot joint

Operasi vaskular

Angioplasti

Merokok

Gejala neurologis

Positif (rasa terbakar, sensasi seperti adanya aliran listrik, nyeri tajam)

Negatif (rasa kebas, kaki mati rasa)

Gejala vaskular

Klaudikasio

Nyeri istirahat (rest pain)

Ulkus yang susah sembuh

Komplikasi diabetes lainnya

Ginjal (dialysis, transplant)

Retina (gangguan pengelihatan)

Pemeriksaan fisik yang dilakukan meliputi inspeksi/evaluasi umum pada kulit dan muskuloskeletal, pemeriksaan neurologis dan vaskular.

1. Evaluasi kulit

Evaluasi kulit meliputi inspeksi visual pada kulit kaki dan telapak kaki, khususnya pada permukaan dorsal, plantar, medial, lateral dan superior, serta pemeriksaan kuku secara seksama. Pemeriksaan lain yang harus dicermati adalah adanya kulit yang terkelupas, maserasi, atau fisura pada sela-sela jari kaki.⁶

2. Evaluasi muskuloskeletal

Evaluasi muskuloskeletal meliputi berbagai kelainan atau deformitas pada kaki seperti *head metatarsal* yang prominen, *claw toes* dan *charcot joint*. Selain itu juga dievaluasi adanya otot yang mengalami wasting.⁶

3. Pemeriksaan neurologis

Tanda neuropati perifer meliputi hilangnya sensasi rasa getar dan posisi, hilangnya reflex tendon dalam, ulserasi trofik, *foot drop*, atrofi otot, dan pembentukan *callus* hipertropik khususnya di daerah penekanan misalnya tumit. Status neurologis dapat diperiksa menggunakan monofilamen Semmes-Weinsten untuk mendeteksi “sensasi protektif”. Hasil abnormal jika penderita tidak merasakan sentuhan saat ditekan sampai monofilament bengkok. Alat pemeriksaan lain adalah garpu tala 128 Hz untuk sensasi getar di pergelangan kaki dan sendi metatarsal pertama. Pada neuropati metabolik intensitas paling parah di daerah distal. Pada umumnya, seseorang tidak merasakan getaran garpu tala di jari tangan lebih dari 10 detik setelah pasien tidak dapat merasakan getaran di ibu jari kaki. Beberapa penderita normal menunjukkan perbedaan antara sensasi jari kaki dan tangan pemeriksa kurang dari 3 detik.⁷

4. Pemeriksaan vaskular

Evaluasi vaskuler meliputi hilang atau menurunnya nadi perifer. Penemuan lain yang berhubungan dengan aterosklerosis meliputi bisping (*bruit*) arteri iliaka dan femoralis, atrofi kulit, hilangnya rambut kaki, sianosis jari kaki, ulserasi dan nekrosis iskemik, serta pengisian arteri tepi (*capillary refill test*) lebih dari 2 detik. Pemeriksaan vaskular non-invasif meliputi pengukuran oksigen transkutan, *anklebrachial index* (ABI), dan tekanan sistolik jari kaki.⁷

Tabel 2. Pemeriksaan fisik kaki pada penderita diabetes⁴

Inspeksi
Dermatologis
Status kulit: warna, ketebalan, kulit kering, kulit pecah-pecah
Kulit berkeringat
Adanya infeksi: periksa sela jari apakah ada infeksi bakteri atau jamur
Ulserasi
Kalus
Muskuloskeletal
Deformitas: claw toes, Charcot joint, <i>head</i> metatarsal yang prominen
Otot yang mengecil
Pemeriksaan neurologis
10-g monofilament
Vibrasi dengan menggunakan garputala 128-Hz
Sensasi tusuk
Reflek ankle
Pemeriksaan vaskular
Denyut nadi
ABI

Penatalaksanaan Kaki Diabetes

Penatalaksanaan ulkus/infeksi kaki diabetes harus dilakukan secara komprehensif melalui upaya; mengendalikan faktor metabolik dan komorbid, menghilangkan/mengurangi tekanan beban (*offloading*), *wound control* (debridemen), *microbiological control* (penanganan infeksi), revaskularisasi dan tindakan bedah elektif, profilaktik, kuratif atau emergensi.⁸

1. Pengendalian faktor metabolik dan komorbid

Penyakit DM melibatkan sistem multi organ yang akan mempengaruhi penyembuhan luka. Hipertensi, hiperglikemia,

hiperkolesterolemia, gangguan kardiovaskular (stroke, penyakit jantung koroner), gangguan fungsi ginjal, dan sebagainya harus dikendalikan.

2. *Wound control*

Jaringan nekrotik dapat menghalangi proses penyembuhan luka dengan menyediakan tempat untuk bakteri, sehingga dibutuhkan tindakan *debridement*. *Debridement* yang baik dan adekuat akan sangat membantu mengurangi jaringan nekrotik, dengan demikian akan sangat mengurangi produksi pus/cairan dari ulkus/gangren. *Debridement* dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti mekanikal, surgikal, enzimatik, autolisis, dan biokemis.

Saat ini terdapat banyak macam *dressing* (pembalut) yang dapat dimanfaatkan sesuai keadaan luka dan letak luka. *Dressing* mengandung komponen zat penyerap, seperti *carbonated dressing*, *alginate dressing* akan bermanfaat pada luka yang masih produktif. *Hydrophilic fiber dressing* atau *silver impregnated dressing* bermanfaat untuk luka produktif dan terinfeksi.

3. Mengurangi tekanan beban (off loading)

Upaya *off loading* berdasarkan penelitian terbukti dapat mempercepat kesembuhan ulkus. Metode *off loading* yang sering digunakan adalah: mengurangi kecepatan saat berjalan kaki, istirahat (*bed rest*), kursi roda, alas kaki, *removable cast walker*, *total contact cast walker*, sepatu *boot ambulatory*. *Total contact cast* merupakan metode *off loading* yang paling efektif dibandingkan metode yang lain.

4. *Microbiological control* (penanganan infeksi)

Data pola kuman perlu diperbaiki secara berkala, umumnya didapatkan infeksi bakteri multipel, anaerob, dan aerob. Antibiotik harus selalu sesuai dengan hasil biakan kuman dan resistensinya. Lini pertama antibiotik spectrum luas, mencakup kuman gram negatif dan positif (misalnya sefalosporin), dikombinasi dengan obat terhadap kuman anaerob (misalnya *metronidazole*).

Simpulan

Pengendalian DM yang buruk dapat menyebabkan berbagai komplikasi metabolik, neurologis ataupun vaskular jangka panjang sehingga penderita DM mudah mengalami infeksi kaki sehingga meningkatkan kasus amputasi. Pemeriksaan kaki pada penderita DM merupakan hal yang penting dan harus dilakukan dengan seksama. Pemeriksaan meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Penatalaksanaan ulkus/infeksi kaki diabetes harus dilakukan secara komprehensif melalui upaya; mengendalikan faktor metabolik dan komorbid, menghilangkan/mengurangi tekanan beban (*offloading*), *wound control* (debridemen), *microbiological control* (penanganan infeksi), revaskularisasi dan tindakan bedah elektif, profilaktik, kuratif atau emergensi.

Daftar Pustaka

1. Cavan D, Fernandes JR, Makarov L, Ogurtsova K, Webber S (ed). IDF diabetes atlas. Seventh ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719-24.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi dan Analisis Diabetes. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, 2014.
4. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. A report of the Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31(8):1679-85
5. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63:3S-21S.
6. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther* 2012;3(4):1-15.
7. Waspadji S. Kaki diabetes. In: Sudoyo, Setiyohadi, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2011 .p.1961-2.
8. Bergin SM, Gurr JM, Allard BP, Holland EL, Horsley MW, Kamp MC, et al. Australian Diabetes Foot Network: management of diabetes-related foot ulceration — a clinical update. *MJA* 2012;197:226–229.

ABSTRAK LOMBA POSTER

STRATIFIKASI RISIKO KAKI DIABETES PADA LAYANAN KESEHATAN DENGAN SUMBER DAYA TERBATAS

¹Ivan Banjuradja, ²Asep Purnama

¹Dokter PTT RSUD dr. T.C. Hillers, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur

²SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD dr. T.C. Hillers, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur

ABSTRAK

Latar Belakang

Pemeriksaan menyeluruh dan stratifikasi risiko diperlukan untuk mengetahui penanganan dan pencegahan yang diperlukan terhadap kaki diabetes (kaki DM). Sayangnya, penanganan ini cenderung sulit dan terlupakan untuk dilakukan terutama di layanan kesehatan primer atau dengan sumber daya terbatas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui distribusi kategori risiko kaki diabetes pada pasien diabetes mellitus (DM) yang berobat di RSUD dr. T.C. Hillers, Kabupaten Sikka, Nusa Tenggara Timur.

Metode

Dilakukan stratifikasi risiko sesuai rekomendasi *American Diabetes Association* (ADA) melalui pemeriksaan sederhana seperti *Ankle Brachial Index* (ABI) dengan metode palpasi dan *Ipswich Touch Test* (IpTT) terhadap 60 pasien DM yang berobat di rumah sakit.

Hasil

Lima puluh tiga persen sampel memiliki risiko pada kaki, dimana 18.3% termasuk kategori 3, 13.3% kategori 1, 21.67% kategori 2. Pada 46.67% sampel tidak berisiko (kategori 0). 93.3% belum pernah mendapat edukasi tentang kesehatan kaki sebelumnya.

Kesimpulan

Stratifikasi risiko kaki DM dengan metode pemeriksaan sederhana memiliki kelemahan, namun tetap dianjurkan untuk dilakukan terutama pada layanan kesehatan dengan sumber daya terbatas untuk mengetahui risiko kaki DM serta meningkatkan *awarenes* pasien dan tenaga kesehatan.

Kata Kunci : Stratifikasi risiko, Kaki diabetes, Pemeriksaan sederhana, Sumber daya terbatas

EFEKTIVITAS INSULIN DAN ANTIHIPERTENSI DALAM MEMPERBAIKI GLUKOSA DARAH, HbA1c DAN DERAJAT PROTEIN URIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Sarasmita, M.A.,¹ Jaya, A.H.,¹ Karsana, A.A.R.²

¹Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Udayana

²Instalasi Farmasi RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Salah satu komplikasi yang diderita pasien DM tipe 2 adalah nefropati diabetik yang ditandai dengan adanya protein pada urin pasien. Protein urin merupakan suatu prediktor yang sangat kuat dalam risiko kerusakan ginjal. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efektivitas obat antidiabetes dan antihipertensi dalam memperbaiki glukosa darah, HbA1C dan derajat protein urin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di RSUP Sanglah Denpasar.

Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif dengan menelusuri data rekam medis dari tahun 2014 sampai 2015. Dilakukan pencatatan data rekam medis mengenai obat antidiabetes dan antihipertensi yang diperoleh pasien. Metode prevalensi deskriptif dilakukan dengan mencatat beberapa parameter laboratorium pada rekam medis antara lain kadar glukosa darah, HbA1c serta protein urin. Selanjutnya dibandingkan antara data sebelum dan sesudah pemberian terapi pada pasien.

Diperoleh subjek penelitian sebanyak 32 orang pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat antidiabetes yang paling banyak digunakan adalah insulin sebanyak 21 pasien dan antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah captopril sebanyak 16 pasien dan valsartan 6 pasien. Parameter yang dicatat pada rekam medis menunjukkan terdapat 4 pasien yang mencapai target glukosa darah puasa yaitu < 126 mg/dL dan 11 pasien yang mencapai target glukosa darah 2 jam post prandial yaitu < 200 mg/dL. Sebanyak 3 orang pasien mengalami penurunan HbA1c serta 2 orang pasien yang diperiksa kadar protein urinnya mengalami penurunan dan mencapai target terapi. Insulin dapat memperbaiki kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah 2 jam postprandial dan kadar HbA1C, serta obat antihipertensi dapat memperbaiki derajat protein urin pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan nefropati.

Kata Kunci : Diabetes melitus, Hipertensi, Protein urin, Glukosa darah, HbA1c

CORRELATION BETWEEN THE PERCENTAGE OF BODY FAT BY BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS WITH OTHER ANTHROPOMETRIC COMPONENTS AND LIPID PROFILE ON TYPE II DIBETES MELLITUS PATIENT IN DIABETIC CENTER SANGLAH HOSPITAL

Wisnu Mataram¹, Made Ratna Saraswati²

²Endocrinology and Metabolic Diabetes Division, ¹Departement of Internal Medicine Universitas Udayana /RSUP Sanglah

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus is often associated with obesity. Bioelectrical impedance analysis is a non-invasive method for assessing percentage of body fat. Anthropometric measurements such as body mass index (BMI) and waist circumference is a simple method for assessing the condition of overweight or obesity. Currently there is no clear data on the correlation between the percentage of body fat by bioelectrical impedance analysis method with other anthropometric components such as body mass index and waist circumference as well as its correlation with lipid profile, particularly in patients with T2DM.

Method: A cross-sectional analytic study on 56 patients with T2DM treatment to Diabetic Centre of Sanglah Hospital. The sample selection is done by random consecutive sampling. Percentage body fat was assessed by bioelectrical impedance analysis. Koefision Pearson correlation was calculated to see the correlation between the percentage of body fat with BMI, waist circumference and lipid profiles. Descriptive statistics were used to analyze demographic data and clinical data of patients. Multivariate regression analysis was used to examine the relationship of each study variable.

Result: A total of 56 patients with T2DM who are aged between 40-75 years were included in the study. Body fat percentage was significantly positively correlated with body mass index (BMI) ($r = 0.514$, $p = 0.000$). Body fat percentage was significantly correlated with waist circumference ($r = 0.520$, $p = 0.000$). BMI also significantly correlated with waist circumference ($r = 0.711$,

$p = 0.000$). The percentage of body fat did not correlate with lipid profile (total cholesterol ($r = 0.033$, $p = 0.809$), LDL ($r = 0.103$, $p = 0.451$), HDL ($r = -0.74$, $p = 0.588$), and triglycerides ($r = 0.010$, $p = 0.940$)).

Conclusion: Percentage of body fat has a moderate and significant correlation with body mass index and waist circumference. Body mass index also significantly correlated with waist circumference. However, the percentage of body fat has no association with lipid profile and lipid profile was also not associated with body mass index, and waist circumference.

Keywords: Percent of body fat , body mass index, waist circumference, lipid profile, type 2 diabetes mellitus

EFEKTIVITAS SIMVASTATIN DAN ORAL ANTIDIABETES TERHADAP PERBAIKAN PROFIL LIPID DAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELLITUS DENGAN PENYAKIT JANTUNG KORONER

Sarasmita, M.A¹, Megantara, A.P¹, Karsana, A.A.R.²

¹Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Udayana

²Instalasi Farmasi RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRAK

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu komplikasi makrovaskular yang disebabkan oleh Diabetes Mellitus (DM). Pada tahun 2000 jumlah penderita DM di Indonesia yakni sejumlah 8,4 juta dan pada tahun 2030 diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 21,3 juta. *High Density Lipoprotein* (HDL) berperan dalam patogenesis penyakit kardiovaskular yaitu peningkatan lipoprotein yang mengandung apo-B yang bersifat aterogenik dapat digambarkan dengan rendahnya kadar HDL. Penyakit DM dan komplikasinya membutuhkan terapi DM dan antidiabetes secara tepat dan bijak. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas simvastatin dan oral antidiabetes terhadap perbaikan profil lipid meliputi HDL dan LDL, serta kadar glukosa darah pada pasien DM dengan PJK. Penelitian menggunakan rancangan kohort retrospektif dengan membandingkan profil lipid HDL dan kadar glukosa darah 2 jam postprandial dan glukosa darah puasa sebelum dan sesudah terapi obat dan dilaksanakan di RSUP Sanglah Denpasar selama Januari 2015 – Desember 2016. Analisis data yang diperoleh dilakukan secara deskriptif.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat 23 pasien, terdiri atas 11 pasien laki-laki dan 3 orang pasien perempuan. Sebanyak 23 pasien menggunakan obat antidiabetes, 14 orang diantaranya menggunakan oral antidiabetes. Dari 14 orang, sebanyak 85% menggunakan metformin, sisanya berupa glibepirid, glikuidone dan glibenklamid. Dari 14 orang pasien, sebanyak 7 orang menggunakan kombinasi oral antidiabetes dan insulin. Sebanyak 23 pasien mendapatkan obat simvastatin. Dari hasil penelitian glukosa darah pasien rata-rata 144,8 mg/dl, sedangkan glukosa darah 2 jam postprandial awal rata-rata 200,5 mg/dl. Kadar LDL awal rata-rata sebesar 82 mg/dl sedangkan kadar HDL rata-rata awal 49,8 mg/dl. Setelah diberikan terapi oral antidiabetes, glukosa darah puasa rata-rata pasien sebesar 127,9 mg/dl, sedangkan glukosa darah 2 jam postprandial pasca terapi rata-rata sebesar 181,7 mg/dl. Kadar LDL pasca terapi sebesar 105,5 mg/dl, sedangkan HDL rata-rata pasien pasca terapi

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

sebesar 41,3 mg/dl. Obat oral antidiabetes masih cukup efektif dalam memperbaiki kadar glukosa darah, namun obat simvastatin masih belum cukup efektif dalam memperbaiki profil lipid bagi pasien DM tipe 2 dengan komplikasi penyakit jantung koroner.

Kata Kunci : Diabetes melitus, penyakit jantung koroner, dislipidemia, oral antidiabetes

TINGKAT PENGETAHUAN DIET PADA PENDERITA DIABETES MELITUS DENGAN KOMPLIKASI *CHRONIC KIDNEY DISEASE* RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2016

Eti Kurniaty¹, Made Ratna Saraswati²

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana¹
Bagian Endokrin Penyakit Dalam RSUP Sanglah Denpasar²

ABSTRAK

Peningkatan kualitas kesehatan masyarakat sangat ditunjang oleh pengetahuan masyarakat mengenai berbagai macam penyakit yang mungkin saja muncul. Diabetes melitus (DM) hingga saat ini masih merupakan salah satu penyakit dengan prevalensi terbanyak dan pengetahuan masyarakat tentang penyakit tersebut sangatlah penting untuk membantu mengurangi kejadiannya. Prevalensi DM di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 12 juta, meningkat dua kali lipat dari tahun 2007. Sedangkan prevalensi kejadian komplikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD) pada DM di RSUP Sanglah adalah kedua terbanyak dibandingkan dengan komplikasi DM lainnya. Penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan untuk mengetahui tingkat pengetahuan masyarakat mengenai DM yang dikhususkan pada pengetahuan mengenai diet pada pasien dengan komplikasi CKD. Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional* dan pengumpulan data dengan melakukan wawancara langsung pada pasien DM dengan komplikasi CKD yang berkunjung ke poli *diabetes center* dan ruang hemodialisis RSUP Sanglah Denpasar. Hasil penelitian yang didapatkan dari 63 responden yang diwawancarai, 35 orang (55,56%) memiliki pengetahuan tinggi sedangkan 28 orang (44,44%) memiliki tingkat pengetahuan yang rendah. Responden dengan karakteristik usia muda <55tahun ($p= 0,107$), tingkat pendidikan tinggi ($p= 0,91$), dan memiliki riwayat keluarga DM ($p= 0,012$) cenderung memiliki pengetahuan yang tinggi. Dapat disimpulkan bahwa sebagian besar pasien DM dengan komplikasi CKD yang berkunjung ke RSUP Sanglah telah memiliki pengetahuan diet yang tinggi.

Kata kunci: Pengetahuan, Diet, DM, CKD.

**GAMBARAN TINGKAT PENGETAHUAN FAKTOR RISIKO DIABETES MELITUS
PADA POLISI DI POLDA BALI TAHUN 2016**

Made Ayu Devi Pita Loka¹, Made Ratna Saraswati²

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana¹
Bagian Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglah²

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) sudah semakin banyak ditemui di era masa kini. Oleh karena itu, penting bagi masyarakat untuk memiliki pengetahuan mengenai DM, terutama faktor-faktor risikonya sehingga dapat dicegah lebih dini. Prevalensi DM diprediksi akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 21,3 juta dari yang dulunya 8,4 juta pada tahun 2000 di Indonesia. Proporsi penyebab kematian akibat DM di Indonesia pada kelompok usia 45-54 tahun daerah perkotaan mendapat peringkat ke-2 yaitu sebesar 14,7%, dan yang terjadi pada daerah luar perkotaan menduduki peringkat ke-6 dengan persentase sebesar 5,8%. Kejadian DM ditemukan pada populasi polisi sebesar 37%, sehingga penelitian ini ditunjukkan untuk mengetahui tingkat pengetahuan masyarakat mengenai DM, yang dikhususkan pada pengetahuan mengenai faktor risiko DM pada polisi. **Metode:** Desain yang digunakan dalam penelitian adalah *cross sectional* deskriptif. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Trijata selama sebulan, mulai dari Oktober 2016 hingga November 2016. Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner. **Hasil:** Jumlah responden dalam penelitian ini sebanyak 56 orang. Mayoritas responden berusia 20-44 tahun (n=46 atau 80.7%). Hasil penelitian yang didapatkan adalah responden dengan tingkat pengetahuan rendah sebanyak 24 orang (42.86%), sedangkan responden dengan tingkat pengetahuan tinggi sebanyak 32 responden (57.14%). Dapat disimpulkan bahwa sebagian besar polisi telah memiliki pengetahuan faktor risiko DM yang tinggi.

Kata kunci: Pengetahuan, faktor risiko, DM, polisi

HUBUNGAN KONTROL GLIKEMIK DENGAN PENYAKIT ARTERI PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II

Kevin Ezekia¹, I Made Pande Dwipayana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Penyakit Arteri Perifer (PAP) merupakan salah satu komplikasi makrovaskuler dari DM Tipe II. Dalam studi *Framingham Heart*, 20% dari penderita PAP simptomatik menderita penyakit DM Tipe II, serta menurut studi dari *Prevention Of Progression Of Arterial Disease And Diabetes (POPADAD)*, sebanyak 20,1% pasien berusia ≥ 40 tahun dengan DM Tipe II terkena gejala terkait PAP. Kejadian PAP dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, yaitu kontrol glikemik, usia, jenis kelamin, merokok, obesitas, dan hipertensi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kontrol glikemik dengan kejadian PAP pada penderita DM Tipe II di Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian analitik *cross sectional* dimana pengukuran variabel akan dilakukan pada waktu yang bersamaan. Metode yang digunakan untuk memperoleh data pada penelitian ini adalah dengan pengukuran ABI pasien DM Tipe II secara langsung dan menggunakan hasil pencatatan rekam medis pada Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah Denpasar, dimana diagnosis PAP ditegakkan apabila nilai ABI < 0.90 . Dari 96 pasien DM Tipe II, didapatkan 44 (45.8%) pasien DM Tipe II yang menderita PAP. Berdasarkan hasil analisis bivariat *chi square*, beberapa variabel yang memiliki hubungan signifikan adalah HbA1c (p-value 0.001), gula darah puasa (p-value 0.006), gula darah 2 jam post prandial (p-value 0.004), dan hipertensi (p-value 0.047). Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kontrol glikemik, yang dinilai berdasarkan HbA1c, gula darah puasa, gula darah 2 jam post prandial, serta hipertensi dengan PAP pada pasien DM Tipe II. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan praktisi kesehatan akan komplikasi PAP pada pasien DM Tipe II.

Kata Kunci: diabetes melitus, peripheral arterial disease, PAP, kontrol glikemik.

HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP TERAPI OBAT ANTI DIABETES ORAL DAN KOMBINASI OBAT ANTI DIABETES ORAL-INSULIN PADA PENDERITA DM TIPE 2 DI POLIKLINIK DIABETES RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2016

Ni Made Alit Arini¹, I Made Pande Dwipayana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Latar belakang : Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis dengan angka kejadian tinggi dan terus meningkat. Peningkatan ini mempengaruhi pengelolaan pasien DM. Pengelolaan tidak tepat dapat meningkatkan risiko komplikasi kronis. Salah satu terapi yang digunakan adalah OAD Oral atau dikombinasikan dengan insulin. Berdasarkan penelitian, terapi kombinasi memberikan penurunan HbA1c lebih baik dibandingkan monoterapi OAD oral. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar HbA1c dengan terapi OAD oral dan kombinasi OAD oral-insulin pada pasien DM Tipe 2 di Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah sehingga hasil penelitian dapat digunakan sebagai studi konfirmatif.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian analitik *cross-sectional* dengan sampel penelitian adalah semua pasien DM Tipe 2 di poliklinik diabetes RSUP Sanglah yang mendapat terapi OAD oral atau kombinasi dengan insulin dan memenuhi kriteria inklusi. Sampel dipilih dengan teknik *simple random sampling* dengan jumlah minimal adalah 76 sampel.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan jumlah pasien terbanyak berdasarkan kelompok usia adalah kelompok usia ≥ 50 tahun (53,95%), jenis kelamin laki-laki (51,3%), aktivitas ringan (50%), tanpa riwayat merokok sebesar 85,5% dan 57,9% memiliki riwayat hipertensi. Sebanyak 56,6% responden menderita DM Tipe 2 selama < 10 tahun, dengan tingkat kepatuhan terapi tinggi (80,3%), dan dominan ras Bali, serta kadar HbA1c $< 7\%$ sebanyak 64,47%. Hasil analisis bivariat menunjukkan terapi kombinasi OAD-insulin memiliki efek lebih baik terhadap penurunan HbA1c daripada monoterapi OAD oral saja.

Simpulan : Terdapat hubungan antara kadar HbA1c dan terapi OAD oral serta kombinasi OAD oral-insulin dengan terapi kombinasi OAD oral-insulin

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

memberikan efek lebih baik terhadap penurunan HbA1c pada pasien DM Tipe 2 di Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah.

Kata Kunci : diabetes melitus tipe 2, HbA1c, OAD.

**HUBUNGAN KADAR HbA1c TERHADAP DERAJAT KAKI DIABETIK PADA PASIEN
KAKI DIABETIK
DI RSUP SANGLAH TAHUN 2015-2016**

Putu Ayu Suastidewi¹, I Made Pande Dwipayana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan sistem metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar gula darah karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Pasien diabetes memiliki resiko bermasalah pada kaki seperti ulkus pada kaki yang disebabkan neuropati perifer. Terdapat beberapa indikator, salah satunya pengendalian gula darah pada penderita DM yang ditandai dengan HbA1c mempengaruhi resiko kaki diabetik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c terhadap derajat kaki diabetik pada pasien kaki diabetik di Ruang Rawat Inap RSUP Sanglah periode tahun 2015-2016. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c terhadap derajat kaki diabetik pada pasien kaki diabetik yang dirawat di ruang perawatan penyakit dalam RSUP Sanglah, Denpasar. Sampel didapatkan dengan *consecutive sampling* dari pasien kaki diabetes rawat inap di RSUP Sanglah yang memiliki kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi. Analisis data univariat berupa prevalensi, mean, dan median, sedangkan analisis bivariat berupa uji Chi Kuadrat. Dari 62 sampel dengan uji Chi Kuadrat, didapatkan bahwa antara kadar HbA1c dan derajat kaki diabetik tidak memiliki hubungan yang signifikan, dengan nilai p yang diperoleh sebesar 0,290 ($P > 0,05$). Hubungan yang tidak signifikan dapat dipengaruhi oleh variabel perancu pada pasien, meskipun dari variabel perancu yang ada tidak menemukan hubungan yang signifikan, ini dikarenakan kurangnya sampel untuk mengontrol variabel perancu. Variabel perancu berupa index massa tubuh, kolesterol, trigliserida, HDL, gula darah puasa, gula darah 2 jam pp. Dapat disimpulkan bahwa kadar HbA1c tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan derajat kaki diabetik pada pasien kaki

diabetik di RSUP Sanglah tahun 2015-2016. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan data dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai kaki diabetik.

Kata Kunci: Derajat Kaki Diabetik, HbA1c, Diabetes Mellitus

ABSTRAK

PREVALENSI DAN HUBUNGAN ANTARA KONTROL GLIKEMIK DENGAN DIABETIK NEUROPATI PERIFER PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II DI RSUP SANGLAH

Aditya Rachman, I Made Pande Dwipayana

Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas
Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

Dalam era globalisasi, tuntutan untuk mengubah gaya hidup menyebabkan insiden diabetes meningkat. Salah satu komplikasi dari diabetes adalah diabetik neuropati. Diabetik neuropati adalah kelompok gangguan saraf yang disebabkan oleh kadar gula darah yang tinggi dan menetap. Konsekuensi dari kerusakan saraf pada diabetik neuropati perifer, pasien akhirnya tidak mampu untuk merasakan sensasi penting seperti panas, dingin dan nyeri pada ekstremitas. Karena itu perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut agar komplikasi diabetik neuropati tidak terjadi, salah satunya adalah melihat hubungan dengan kontrol glikemik. Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan antara status glikemik Hba1c, gula darah puasa, dan gula darah 2 jam post-prandial dengan diabetik neuropati perifer. Diabetes Mellitus dikatakan terkontrol bila Hba1c <7%, gula darah puasa <130 mg/dl, dan gula darah 2 jam post prandial <180 mg/dl, Penelitian ini menggunakan rancangan studi analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah teknik *random sampling*. Peneliti melakukan pemeriksaan monofilament untuk mengetahui status neuropati dan dikatakan positif bila menunjukkan skor ≤ 3 dari 8. Data yang ada dianalisis secara univariat dan bivariat. Dari total sampel sebanyak 96 pasien, 40 orang (41,7%) mengalami neuropati dan 56 orang (58,3%) memiliki fungsi saraf normal. Dengan mean dari usia 56,8 tahun, indeks massa tubuh $26,375 \text{ kg/m}^2$; hba1c

7,657%; gula darah puasa 161,01 mg/dl; dan gula darah 2 jam post prandial 222,99 mg/dl. Pada analisis bivariat, Hba1c ($p = ,000$), gula darah puasa ($p = ,003$), gula darah 2 jam post prandial ($p = ,001$) berhubungan dengan diabetik neuropati perifer. Dapat disimpulkan bahwa kontrol glikemik memiliki hubungan dengan diabetik neuropati perifer.

Kata kunci: diabetes melitus, diabetik neuropati, hba1c, gula darah puasa, gula darah 2 jam post prandial, kontrol glikemik.

Abstrak Laporan Kasus

**SEORANG PENDERITA HIPOPITUITARISME AKIBAT
KRANIOFARINGIOMA**

IBA Nugraha*, MAD Winarka*, AAG Budhiarta**,

*Dokter Residen PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglah

**Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Hipopituitarisme merupakan suatu kelainan di bidang endokrinologi yang ditandai dengan kurangnya sekresi baik secara total atau sebagian dari hormone pituitari anterior atau posterior atau keduanya. Kraniofaringioma merupakan tumor intrakranial tersering pada anak-anak dan merupakan tumor tersering pada region hipotalamus dan hipopituitari. Berikut ini akan dilaporkan satu kasus hipopituitarisme yang terjadi pada seorang penderita kraniofaringioma yang juga telah dilakukan tindakan pembedahan.

Seorang perempuan usia 15 tahun kontrol ke poli endokrin RSUP Sanglah dengan keluhan pertumbuhan terhambat yang dialami sejak \pm 3 tahun lalu. Keluhan ini ditandai dengan tidak bertambahnya tinggi pasien dan juga belum mengalami menstruasi hingga saat ini. Keluhan ini juga disertai adanya gangguan penglihatan berupa kabur dan posisi bola mata kiri yang agak tertarik kearah kiri sehingga membuat pasien tidak nyaman. Pasien sebelumnya kontrol di rumah sakit daerah dengan pengobatan thyrox 100 mcg/hari selama 6 bulan dan telah dilakukan beberapa pemeriksaan hingga didiagnosa adenoma hipofisis. Kemudian pasien kontrol ke RSUP sanglah dan dilakukan beberapa pemeriksaan, di antaranya MRI kepala dengan hasil massa hiperintens yang terbatas tegas dengan parenkim di sekitarnya di intersella sampai supra sella dengan ukuran 31 mm x 35 mm aksial, dan korona 30 mm x 49 mm.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis yaitu adanya gangguan pertumbuhan baik dari tinggi badan, pertumbuhan tulang, rambut pada pubis, ketiak, atau ekstremitas, pasien tampak lemas, nafsu makan berkurang sedikit, dan saat kontrol pasien belum haid. Dari pemeriksaan MRI kepala + kontras menunjukkan adanya massa di

intersella sampai supra sella. Diagnosa hipopituitari didapatkan dari beberapa pemeriksaan hormonal yang terjadi. Penatalaksanaan yang telah dilakukan yaitu terapi pengganti hormonal GH, glukokortikoid, tiroksin, dan estradiol. Monitoring dilakukan tiap 3 bulan awal yang kemudian nantinya dapat diulang tiap 6 bulan.

Kata Kunci : hipopituitarisme, kraniofaringioma, kasus jarang, *Growth Hormone*

SINERGITAS PROGRAM PENGELOLAAN DIABETES DENGAN JAMINAN KESEHATAN NASIONAL DALAM PENINGKATAN KUALITAS HIDUP DIABETESI

CLUB DIAMÉD RS BALIMÉD
Dr Ida Bagus Gede Suryantara

Pendahuluan

Saat ini diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit degeneratif yang diperkirakan akan terus meningkat prevalensinya. Pada tahun 2003 prevalensi diabetes di dunia diperkirakan 194 juta. Jumlah ini diperkirakan akan mencapai 333 juta ditahun 2025 sebagai konsekuensi dan harapan hidup yang lebih lama, gaya hidup santai dan perubahan pola makan penduduk. Keadaan ini akan merupakan beban dan biaya yang tinggi yang dapat mengakibatkan komplikasi yang berat, bahkan kematian (Soegondo dkk, 2011). Melihat besarnya potensi masalah pembiayaan, maka pada 2014 Indonesia mulai meluncurkan program JKN yang tujuan utamanya meringankan beban pasien dengan prinsip gotong royong.

Pada tahun 2015 dibentuklah Club DiaMed RS BALiMed yang bertujuan sebagai wadah bagi diabetesi maupun keluarga untuk lebih mengenal tentang diabetes maupun pengelolaan diabetes itu sendiri. Di dalam club Diame ini, banyak kegiatan yang dilakukan diantara edukasi, olahraga, pemeriksaan gula darah serta diskusi. Sampai bulan Februari 2017, Club Diamed sudah memiliki 55 anggota dan Kegiatan club diamed dilaksanakan 2 kali dalam sebulan yaitu minggu 2 dan 4.

Program pengelolaan diabetes sebagai sinergitas dengan JKN

Dengan adanya program JKN dari pemerintah tentunya Club Diamed ingin kegiatan yang dilakukan bersinergi yaitu dengan melakukan pendataan peserta yang sudah memiliki JKN dan yang belum punya, club akan membantu pengurusan kartu bagi peserta yang belum memiliki, disamping itu peserta akan dibagi menjadi 2 kelompok dimana 1 kelompok akan melakukan pemeriksaan pada hari sabtu minggu pertama dan kelompok 2 hari sabtu minggu kedua sehingga pada saat kegiatan club diamed seluruh peserta telah

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

membawa hasil pemeriksaan termasuk hasil konsultasi dengan dokter spesialis. Selain itu, club diamed juga melakukan kunjungan berkala kepada peserta secara bergantian diluar jadwal kegiatan club bekerjasama dengan sponsor untuk mengevaluasi perkembangan penyakit pasien.

Sampai Bulan Februari 2017, Club Diamed memiliki 55 anggota dimana yang aktif mengikuti kegiatan sebanyak 38 orang (69%). Dari 38 anggota yang aktif ini sebanyak 35 orang sudah memiliki kartu JKN/KIS/ASKES sedangkan 3 orang belum memiliki karena tidak tahu cara mendaftar. Sejak tahun 2016, Club Diamed sudah memiliki data serta trend perkembangan keberhasilan pengelolaan diabetes dan resiko komplikasi yang terjadi pada setiap anggota. Dengan adanya data ini, maka akan lebih mudah memberikan edukasi secara spesifik ke masing- masing anggota Club Diamed. Dari 38 orang anggota yang secara aktif mengikuti kegiatan dan pemeriksaan didapatkan perbaikan kadar gula darah sebanyak 28 orang (73,7%), tetap 5 orang (13,15%), dan yang kadar gulanya semakin meningkat 5 orang (13.15%). Dengan adanya program JKN serta sinergitas dari Club Diamed maka diharapkan kualitas hidup anggota club (Diabetesi) dapat ditingkatkan.

Edukasi Medis dan Konsultasi Gizi Diabetes di Klinik Sahabat

**Klinik Gizi Sahabat
dr. Putu Arya Nugraha, Sp.PD**

Sesuai dengan rekomendasi dari Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia yang dikeluarkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni), maka klinik rawat jalan Sahabat menyediakan layanan edukasi medis dan konsultasi gizi secara gratis. Pelayanan ini merupakan peran serta klinik rawat jalan Sahabat dalam pengelolaan dan pencegahan penyakit diabetes dalam masyarakat yang telah dilakukan sejak bulan Mei 2015.

Pelayanan Edukasi Medis bertujuan untuk memberikan pendidikan tentang penyakit diabetes dengan sasaran dokter, paramedis dan pasien beserta keluarganya. Setiap kali kegiatan diikuti kurang lebih oleh 15-20 orang peserta dengan metode ceramah dan diskusi. Sebagai narasumber/fasilitator adalah dokter ahli penyakit dalam dan nara sumber lain terkait. Selama periode Mei 2015-Maret 2017 ini sudah dilakukan 7 kali pelayanan edukasi medis dengan topik “Edukasi Diabetes dan Penggunaan Insulin”, “Edukasi Diabetes dan Nutrisi/Gizi” (2x kegiatan), “Penatalaksanaan Disfungsi Ereksi pada Diabetes”, “Safari Kesehatan & Edukasi Diabetes Awam” (2x kegiatan) dan “Edukasi Perawatan Luka Diabetes”. Untuk program pelayanan edukasi medis yang telah dilakukan ini klinik rawat jalan Sahabat mendapat dukungan dari perusahaan farmasi Novo Nordisk, Kalbe Farma dan Eli Lilly.

Konsultasi gizi di klinik rawat jalan Sahabat dilakukan sejak bulan Mei 2015, dengan jadwal 3 kali dalam seminggu, hari Senin, Rabu dan Jumat. Dua orang sarjana gizi memberikan pelayanan konsultasi gizi dengan metode wawancara, pengukuran indeks masa tubuh (IMT), diskusi, simulasi menggunakan model makanan. Permasalahan terbanyak yang diidentifikasi dalam konsultasi gizi ini antara lain pola makan salah, baik dalam hal jadwal, jenis maupun jumlah makanan serta persepsi yang salah mengenai “susu diabetes”. Ada sebanyak 302 kali konsultasi gizi yang berkaitan dengan diabetes dan sebagian besar merupakan rujukan dari poliklinik Interna dan masih sebagian kecil yang datang dengan inisiatif pasien sendiri ke poliklinik gizi.

ROYAL DIABETES CLINIC
Oleh: Dr Desak Putu Rendang Indriyani
RUMAH SAKIT BALI ROYAL

Royal Diabetes Clinic

Kesadaran akan suatu tanggung jawab guna mendayagunakan serta meningkatkan kesejahteraan para diabetisi maka dibentuk lah suatu wadah yang dinamakan Royal Diabetes Clinic. Wadah tersebut dibentuk mulai beroperasi di RS Bali Royal pada tanggal 5 Juli 2014.

Royal Diabetes Clinic (RDC) sudah berjalan sejak RS Bali Royal berdiri, diawali dengan peringatan World Diabetes Day 14 Nov 2010, dan secara aktif melaksanakan kegiatan rutin setiap hari Sabtu sejak tahun 2013. Royal Diabetes Clinic juga dipergunakan sebagai salah satu cabang PERSADIA (Persatuan Diabetes Indonesia) provinsi Bali unit RS Bali Royal dan secara resmi RDC menjadi anggota PERSADIA Cabang Bali, Ranting RS Bali Royal pada peringatan World Diabetes Day tanggal 14 November tahun 2014 yang dilaksanakan di RS Bali Royal bersama Perkumpulan Diabetes Indonesia (PERSADIA) Cabang Bali.

Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA) merupakan sebuah organisasi untuk orang-orang yang peduli terhadap penyakit Diabetes Melitus. Anggota Persadia terdiri dari dokter, tenaga professional (perawat, ahli gizi), penderita diabetes, keluarga penderita serta mereka yang berminat menjadi anggota PERSADIA.

Pada tahun 2017, kegiatan RCD direncanakan meliputi kegiatan rutin setiap minggu yaitu hari Sabtu jam 8 sd 10 pagi berupa kegiatan olah raga dan edukasi serta beberapa kegiatan seminar yang melibatkan lebih banyak peserta setiap 2 atau 3 bulan sekali.

Tujuan Umum:

Melakukan pencegahan primer, sekunder dan tersier pada pasien diabetes serta meningkatkan kualitas hidup pada penderita diabetes.

Tujuan Khusus:

1. Membuat pencatatan yang baik dan berkesinambungan (registri) pasien diabetes
2. Menyediakan pelayanan yang komprehensif untuk pasien diabetes, meliputi 4 pilar penanganan diabetes, yaitu:

- a. Edukasi
 - b. Terapi Nutrisi Medis
 - c. Aktivitas Fisik
 - d. Terapi farmakologis
3. Menyelenggarakan pertemuan berkala untuk memberikan edukasi kepada pasien sesuai dengan kebutuhan pasien
 4. Mewujudkan Persatuan Diabetes Indonesia (Persadia) ranting Rumah Sakit Bros yang aktif dan dinamis

Keanggotaan RDC

RDC terdiri dari sebuah tim yang berada dibawah bimbingan Dr. dr. Ratna Saraswati, SpPD-KEMD, FINASIM. Tim tersebut beranggotakan beberapa orang pegawai/staf RS Bali Royal yang terdiri dari:

1. Dokter Konsultan, Dr. dr. Ratna Saraswati, SpPD-KEMD, FINASIM.
2. Koordinator, bisa merupakan staf medis/non medis yang sudah mendapatkan pengarahan tentang RDC
3. Perawat
4. Dokter Umum
5. Staf Ahli Gizi

Kegiatan

Kegiatan rutin RDC dilakukan pada pagi hari setiap hari Sabtu dengan diawali dengan melakukan senam diabetes dan senam kaki bersama diabetisi serta edukasi kelompok yang menghadirkan topik yang berbeda-beda di tiap pertemuan, diantaranya:

1. RTD dengan Dokter Umum
Membahas topik tentang diabetes dan lingkupnya.
2. RTD dengan Nurse
Membahas topik tentang diabetes dan lingkupnya.
3. RTD dengan Ahli Gizi
Membahas tentang asupan nutrisi, menjaga pola makan pada diabetisi.
4. Temu Diabetisi (Peer edukasi)
Merupakan suatu program inovasi yang berfokus pada kegiatan edukasi kelompok yang mana bertujuan sebagai ajang berbagi pengalaman diantara sesama diabetisi sehingga dapat membuat interaksi lebih hidup dan membuka pemikiran peserta, dengan harapan para diabetisi akan lebih termotivasi apabila sesama diabetisi yang memberikan edukasi, serta mendidik dan menghasilkan

edukator-edukator baru yang mampu memberikan promosi kesehatan di masyarakat luas.

Kesimpulan

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit yang kronik dan tidak dapat disembuhkan. DMT2 dapat mengakibatkan komplikasi akut maupun komplikasi kronik. Untuk mencegah komplikasi lebih lanjut pasien DMT2 memerlukan penanganan berkelanjutan dan multidisiplin dalam bentuk suatu wadah khusus. Royal Diabetes Clinic hadir sebagai satu wadah untuk mengumpulkan para penyandang diabetes dan memberikan kesempatan untuk bersosialisasi dengan sesama penyandang diabetes (dan keluarganya). Royal Diabetes Clinic berdasar kepada pelayanan yang komprehensif untuk pasien diabetes, meliputi 4 pilar penanganan diabetes, yaitu: edukasi, terapi nutrisi medis, aktivitas fisik dan terapi farmakologis. Peer edukasi merupakan program inovasi yang diharapkan dapat melahirkan motivator dan edukator dari diabetisi utk masyarakat luas.

**CORRELATION BETWEEN HBA1C LEVEL AND LIPID PROFILE
IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT SANGLAH HOSPITAL DENPASAR**

**Tonny, Ketut Suastika, AAG Budhiarta, Wira Gotera, Made Ratna Saraswati,
Pande Dwipayana, Siswadi Semadi**

Endocrin and Metabolic Division, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine Udayana University/Sanglah General Hospital Denpasar

ABSTRACT

Background :

Atherosclerosis leading to ischemic heart disease remains the major cause of death and premature disability in the world and its prevalence is rising constantly in developing countries. Dyslipidaemia due to insulin resistance, the major cause of coronary atherosclerosis and ischemic heart disease is frequently associated with type 2 diabetes mellitus. Various studies done on different population with different ethnicity and different life-styles have shown varying prevalence and patterns of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus but have consistently shown good correlation between HbA1C and individual lipid parameter.

Aim :

To perform the correlation between HbA1C level and lipid profile in outpatients with type 2 Diabetes Mellitus in Sanglah Hospital.

Methods :

In this study lipid abnormalities associated with type 2 diabetes mellitus were studied and association between HbA1C level and extent of dyslipidaemia detected. In this crosssectional study of outpatients type 2 diabetes mellitus will be selected from January until March 2017. They will be investigated for HbA1C and lipid profile. The data obtained will be analyzed by appropriate statistical methods.

Results :

In this study, dyslipidaemia was found to be present in patients of type 2 diabetes mellitus. There was significant correlation between HbA1C & total cholesterol, HbA1C & LDL cholesterol, HbA1C & triglycerides, and HbA1C & Tc/HDL ratio ($r = 0.503$, $P=0,000$). Also, significant inverse correlation between HbA1C & HDL cholesterol was found ($r = - 0.282$, $P=0,000$).

Conclusions :

There was a significant correlation between HbA1C level and lipid profile in type 2 diabetes mellitus patients at Sanglah Hospital. Prevalence of dyslipidaemia was high in type 2 diabetes mellitus patients. Thus, HbA1C can be considered as a marker of dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus.

Keywords : HbA1C, Dyslipidaemia, Type 2 Diabetes Mellitus

Association of Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR) with Glycosylated Hemoglobin (HbA1c) Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

**Dwijo Anargha Sindhughosa¹, Ni Putu Tesi Maratni¹, I Gusti Ayu Mardewi²,
Made Ratna Saraswati³**

¹*Post graduate of Faculty of Medicine Udayana University, Denpasar, Bali, Indonesia*

²*Undergraduate student of Faculty of Medicine Udayana University, Denpasar, Bali, Indonesia*

³*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Udayana University/Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia*

ABSTRACT

Background: Chronic inflammation is, at present, the central pathophysiological mechanism involved in the genesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Inflammation is associated with higher glycosylated hemoglobin (HbA1c) level. However, to date, the data about association of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), as potential inflammatory marker, with HbA1C are scant in the literatures. The aim of present study is to evaluate the relationship between PLR and MLR with HbA1c. **Methods:** This was a cross-sectional study conducted at Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia. Forty seven subjects divided into regulated diabetes (HbA1c < 7%, n=8) group and impaired glucose regulation (HbA1c ≥ 7%, n=39) group. All data required obtained with anamnesis, physical examination, and medical reports analysis. All data analyzed with bivariate and multivariate analysis. Receiver-operating characteristics (ROC) analysis also performed to predict impaired glucose regulation. **Results:** The value of PLR and MLR did not differ significantly between the two groups (p=0.651 and p=0.137, respectively). Both value did not correlated with HbA1c (r= 0.099; p=0.509 and r=-0.026; p=0.861 for PLR and MLR, respectively). Multivariate analysis revealed that PLR and MLR did not independently associated with impaired glucose regulation (OR=1.001, p=0.827 for PLR and OR=0.806, p=0.896 for MLR). ROC analysis found both PLR and MLR were not accurate to predict impaired glucose regulation (PLR: AUC 0.45, 95% CI 0.251-0.646, p=0.651; MLR: AUC 0.33, 95% CI 0.154-0.51, p=0.137). **Conclusion:** The value of PLR and MLR were not associated and correlated with HbA1c. Both

Bali Endocrine Update (BEU) XIV 2017

PLR and MLR did not accurate to be used as prognostic indicator for determination of impaired glucose regulation in patients with diabetes mellitus.

Keywords: platelet-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, glycosylated hemoglobin, impaired glucose regulation

Laporan Kasus

**SEORANG PENDERITA CHARCOT'S JOINT ELBOW DENGAN DIABETES
MELLITUS TIPE II**

Amarisa Malik¹, Wira Gotera²,

¹Dokter Residen PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana / RSUP Sanglah Denpasar

²Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam/ RSUP Sanglah
Denpasar

Abstrak

Charcot osteoarthropathy (COA) adalah arthritis destruktif progresif yang berkaitan dengan kehilangan sensasi nyeri, propioseptif atau keduanya. Berikut ini dikemukakan sebuah kasus mengenai seorang wanita usia 46 tahun dengan *Charcot's joint elbow sinistra* dengan diabetes mellitus tipe II. Pasien memiliki riwayat kecelakaan lalu lintas pada siku kirinya sejak 7 tahun yang lalu namun pada saat itu tidak dilakukan penanganan apapun. Pasien memiliki riwayat kencing manis dan darah tinggi sejak bulan September 2015, menurut pasien saat itu dirinya baru mengetahui dirinya kencing manis dan darah tinggi pada saat akan dilakukan biopsi jaringan pada siku kirinya tersebut.

Pada kasus pasien telah terdiagnosis 1 tahun sebelum menderita komplikasi ini (saat itu dengan A1C 5,6%), dan sesuai dengan literatur di atas bahwa kejadian ini paling sering terjadi pada usia dekade empat atau lima. Tidak ada penjelasan secara ilmiah mengenai seringnya komplikasi tersebut terjadi pada usia dekade empat atau lima, hanya berdasarkan dari insiden beberapa laporan kasus yang dipublikasikan. Pada kasus pasien yang mengalami infeksi berulang pada *Charcot elbow*, pasien diberikan terapi vancomisin selama 14 hari sesuai dengan hasil kultur cairan yang berasal dari siku kiri, untuk terapi diabetes mellitus pasien menggunakan insulin aspart 8 unit selama 8 jam dan 12 unit glargin tiap 24 jam secara subkutan. Pasien juga dilakukan tindakan arthrodesis. Diagnosis pasien ditegakan melalui biopsi jaringan di regio elbow sinistra yang menunjang suatu klinis *Charcot Elbow*. Pasien juga mengalami infeksi berulang pada siku kirinya. Pasien 1 tahun sebelumnya sudah dilakukan tindakan arthrodesis dan saat itu untuk infeksiya diberikan vancomicin 1 gram tiap 12 jam intravena.

Kata kunci : DM, charcot's, joint, elbow, insulin, destruksi

Laporan Kasus

SEORANG PENDERITA DIABETES INSIPIDUS GESTASIONAL

IGA Ira Mahariani B*, Made Ratna Saraswati,**

*Dokter Residen PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglah
Denpasar

**Divisi Endokrinologi dan Metabolik, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam
FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Abstrak

Diabetes insipidus (DI) merupakan *endocrinopathy* langka diakibatkan oleh berbagai penyebab yang mengganggu mekanisme *neurohypophyseal renal reflex* sehingga mengakibatkan kegagalan tubuh dalam mengkonversi air. Terdapat tiga jenis DI yang berhubungan dengan kehamilan, yakni DI sentral, nefrogenik, dan kondisi transien yang sering disebut dengan gestasional DI (GDI). GDI berhubungan dengan adanya aktivitas yang berlebihan dari vasopressinase plasenta, suatu enzim yang disintesis oleh plasenta dan terdegradasi oleh hati ibu. Berikut ini akan dilaporkan sebuah kasus GDI pada wanita hamil G2P1001 umur kehamilan 28 minggu tunggal hidup. Kasus GDI jarang dijumpai dan sering menimbulkan kesulitan dalam diagnosis dan terapi.

Seorang wanita hamil usia 29 tahun, datang dengan keluhan utama sesak nafas sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Sejak kurang lebih 3 minggu sebelum masuk rumah sakit pasien mencoba untuk menggantikan makanan dengan banyak minum air, sekitar 1500 cc setiap kali minum, sehingga kurang lebih pasien minum sekitar 1 galon air mineral (19 liter) dalam 2-3 hari. Hal itu menyebabkan pasien sering kencing mencapai 20 kali perhari. Sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami muntah-muntah, sehingga minum pun berkurang. Pada pemeriksaan fisik keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran *compos mentis*, tekanan darah 147/80 mmHg, nadi 128 kali/menit (regular, isi cukup), pernafasan 46 kali/menit, dan temperatur 37,2°C. Kulit pasien tampak kering dengan turgor kulit yang menurun. Paru dalam batas normal. Dari pemeriksaan laboratorium

didapatkan hipokalemia 1,29 mmol/L yang tidak membaik walaupun sudah dikoreksi dan produksi urine mencapai 4,5 liter selama 24 jam. Kemudian didapatkan peningkatan kadar natrium sampai 161 mmol/L sehingga pasien dicurigai dengan diabetes insipidus gestasional. Setelah mendapat terapi desmopressin (DDAVP) 0,1 ml tiap 12 jam intranasal dan pengaturan keseimbangan cairan yang cukup ketat kondisi klinis dan laboratorium pasien membaik.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis yang mendalam pada pasien dimana pasien mempunyai episode minum yang berlebihan (polidipsi) 3 minggu sebelum masuk rumah sakit dan berkurang secara signifikan sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit yang mengakibatkan terjadinya dehidrasi dan diuresis yang cukup hebat dengan produksi urine sekitar 4,5 liter (poliuri) sehingga terjadi ketidakseimbangan elektrolit hingga berefek terhadap sistem kardiovaskular dan respirasi pada pasien. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar osmolalitas urine yang sangat rendah yakni 151 mOsmol/kg H₂O, dengan hasil antidiuretic hormone arginine vasopressin yang sangat rendah yakni < 1,0 L (nilai normal yakni: 1,0 – 13,3 pg/mL). Keadaan umum pasien pun membaik setelah diberikan terapi dengan DDAVP yang merupakan analog vasopresin.

Kata Kunci : diabetes insipidus, wanita hamil, diabetes insipidus gestasional