



EFEK PENGGUNAAN SIMVASTATIN TERHADAP KENAIKAN GULA DARAH PUASA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Yeni Farida^{1*} dan Claudia Putri I.P¹

¹ Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

*email korespondensi: yenifarida.ap@gmail.com

Abstract: *Simvastatin were given in diabetes mellitus patient to reduce the risk of cardiovascular event. Many studies have shown the effectiveness of statins in improving lipid profile. However, effects of statins on glucose metabolism are still unclear. The study aimed to investigate effect of simvastatin on increasing fasting plasma glucose.*

This retrospective cohort study using medical records included adult diabetes mellitus patient aged 18-60 years old that inpatient in 2014. We studied profil in fasting plasma glucose (FPG) in this population between before and after simvastatin therapy. Data were limited to patients who had 4 FPG measurements, 2 measurement before and 2 measurement at least a month after medication. Diagnosis of diabetes had to be present before the first FPG measurement. Coefficients kontingency analysis evaluated correlation between simvastatin and increasing of fasting plasma glucose.

In this study, 15 patients were eligible. Before simvastatin therapy, 8 patients had normal level of FPG and 7 patients had abnormal level but it were decrease. After a month of simvastatin therapy, level of FPG had increased became abnormal in all patient. Statin use is associated with a rise of FPG in patients with diabetes ($p < 0.0001$).

Keywords: Simvastatin; Diabetes Mellitus; Fasting Plasma Glucose

1. Pendahuluan

Pada penderita DM, hormon insulin tidak bekerja, oleh karena itu hormon glukagon yang bekerja. Glukagon bekerja dengan 3 mekanisme, yaitu glukogenolisis, glukoneogenesis, dan lipolisis. Glukosa tidak bisa diubah menjadi energi sehingga untuk mendapatkan energi dilakukan pemecahan lemak melalui mekanisme lipolisis. Hasil akhir dari pemecahan lemak adalah asam lemak yang banyak dalam darah. Asam lemak tersebut kemudian dibawa ke hati untuk diubah menjadi trigliserida dan kolesterol (Dipiro dkk., 2005).

Penyakit jantung diabetik merupakan penyebab mortalitas tertinggi pada pasien DM (RISKESDAS, 2007). Faktor risiko yang turut berperan dalam terjadinya komplikasi kardiovaskular pada pasien DM adalah hiperlipidemia. Dalam 10 tahun terakhir ini di seluruh dunia, statin menjadi obat yang paling banyak diresepkan sebagai obat penurun kadar lipid. Studi klinik yang menunjukkan penurunan mortalitas karena penyakit kardiovaskular dan koroner mendukung penggunaan statin untuk pasien wanita, pasien lanjut usia, dan pasien diabetes (Williams, 2005).

Manfaat statin dalam mencegah penyakit kardiovaskuler, terutama hiperlipidemia, sudah terbukti efektif dan tidak diragukan lagi. Tetapi pemilihan terapi statin harus dilakukan dengan hati-hati dan mengetahui efek samping yang dihasilkan. Sebuah peningkatan risiko kenaikan kadar gula darah dan perkembangan diabetes tipe 2 telah dilaporkan dengan penggunaan statin. Walaupun manfaat statin lebih besar jika dibandingkan dengan peningkatan resiko tersebut, tetapi perlu dilakukan pengkajian terhadap kadar gula darah pasien setelah pasien menggunakan terapi statin (FDA, 2014).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Sukhija dkk (2009), menunjukkan bahwa statin mengurangi kadar serum kolesterol dan tingkat morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Namun, efek statin pada metabolisme glukosa tidak jelas. Penggunaan statin dikaitkan dengan meningkatnya gula darah puasa pasien. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa statin dapat menyebabkan hiperglikemia dengan meningkatkan konsentrasi kalsium dalam sel islet yang menyebabkan penurunan pelepasan insulin. Pengobatan statin berhubungan dengan terjadinya DM onset baru. Studi metaanalisis dari 13 studi dengan 91140 partisipan menunjukkan pengobatan statin meningkatkan insiden DM sebesar 9% dalam 4 tahun (Erwinanto dkk., 2013).

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan pengambilan data secara retrospektif.

2.1. Subyek Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien DM dengan penyakit penyerta hiperlipidemia yang dirawat jalan di RSUD Dr. Moewardi periode 2014. Pemilihan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien yang mendapat terapi simvastatin minimal 1 bulan, terdapat data peresepan dan data pengukuran gula darah puasa lebih dari 1x.

2.2. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah buku-buku pustaka, jurnal-jurnal yang terkait dengan penelitian, dan lembar pengumpulan data berupa data rekam medis. Bahan yang digunakan adalah rekam medis pasien.

2.3. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang sudah terkumpul dilakukan pemeriksaan atau validasi data, pengkodean, rekapitulasi, dan tabulasi, kemudian dilakukan analisis statistik yang sesuai. Adapun rancangan analisis statistik yang akan digunakan adalah:

- a. Analisis deskriptif yang digunakan untuk mengetahui gambaran karakteristik subjek penelitian, seperti umur, jenis kelamin, jenis obat yang digunakan, hasil pengukuran GDP pasien.
- b. Uji Beda Rata-Rata untuk Sampel yang Berhubungan (*Paired t Test*) untuk menguji efektivitas terapi antidiabetik yang digunakan sebelum pemakaian simvastatin terhadap penurunan kadar GDP.
- c. Uji Korelasi Koefisien Kontingensi (*Contingency Coefficient*) untuk mencari hubungan antara penggunaan statin terhadap kenaikan kadar GDP.

3. Hasil dan Pembahasan

Pengambilan data untuk penelitian ini dilakukan secara retrospektif, yaitu dengan mengambil data dari rekam medis pasien diabetes melitus rawat jalan pada tahun 2014 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pasien yang masuk dalam kriteria inklusi adalah sebanyak 15 orang dengan persentase 67% perempuan dan 33% laki-laki.

Menurut Damayanti (2010) wanita lebih beresiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks massa tubuh yang lebih besar. Sindroma siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), *pasca-menopause* yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita beresiko menderita DM tipe 2.

Penggunaan antidiabetik pada pasien DM berbeda-beda, ada yang menggunakan terapi tunggal dan ada juga yang menggunakan terapi kombinasi. Gambaran penggunaan obat antidiabetik dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Gambaran Penggunaan Obat Antidiabetik

Obat Antidiabetik	Jumlah	Persentase
Insulin	6	40 %
Metformin Glimepiride Acarbose	2	13,33 %
Metformin Gliquidon Acarbose	3	20 %
Glimepiride Acarbose	1	6,67 %

Gliclazide Acarbose	1	6,67 %
Glimepiride Acarbose Pioglitazone Hcl	1	6,67 %
Metformin Insulin	1	6,67 %
Total	15	100 %

Dari data penggunaan antidiabetik di atas dapat dilihat bahwa penggunaan antidiabetik yang terbanyak adalah insulin. Sebanyak 6 dari 15 pasien menggunakan terapi tunggal insulin. Sebanyak 6 dari 15 orang menggunakan metformin. Tata laksana DM tipe 2 tidak hanya ditujukan untuk kendali glikemik, tetapi juga terhadap proteksi komplikasi kardiovaskuler. Metformin merupakan obat hipoglikemik lini pertama yang terbukti efektif dalam kendali glikemik dan juga mempunyai efek protektif terhadap komplikasi kardiovaskuler seperti memperbaiki disfungsi profil lipid dan redistribusi lemak (ADA, 2010).

3.1. Hasil Pengukuran GDP sebelum Penggunaan Simvastatin

Untuk melihat pengaruh penggunaan simvastatin terhadap kontrol GDP pasien DM, dilakukan pengukuran GDP pasien DM sebelum menggunakan simvastatin terlebih dahulu, hanya menggunakan obat antidiabetik saja untuk melihat efektivitas terapi obat antidiabetik terhadap kontrol GDP. Penggunaan antidiabetik minimal 1 bulan. Perbandingan GDP sebelum dan sesudah penggunaan obat antidiabetik dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kadar Gula Darah Puasa (GDP) dengan Penggunaan Antidiabetik selama 1 bulan (sebelum penggunaan simvastatin)

Pasien	Antidiabetik	GDP sebelum Penggunaan Antidiabetik (mg/dl)	GDP setelah Penggunaan Antidiabetik (mg/dl)	Keterangan
1	Metformin Insulin	165	127	Mengalami penurunan
2	Glimepiride Acarbose Pioglitazone HCl	172	138	Mengalami penurunan
3	Gliclazide Acarbose	144	125	Mengalami penurunan
4	Acarbose Glimepiride	132	112	Turun Menjadi Normal
5	Metformin Gliquidon Acarbose	130	114	Turun Menjadi Normal
6	Metformin Gliquidon Acarbose	162	135	Mengalami penurunan
7	Metformin Gliquidon Acarbose	153	138	Mengalami penurunan
8	Metformin	276	187	Mengalami penurunan

	Glimepiride			
	Acarbose			
	Metformin			
9	Glimepiride	110	105	Normal
	Acarbose			
10	Insulin	182	104	Turun Menjadi Normal
11	Insulin	89	80	Normal
12	Insulin	174	100	Turun Menjadi Normal
13	Insulin	325	126	Mengalami penurunan
14	Insulin	130	85	Turun Menjadi Normal
15	Insulin	102	81	Normal

Keterangan : Kadar ideal GDP Normal = 80 – 120 mg/dL

Dari Tabel 2, dapat diketahui bahwa semua pasien mengalami penurunan GDP, bahkan ada yang mencapai kadar normal. Jadi dapat diketahui bahwa obat antidiabetik yang digunakan efektif untuk menurunkan GDP pasien DM. Dari data tersebut dapat dianalisis lebih secara statistik untuk mengetahui adanya perbedaan sebelum dan sesudah penggunaan obat antidiabetik. Sebelum dilakukan analisis data, terlebih dahulu diuji normalitasnya. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan *uji one sample kolmogorov-smirnov*. Uji ini bertujuan untuk menguji apakah sebaran data yang ada dalam distribusi normal atau tidak (Riwidikdo, 2009). Sebelum melakukan pengujian, terlebih dahulu ditentukan H_0 dari pengujian yaitu data terdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan pengujian normalitas untuk masing-masing data, data GDP sebelum penggunaan antidiabetik dan GDP setelah penggunaan antidiabetik.

Dari hasil uji normalitas, didapatkan harga signifikansi (*Asymp.Sig.*) untuk GDP sebelum penggunaan antidiabetik besarnya 0,314 ($p > 0,05$) dengan demikian H_0 diterima yang artinya data terdistribusi normal. Sedangkan untuk harga signifikansi (*Asymp.Sig.*) untuk GDP setelah penggunaan antidiabetik dapat dilihat pada Lampiran II, besarnya 0,847 ($p > 0,05$) dengan demikian H_0 diterima yang artinya data terdistribusi normal. Jadi dapat disimpulkan bahwa data kadar GDP sebelum maupun sesudah penggunaan antidiabetik mempunyai sebaran data dalam distribusi normal. Pengujian normalitas kedua data tersebut dimaksudkan untuk mendukung analisis yang akan digunakan dalam pengujian efektivitas dari penggunaan antidiabetik terhadap penurunan kadar GDP pasien.

Analisis dilakukan dengan uji t berpasangan (*Paired t Test*). Uji t berpasangan termasuk dalam uji statistik parametrik, sehingga data yang akan diuji merupakan data yang terdistribusi normal dengan varians homogen. Uji t berpasangan digunakan apabila data yang dikumpulkan dari dua sampel yang saling berhubungan, artinya bahwa satu sampel akan mempunyai dua data. Penggunaan uji t berpasangan dimaksudkan untuk menguji efektivitas penggunaan antidiabetik terhadap penurunan kadar GDP pasien (Riwidikdo, 2009). Analisis ini digunakan untuk membandingkan ada tidaknya perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah penggunaan antidiabetik. Sebelum melakukan pengujian, terlebih dahulu ditentukan H_0 dari pengujian yaitu tidak ada beda rata-rata kadar GDP antara sebelum dan sesudah penggunaan antidiabetik, atau dengan kata lain penggunaan antidiabetik tidak efektif untuk menurunkan kadar GDP pasien. Selanjutnya dilakukan pengujian uji t berpasangan. Hasil pengujian menggunakan uji t berpasangan dapat dilihat pada Tabel 3

Tabel 3. Hasil Uji t Berpasangan Kontrol GDP setelah Penggunaan Antidiabetik selama 1 bulan
Paired Samples Test

	Paired Differences					t	Df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 gdp awal - gdp akhir	-45.93333	49.69689	12.83168	-73.45455	-18.41211	3.580	14	.003

Dari hasil analisis SPSS pada Tabel 3 diketahui bahwa t hitung 3,580, menunjukkan bahwa sebelum penggunaan antidiabetik lebih besar dari setelah penggunaan antidiabetik. Sedangkan pembacaan singkat berdasarkan harga signifikansi (p), dengan nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$), maka H_0 ditolak, artinya ada beda rata-rata antara nilai sebelum penggunaan antidiabetik dan setelah penggunaan antidiabetik. Dengan data tersebut menunjukkan GDP sebelum pemberian lebih besar dari GDP setelah pemberian, sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan antidiabetik efektif untuk menurunkan GDP pasien DM.

3.2. Hasil Pengukuran GDP setelah Penggunaan Simvastatin

Untuk melihat pengaruh penggunaan simvastatin terhadap kontrol GDP pasien DM, dilakukan pengukuran GDP setelah menggunakan simvastatin. Penggunaan simvastatin minimal 1 bulan. Perbandingan GDP sebelum dan sesudah penggunaan obat simvastatin dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Kadar Gula Darah Puasa (GDP) setelah Penggunaan Simvastatin

Pasien	Antidiabetik	GDP sebelum Penggunaan Simvastatin (mg/dl)	GDP setelah Penggunaan Simvastatin (mg/dl)	Keterangan
1	Metformin Insulin	127	146	Mengalami Kenaikan
2	Glimepiride Acarbose Pioglitazone HCl	135	152	Mengalami Kenaikan
3	Gliclazide Acarbose	125	144	Mengalami Kenaikan
4	Acarbose Glimepiride	100	196	Mengalami Kenaikan
5	Metformin Gliquidon Acarbose	145	156	Mengalami Kenaikan

6	Metformin Gliquidon Acarbose	135	153	Mengalami Kenaikan
7	Metformin Gliquidon Acarbose	122	211	Mengalami Kenaikan
8	Metformin Glimepiride Acarbose	186	215	Mengalami Kenaikan
9	Metformin Glimepiride Acarbose	88	167	Mengalami Kenaikan
10	Insulin	104	186	Mengalami Kenaikan
11	Insulin	80	145	Mengalami Kenaikan
12	Insulin	100	152	Mengalami Kenaikan
13	Insulin	126	200	Mengalami Kenaikan
14	Insulin	113	158	Mengalami Kenaikan
15	Insulin	85	145	Mengalami Kenaikan

Dari Tabel 4, dapat diketahui bahwa semua pasien mengalami kenaikan Gula Darah Puasa (GDP). Jadi dapat disimpulkan bahwa penggunaan simvastatin mampu meningkatkan Gula Darah Puasa (GDP) pasien DM. Dari data tersebut dapat dianalisis lebih secara statistik untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh penggunaan simvastatin terhadap kadar gula darah puasa pasien. Sebelum dilakukan analisis, data terlebih dahulu diinterpretasikan seperti pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil Interpretasi Kadar GDP Pasien sebelum Penggunaan Simvastatin (hanya antidiabetik) dan setelah Penggunaan Simvastatin

Penggunaan Simvastatin	Hasil Interpretasi Pasien		
	Normal	Turun Tidak Normal	Naik
Sebelum Simvastatin	8	7	0
Setelah Simvastatin	0	0	15

Dari Tabel 5, dapat dilihat bahwa dari 15 pasien yang menggunakan antidiabetik, penggunaan antidiabetik dapat menurunkan kadar GDP pasien hingga normal pada 8 pasien, sedangkan penggunaan pada 7 pasien lainnya menurunkan kadar GDP, tetapi tidak menjadi normal. Dari Tabel 5 dapat dilihat juga bahwa penggunaan simvastatin pada 15 pasien dapat menaikkan kadar GDP pasien. Untuk melihat ada tidaknya pengaruh penggunaan simvastatin terhadap kadar GDP pasien, dilakukan uji statistik. Uji statistik yang digunakan adalah Uji Korelasi Koefisien Kontingensi. Pengujian ini dilakukan untuk mencari hubungan antara 2 variabel dimana variabel penggunaan simvastatin dan variabel kadar GDP termasuk dalam kategori nominal diskrit (Riwidikdo, 2009). Pengujian Korelasi Koefisien Kontingensi dalam penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara penggunaan simvastatin dengan kenaikan kadar GDP pasien. Hasil pengujian menggunakan uji korelasi koefisien, diketahui harga signifikansi yaitu 0.000 ($p < 0.05$), artinya ada hubungan yang signifikan antara penggunaan simvastatin dengan kenaikan kadar GDP pasien. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan simvastatin berpengaruh dalam kenaikan kadar GDP pasien. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa statin dapat menyebabkan hiperglikemia

dengan meningkatkan konsentrasi kalsium dalam sel islet yang menyebabkan penurunan pelepasan insulin (Erwinanto dkk., 2013). Studi lain menyebutkan bahwa statin dapat mengganggu uptake glukosa oleh sel dengan menginduksi perubahan *human glucose transporter 1* (GLUT1) (Nowis dkk., 2014).

Daftar Pustaka

- American Diabetes Association (ADA)., 2010. Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes 27, S568-S571. www.care.diabetesjournals.org (diakses pada tanggal 3 Juni 2015).
- Damayanti, A., 2010. Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus di Daerah Urban Indonesia. *Tesis*. FKMUI, Jakarta.
- Dipiro, J., Talbert., Gary Yee., Gary Matzke., Wells., & Posey., 2005. *Pharmacotherapy*, 8th Edition. The McGraw-Hill Companies, US.
- Erwinanto., Alwi Idrus., Munawar., & Rifqi., 2013. *Pedoman Tatalaksana Dislipidemia*. Centra Communication, Jakarta.
- FDA., 2014. FDA Expands Advice on STATIN RISK'S. FDA Consumer Health Information, U.S. Food and Drug Administration.
- RISKESDAS., 2007. Penyakit Jantung di Indonesia dalam Angka. *Hasil Laporan Riset Kesehatan Dasar*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Riwidikdo, H., 2009. *Statistik Kesehatan*. Mitra Cendikia Press, Yogyakarta.
- Sukhija, P.S., Marashdeh, M., Bursac, Z., Kakar, P., Bansal, D., Sachdeva, R., Kesan, S.H., & Mehta, J.L., 2009. Effect of Statins on Fasting Plasma Glucose in diabetic and nondiabetic patients 57, 495-499.
- Williams, H., 2005. *Dislipidemia, Terapi Obat*. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.