

Potensi Interaksi Obat Pada Resep Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di RS X Jakarta Pusat

Khalida Handayani, Yardi Saibi

Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah Jakarta

*Corresponding author: yardi@uinjkt.ac.id

Diterima: 9 Oktober 2019; Disetujui: 19 November 2019

Abstract: Drug Interaction is a part of the Drug Related Problems (DRPs) that may affect patient treatment outcomes. The probability of drug interaction increase 2.5 fold for each medication added to the patient's prescription, and those patients with diabetes mellitus were more prone to facing adverse effects from drug interactions. This research aimed to describe the drug interaction potency on anti-diabetic outpatient prescription in Hospilat X in Central Jakarta for the period of January-March 2014. This research was cross-sectional which used descriptive design and data retrieved retrospectively. The sample size was calculated using Slovin formula. The sample was taken randomly using a random number generator. Univariate analysis was conducted to describe the drug interaction potency and bivariate analysis to evaluate the correlation between the drug numbers in the prescription and the drug interaction potency. This analysis was calculated using SPSS verse 18. From 310 outpatient prescriptions that met the inclusion criteria, it was found that as much as 56.13% of potential drug interaction and 79.24% of them found in prescriptions that have ≥ 5 drugs. The pharmacodynamics mechanism of interaction dominated the interaction with 214 cases (40.30%). Statistical analysis using Chi-Square suggests a significant correlation between the number of medications in one prescription containing oral anti-diabetic with the number of drug interactions that were identified ($p < 0,05$). The odds ratio result showed patients that receiving ≥ 5 drugs of medication has 10,278 fold higher risk of experiencing a potential drug interaction (95% CI, 5.933-17.806).

Keywords: drug interaction, oral antidiabetic agents, prescription

Abstrak: Interaksi obat merupakan bagian dari masalah terkait obat yang dapat mempengaruhi terapi pasien. Kemungkinan interaksi obat meningkat 2,5 kali lipat untuk setiap obat yang ditambahkan dalam resep pasien. Pasien diabetes melitus termasuk yang rentan terhadap kejadian interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran potensi interaksi obat pada peresepan obat antidiabetik oral di RS X Jakarta Pusat periode Januari sampai Maret 2014. Desain penelitian ini adalah *cross sectional* dengan rancangan deskriptif dan data diambil secara retrospektif. Seluruh resep yang mengandung obat antidiabetes oral dijadikan populasi. Besaran sampel dihitung dengan rumus Slovin. Pengambilan sampel dilakukan secara acak. Analisa data dilakukan secara univariat untuk mendeskripsikan persentase kejadian interaksi obat dan analisa bivariat dilakukan dengan menggunakan uji statistik kai kuadrat. Dari total 310 resep yang menjadi sampel, terdapat 56,13% resep yang berpotensi mengalami interaksi obat dengan 79,24% interaksi terdapat pada resep dengan ≥ 5 obat. Mekanisme interaksi secara farmakodinamik mendominasi dengan 214 kasus (40,30%). Uji statistik memperlihatkan terdapat hubungan bermakna antara jumlah obat yang ada dalam resep dengan potensi interaksi obat yang teridentifikasi ($p < 0,05$). Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima jumlah obat ≥ 5 beresiko 10,278 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat (95% CI, 5.933-17.806). Potensi interaksi obat pada resep pasien rawat jalan di RS X Jakarta masih cukup tinggi. Apoteker perlu melakukan skrining terhadap resep pasien diabetes melitus sebagai bagian dari pelaksanaan standar pelayanan kefarmasian khususnya dalam mendeteksi potensi interaksi obat.

Kata Kunci: antidiabetik oral, interaksi obat, resep

1. PENDAHULUAN

Interaksi obat merupakan bagian dari *drug related problem* (Masalah terkait obat). Interaksi obat ini dapat mengganggu pencapaian hasil terapi yang diinginkan (Pharmaceutical care network Europe foundation, 2017). Interaksi obat dikatakan terjadi

ketika efek suatu obat mengalami perubahan dengan adanya obat lain, obat herbal, makanan, minuman atau oleh senyawa kimia lain yang berasal dari lingkungan (Karen Baxter, 2008). Kejadian interaksi obat semakin meningkat seiring dengan bertambah banyaknya obat yang diterima oleh pasien. Sebuah studi di rumah sakit menemukan laju interaksi obat

sebesar 7% pada pasien yang mendapatkan 6 sampai 10 obat tetapi meningkat menjadi 40% pada pasien yang mendapat 16 sampai 20 obat (Karen Baxter, 2008).

Pasien diabetes melitus merupakan kelompok pasien yang sangat berpeluang mendapatkan polifarmasi. Polifarmasi yang didapatkan oleh pasien diabetes ini bertujuan untuk pengobatan penyakit diabetesnya sendiri dan juga untuk pengobatan penyakit penyerta ataupun komplikasi. Pasien diabetes melitus tipe 2 sering tidak hanya mengalami gejala-gejala yang terkait dengan peningkatan kadar gula darah saja. Dalam banyak kasus, ditemukan penyerta maupun komplikasi (Cornierdkk., 2008). Pasien diabetes dalam beberapa publikasi juga dilaporkan sering menghadapi masalah dengan kepatuhan yang rendah dalam menggunakan obat. Hal ini akan memberikan pengaruh yang tidak baik dalam pencapaian tujuan terapi yakni pengendalian kadar gula darah. Kadar gula darah yang tidak terkontrol akan berdampak kepada munculnya berbagai komplikasi baik komplikasi makro maupun mikrovaskuler (Septiar and Utami, 2014; Sucipto and Rosa, 2014; Singleton *et al.*, 2017; Yang dkk., 2017). Penelitian yang dilakukan di beberapa rumah sakit spesialis di India melaporkan bahwa sebanyak 27% pasien diabetes menggunakan 6-10 obat, 13% mendapatkan 11-15 obat dan sebanyak 5% mendapatkan lebih dari 15 obat (Sankar dkk, 2015).

Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan karakteristik yang sudah dijelaskan di atas, merupakan kelompok pasien yang memerlukan perhatian dan prioritas oleh tenaga kefarmasian. Tenaga kefarmasian dalam hal ini terutama apoteker sangat berperan dalam melakukan pengkajian kejadian interaksi obat, pencegahan dan pengelolannya sesuai yang sudah disebutkan di dalam standar pelayanan kefarmasian di rumah sakit (Republik Indonesia, 2016). Penelitian

ini bertujuan untuk melakukan analisis terhadap interaksi obat yang potensial terjadi di instalasi rawat jalan sebuah rumah sakit X di Jakarta.

2. METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah *cross sectional* deskriptif dan data diambil secara retrospektif. Data dikumpulkan dari lembar resep pasien diabetes melitus di unit rawat jalan. Pengambilan sampel pasien diabetes melitus di Apotek rawat jalan RS X dengan menggunakan teknik *simple random sampling*. Didapatkan sebanyak 1.232 resep yang memenuhi kriteria inklusi yang kemudian diurutkan dari awal hingga akhir dan pengambilan secara acak dilakukan dengan menggunakan alat bantu aplikasi *Random Number Generator*. Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus Slovin yang menghasilkan jumlah sampel sebesar 310. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi : pasien diabetes melitus rawat jalan yang mendapatkan terapi obat antidiabetik oral selama kurun waktu bulan Januari-Maret 2014, resep mengandung ≥ 2 obat dan setidaknya mengandung satu obat antidiabetik oral. Kriteria eksklusi meliputi resep yang tidak terbaca dengan jelas. Potensi interaksi obat dievaluasi dengan menggunakan literatur utama yakni *Stokley's drug interaction* (Karen Baxter, 2008). Analisis data dilakukan secara univariat untuk menggambarkan potensi interaksi obat dan Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji Kai Kuadrat untuk melihat hubungan antara variabel jumlah jenis obat dalam resep dengan potensi interaksi obat.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat lebih banyak resep yang mengandung ≥ 5 obat dibandingkan resep dengan jumlah obat 2 hingga < 5 yakni sebanyak 59,03% berbanding 40,96%. Dapat dilihat pada tabel 1 bahwa potensi interaksi

obat lebih banyak terjadi pada lembar resep yang mengandung jumlah obat ≥ 5 , yaitu sejumlah 145 lembar (79,24%) dan sisanya adalah potensi interaksi obat untuk resep yang mengandung kurang dari lima, yaitu sebanyak 29 lembar (22,84%). Tingginya potensi interaksi obat ini sejalan dengan temuan yang didapatkan pada satu studi yang dilakukan di salah satu rumah sakit swasta di Bandung bahwa terdapat 26,83% potensi interaksi obat dan merupakan kasus *Drug Related Problems* terbesar (Yuniar *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan pada pasien diabetes melitus yang ada di rawat inap pada sebuah rumah sakit di India juga menemukan tingginya potensi kejadian interaksi obat yakni sebesar 70%. Obat antidiabetes melitus paling banyak berinteraksi dengan obat jantung (92%), analgesik (66%), antibiotik (52%) serta antidiuretik (26%) (Sankar dkk, 2015).

Tabel 1. Potensi interaksi obat

No	Jumlah Obat	Potensi interaksi obat	
		Jumlah (N = 310)	Persentase
1	≥ 5 obat	145	79,24%
2	< 5 obat	29	22,84%
	Total	174	56,13%

Potensi interaksi obat ini jika tidak dikelola dengan baik oleh tenaga kesehatan, akan dapat mengganggu pencapaian tujuan terapi dari pasien terutama interaksi yang masuk dalam kategori berat dan sedang. Jika dikaitkan dengan pengontrolan kadar gula darah pasien, maka terdapat dua kemungkinan yang dapat terjadi pada diri pasien yakni : Pertama, interaksi obat dapat meningkatkan kadar obat antidiabetes di dalam darah atau toksisitasnya sehingga dapat menyebabkan terjadinya kondisi hipoglikemia seperti antidiabetes golongan sulfonilurea dan meglitinida. Kedua, interaksi obat juga dapat menyebabkan kondisi sebaliknya yaitu penurunan kadar obat antidiabetes dalam darah yang dapat menyebabkan menetapnya keadaan

hiperglikemia pada pasien ataupun penurunan kadar gula darah yang tidak sesuai dengan apa yang diharapkan (Tatro, 2014).

Hipoglikemia adalah suatu kondisi yang perlu diwaspadai terjadi pada diri pasien terutama akibat tidak terdeteksinya potensi interaksi obat yang dapat menyebabkan kondisi ini. Hipoglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar gula darah pasien berada di bawah kadar normalnya. Kondisi ini dapat ditandai dengan gugup atau kecemasan, kegoyahan, menggigil dan sifat lekat berkeringat, lekas marah atau tidak sabar, kebingungan, termasuk delirium, detak jantung cepat, kepala pening atau pusing, kelaparan dan mual, mengantuk, gangguan penglihatan, kesemutan atau mati rasa di bibir atau lidah sakit kepala, kelemahan atau kelelahan, kemarahan, keras kepala atau kesedihan, kurangnya koordinasi, mimpi buruk atau menangis saat tidur hingga kejang dibawah sadar (Talbert and Dipiro, 2014).

Hiperglikemia yang berlangsung lama dan tidak terkontrol juga merupakan kondisi yang berbahaya bagi pasien. Komplikasi penyakit diabetes melitus dapat timbul baik komplikasi dalam bentuk makrovaskuler maupun mikrovaskuler. Timbulnya komplikasi ini akan menyebabkan penanganan terhadap pasien diabetes melitus menjadi semakin kompleks. Pengobatan tidak hanya ditujukan untuk pengontrolan kadar gula darah, melainkan juga untuk mengatasi komplikasi yang ada. Semakin banyak obat yang diberikan kepada pasien, semakin meningkat pula potensi terjadinya interaksi obat (Septiar and Utami, 2014; Talbert and Dipiro, 2014). Dari analisis terhadap 174 resep yang berpotensi mengalami interaksi obat, diperoleh hasil bahwa terdapat potensi kejadian interaksi obat antidiabetik oral sebanyak 531 kasus yang terdiri dari interaksi farmakodinamik dengan 214 kasus (40,30%)

dan interaksi farmakokinetik dengan 138 kasus (25,99%), dan interaksi lainnya dengan 179 kasus (33,71%). Berdasarkan tingkat keparahannya, terdapat potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan ringan sebanyak 124 (23,34%), tingkat keparahan sedang 358 (67,42%), dan tingkat keparahan berat sebanyak 49 (9,23%) seperti yang tersaji dalam tabel 2.

Tabel 2. Potensi interaksi obat berdasarkan tipe mekanisme interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat

Potensi Interaksi	Kategori	Jumlah	Persentase (%)
Mekanisme	Farmakokinetik	138	25,99
	Farmakodinamik	214	40,30
	Tidak Diketahui	179	33,71
Total		531	100
Tingkat Keparahan	Ringan	124	23,34
	Sedang	358	67,42
	Berat	49	9,23
Total		531	100

Interaksi obat melalui mekanisme farmakodinamik lebih banyak dijumpai yakni sebanyak 40,30% dari total potensi interaksi yang terjadi. Hal ini menunjukkan bahwa potensi interaksi lebih banyak terjadi pada tingkat sistem reseptor, sistem fisiologis atau tempat kerja yang sama sehingga terjadi efek aditif (efek berlebihan), sinergis (saling memperkuat), atau antagonistik (efek berlawanan). Interaksi obat farmakodinamik lebih mudah diklasifikasikan daripada interaksi farmakokinetik. Selain itu, menurut May dan Kastrup umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Gitawati, 2012).

Potensi interaksi dengan tingkat keparahan major/berat ditemukan antara pioglitazon dengan gemfibrozil. Gemfibrozil dapat meningkatnya konsentrasi plasma pioglitazon melalui mekanisme penghambatan proses metabolisme pioglitazon oleh enzim CYP450-2C8. Gemfibrozil meningkatkan rata-

rata total AUC pada pioglitazon sekitar 3,2 kali lipat dan memperpanjang waktu paruh eliminasinya dari 8,3 jam menjadi 22,7 jam ($P < 0.001$) pada 12 sukarelawan sehat (Jaakkola *dkk.*, 2005). Penelitian terhadap 10 sukarelawan sehat yang menggunakan secara bersamaan gemfibrozil dengan pioglitazon dan penggunaan pioglitazon 1 jam setelah gemfibrozil, terjadi peningkatan total AUC pioglitazon 3,4 kali lipat dalam darah ($P < 0.001$), dan perpanjangan waktu paruh eliminasinya dari 6,5 jam menjadi 15.1 jam (Deng, Wang and Li, 2005). Studi lanjut masih diperlukan guna mendapatkan relevansi klinis yang signifikan terhadap penggunaan bersama kedua obat ini misalnya dengan melakukan penelitian pada pasien diabetes meskipun beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan efek dari interaksi mereka (Baxter, 2008).

Hubungan yang bermakna ditemukan antara jumlah obat dalam satu resep dengan kejadian potensi interaksi obat seperti terlihat pada table 3. Hal ini ditunjukkan dari nilai probabilitas sebesar 0.0001 ($P \text{ value} < 0.05$). Hasil *odd ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima jumlah obat ≥ 5 jenis beresiko 10,278 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat. Hal ini sejalan dengan temuan sejumlah penelitian diantaranya yang menemukan bahwa makin banyak jumlah obat yang digunakan maka akan semakin besar pula terjadinya *DTPs* pada pasien, dimana interaksi obat termasuk dalam kategori *drug therapy problems (DTPs)* (Dewi *et al.*, 2014). Terdapat pula teori yang menyatakan bahwa kemungkinan terjadinya interaksi obat lebih tinggi seiring dengan makin kompleksnya obat yang diresepkan. Kompleksnya terapi yang diperlukan memaksa banyaknya penggunaan berbagai kombinasi obat (polifarmasi) yang cenderung akan meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat (Putra, Raka and Swastini, 2007; Baxter, 2008).

Tabel 3. Gambaran jumlah jenis obat dalam lembar resep dengan kejadian potensi interaksi obat

Kriteria subjek	Jumlah obat	Potensi Interaksi				Total	%	P Value	OR 95% CI
		Ada	%	Tidak	%				
Jenis Obat	2 - <5	29	22,84	98	77,17	127	100	0,0001	10,278
	≥5	145	79,24	38	20,77	183	100		

4. KESIMPULAN

Dari 310 lembar resep yang dianalisis, ditemukan sebesar 56,13% resep yang berpotensi mengalami interaksi obat. Resep dengan jumlah obat ≥ 5 memiliki potensi interaksi yang lebih besar. Hasil analisis dengan uji Kai-Kuadrat memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang terdapat pada resep dengan potensi interaksi obat. Potensi interaksi obat antidiabetes perlu diantisipasi dengan melakukan skrining resep yakni kajian klinis agar potensi interaksi obat kategori berat dan sedang dapat dicegah sejak dini.

5. REFERENSI

Baxter, K. (2008) *Stockley's Drug Interactions Eighth edition, Pharmaceutical Press.*

Cornier, M.-A. dkk(2008) 'The Metabolic Syndrome', *Endocrine Reviews*, p. er.2008-0024.

Deng, L. J., Wang, F. and Li, H. De (2005) 'Effect of Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of Pioglitazone', *European Journal of Clinical Pharmacology*.

Dewi, C. A. K. et al. (2014) 'Drug Therapy Problems Pada Pasien Yang Menerima Resep Polifarmasi (Studi di Apotek Farmasi Airlangga Surabaya)', *Jurnal Farmasi Komunitas*.

Gitawati, R. (2012) 'Interaksi Obat dna Beberapa Implikasinya', *Media of Health Research and Development*. doi: 10.22435/mpk.v18i4Des.1086.

Jaakkola, T. dkk (2005) 'Effects of Gemfibrozil, Itraconazole, and their Combination on the Pharmacokinetics of Pioglitazone', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.

Pharmaceutical Care Network Europe foundation (2017) *Classification for Drug related problems, PCNE Classification*.

Putra, R. ., Raka, K. and Swastini, D. (2007) 'Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Pasien Gagal Ginjal Kronis Hipertensi Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2007', *Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Pasien Gagal Ginjal Kronis Hipertensi*.

Republic of Indonesia (2016) *Ministry of Health regulation number 72, 2016 on Pharmaceutical service standard in hospital, ministry of health.*

Sankar, V. et al. (2015) 'Serious Drug-Drug Interactions in the Prescriptions of Diabetic Patients', *Medical Sciences*, 3(4), pp. 93–103. doi: 10.3390/medsci3040093.

Septiar, H. E. and Utami, P. (2014) 'Kualitas Hidup Dan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Puskesmas Gedong Tengen Periode Maret-Mei 2014', I(1).

Singleton, J. dkk (2017) 'Analysis of a Community Pharmacy Intervention to Improve Low Adherence Rates to Oral Diabetes Medications', *Pharmacy*, 5(4), p. 58. doi: 10.3390/pharmacy5040058.

Sucipto, A. and Rosa, E. M. (2014) 'Efektivitas Konseling DM dalam Meningkatkan Kepatuhan dan Pengendalian Gula Darah pada Diabetes Melitus Tipe 2', *Muhammadiyah Journal of Nursing*, 1(2), pp. 9–20.

Talbert, R. L. and Dipro, J. T. (2014) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 9th edn. New york: The McGraw-Hill Companies Inc.

Tatro, D. S. (2014) *Drug Interaction Facts*. 5th edn. Edited by D. S. Tatro. Lippincott Williams & Wilkins.

Yang, H. et al. (2017) 'Association between Knowledge-Attitude-Practices and Control of Blood Glucose, Blood Pressure, and Blood Lipids in Patients with Type 2 Diabetes in Shanghai, China: A Cross-Sectional Study', *Journal of Diabetes Research*. Hindawi, 2017, pp. 1–9. doi: 10.1155/2017/3901392.

Yuniar, C. T. et al. (2012) 'Identifikasi Drug Therapy Problems (DTPs) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan di Salah Satu RS Swasta di Bandung', *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXXVII(2), pp. 59–63.