

EVALUASI DOSIS DAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIKA ORAL PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE II

EVALUATION OF ORAL ANTIDIABETIC DOSING AND DRUG INTERACTIONS IN TYPE II DIABETIC PATIENTS

Nova Hasani Furdhiyanti, Fania Putri Luhurningtyas, Ratna Sari, Yulianti
Program Studi Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo, Semarang

ABSTRAK

Indonesia tercatat sebagai negara dengan jumlah pasien diabetes mellitus tipe 2 terbanyak nomor 4 di dunia. Ketepatan pengobatan sangat diperlukan dalam keberhasilan terapi pasien diabetes mellitus tipe 2. Ketidaktepatan dosis ataupun kejadian interaksi obat dapat menyebabkan kegagalan terapi atau bahkan menimbulkan efek yang tidak diinginkan pada pasien. Pasien diabetes mellitus tipe 2 biasanya memiliki penyakit penyerta sehingga cenderung mendapatkan terapi dengan banyak obat, sehingga meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat. Interaksi obat-obat dengan oral antidiabetes diketahui ada yang dapat mengancam jiwa. Penelitian bertujuan untuk mengetahui ketepatan dosis obat antidiabetika oral dan kejadian interaksi obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Penelitian ini adalah penelitian observasional retrospektif yang bersifat deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif, dan metode sampling adalah *purposive sampling*. Subjek penelitian adalah semua pasien DM tipe 2 usia 26 - 65 tahun, yang mendapat terapi antidiabetes oral periode tahun 2016 di Instalasi rawat inap RS Islam Sultan Agung Semarang, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisa kejadian interaksi obat dan ketepatan dosis (berdasarkan parameter dosis dan frekuensi pemberian). Hasil penelitian pada 86 subyek penelitian menunjukkan terapi tunggal yang paling banyak digunakan adalah metformin (50,98%) sedangkan terapi kombinasi yang paling digunakan adalah metformin dan glimepirid (57,14%). Kejadian interaksi obat sebanyak 5%, yaitu antara glimepirid dan aspirin dengan mekanisme farmakokinetik yang terjadi pada 4 pasien. Persentase ketidaktepatan dosis obat antidiabetik oral sebesar 3,5%, yang terjadi pada pasien yang menggunakan metformin dan akarbose.

Kata kunci : antidiabetes oral, DM tipe 2, dosis, interaksi obat

ABSTRACT

Indonesia is listed as the country with the highest type 2 diabetes mellitus patients number 4 in the world. Accuracy of treatment is necessary in the success of therapy for type 2 diabetes mellitus patients. Inaccurate dosage or drug interaction events can lead to treatment failure or even cause adverse effects in patients. Patients with type 2 diabetes mellitus usually have comorbidities that tend to get therapy with many drugs, thus increasing the risk of drug interactions. Drug interactions with oral antidiabetes are known to exist that can be life-threatening. The aim of this research was to know the accuracy of dose of oral antidiabetika drug and drug interaction event in type 2 diabetes mellitus patient. This research was a descriptive retrospective observational study. Data collection was done retrospectively, and sampling method is *purposive sampling*. Research subjects were all inpatients of type 2 diabetes mellitus 26 - 65 years old, who received oral antidiabetes therapy period 2016 at RS Sultan Agung Semarang, and meet the criteria of inclusion and exclusion. The data analyzed the incidence of drug interaction and dosage accuracy (based on dose parameter and frequency of administration). The results of the study in 86 subjects showed that the most widely used single therapy was metformin (50,98%) while the most used combination therapy was metformin and glimepiride (57,14%). The incidence of drug interaction was 5%, between glimepiride and aspirin with a pharmacokinetic mechanism occurring in 4 patients. The percentage of inaccurate doses of oral antidiabetic drugs was 3.5%, which occurred in patients taking metformin and acarbose.

Key words : oral antidiabetic, type 2 diabetes mellitus, dosage, drug interaction

Korespondensi Penulis:

Nova Hasani Furdhiyanti

Program Studi Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo

Email : novahasani@gmail.com

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit yang epideminya ada di seluruh dunia, dan prevalensinya meningkat dengan cepat baik di negara berkembang maupun negara maju². Diabetes mellitus merupakan faktor resiko dari beberapa penyakit, diantaranya adalah gagal

ginjal terminal dan gagal ginjal kronis. Prevalensi pasien gagal ginjal kronis paling besar adalah pada pasien diabetes mellitus, yaitu sebesar 40,2%. Penyakit ini juga menyebabkan kecacatan dan kematian pada pasien diseluruh dunia¹⁹. Angka kejadian DM tipe 2 meningkat pesat pada dewasa maupun anak-anak. Kasus baru DM tipe 2 diperkirakan meningkat tiap tahunnya dari 8 per 1000 pasien menjadi 15 per 1000 pasien pada tahun 2050. Dramatisnya angka kejadian DM Tipe 2 pada masyarakat berkaitan dengan obesitas dan menurunnya aktivitas fisik⁹.

Pasien DM tipe 2 biasanya memiliki beberapa penyakit penyerta yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien tersebut⁴. Pasien cenderung mendapatkan terapi dengan banyak obat, sehingga meningkatkan efek samping obat dan resiko terjadinya interaksi obat. Interaksi obat-obat dengan oral antidiabetes diketahui ada yang dapat mengancam jiwa. Paling banyak kejadiannya diawali dari laporan kasus, namun belakangan pemahaman mengenai mekanismenya sudah banyak meningkat²¹.

Interaksi obat terjadi ketika suatu obat mengubah efek obat lain, dan dapat membahayakan jika interaksi obat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efek utama obat²⁰. Hasil studi epidemiologi menyatakan satu pertiga pasien mengalami polifarmasi, dan 15% diantaranya potensial mengalami interaksi obat yang berbahaya. Sebanyak 62% pasien mengalami satu kejadian interaksi, sedangkan 38% mengalami dua atau lebih kejadian interaksi. Salah satu obat dengan kejadian interaksi terbesar adalah antidiabetes oral³.

Terapi dengan antidiabetes oral akan optimal salah satunya jika diberikan dengan dosis yang tepat. Dosis yang tepat akan menentukan keberhasilan pengobatan pada pasien. Seringkali pemilihan dosis yang tepat akan menghasilkan rasio manfaat dan resiko yang paling optimal pada pasien¹⁷.

Interaksi obat dapat mengubah profil farmakokinetika suatu obat, sehingga mempengaruhi kadar suatu obat di dalam darah. Maka perlu dilakukan penelitian untuk

mengetahui terjadinya interaksi obat dan mengevaluasi ketepatan dosis antidiabetes oral pada pasien diabetes melitus tipe 2. Penelitian mengenai dosis atau interaksi obat pada pasien diabetes tipe 2 sudah pernah dilakukan, tetapi penelitian yang menggabungkan evaluasi dosis dan interaksi obat belum pernah dilakukan.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional yang bersifat deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif, dan metode sampling adalah *purposive sampling*. Subjek penelitian adalah semua pasien DM tipe 2 usia 26 – 65 tahun, yang mendapat terapi antidiabetes oral periode tahun 2016 di Instalasi rawat inap RS Islam Sultan Agung Semarang, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Perhitungan besar sampel menggunakan Persamaan 1¹⁴ dimana n adalah jumlah sampel minimal yang diukur, N adalah jumlah populasi (sebanyak 618 pasien), dan d adalah nilai signifikansi. Peneliti menetapkan nilai d adalah 0,1. Didapatkan besar sampel minimal adalah 86 pasien. Sampel dalam penelitian diperoleh sebanyak 86 pasien.

$$n = \frac{N}{1+N(d)^2} \quad n = \frac{618}{1+618(0,1)^2}$$

$$n = 86 \dots \dots \dots (1)$$

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap (laki-laki dan perempuan) usia 26 – 65 tahun, yang mendapat terapi antidiabetes oral, baik monoterapi ataupun kombinasi, dan pasien dengan data rekam medis yang lengkap. Kriteria eksklusi sampel adalah pasien yang menjalani hemodialisa.

Data yang diperoleh kemudian dianalisis interaksi obat yang terjadi, yaitu interaksi berdasarkan mekanisme (farmakokinetik dan farmakodinamik) dan interaksi berdasarkan tingkat signifikansi atau tingkat keparahan (*minor*, *moderat*, dan *mayor*) berdasarkan buku standar yang ada, yaitu *Drug Interaction Fact*²⁰. Ketepatan dosis antidiabetes oral dianalisis berdasarkan takaran maupun frekuensi sesuai *Drug Information Handbook*¹⁰.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini berjumlah 86 pasien. Karakteristik subyek yang dicatat diantaranya jenis kelamin, usia (Tabel I), dan obat antidiabetes oral yang digunakan pasien (Tabel II). Berdasarkan jenis kelamin, subyek penelitian terdiri dari 53 pasien perempuan (62%) dan 33 pasien laki-laki (38%). Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa 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 berisiko menderita diabetes mellitus tipe 2⁵.

Delapan puluh enam pasien yang menjadi subyek penelitian terbagi dalam 4 kelompok umur, yaitu umur 26 – 35 tahun, 36 – 45 tahun, 46 – 55 tahun, dan 56 – 65 tahun. Subyek penelitian ini terdiri dari 1 atau 1% pasien yang berumur 26 – 35 tahun, 12 atau 14% pasien berumur 36 – 45 tahun, 38 atau 44% pasien berumur 46 – 55 tahun, dan 35 atau 41% pasien berumur 56 – 65 tahun. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 meningkat seiring dengan usia⁹. Akan tetapi risiko kardiovaskuler secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dewasa (<60 tahun), khususnya wanita. Salah satu faktor penyebabnya adalah karena merokok¹.

Obat yang paling banyak digunakan dalam terapi adalah metformin (Tabel II). Metformin merupakan obat pilihan pertama untuk terapi diabetes melitus tipe 2, kecuali kontraindikasi. Metformin masih menjadi terapi utama pasien diabetes melitus tipe 2 selama bertahun-tahun. Mekanisme inti dari metformin adalah pengubahan metabolisme energi sel. Metformin menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat glukoneogenesis oleh hepar dan melawan aksi glukagon. Selain itu juga mampu mengubah sensitivitas insulin¹⁸. Metformin diketahui juga dapat membantu penurunan berat badan dalam 12 bulan¹².

Terapi kombinasi yang paling digunakan adalah metformin dan glimepirid.

Kombinasi metformin dan glimepirid secara signifikan dapat menurunkan glukosa darah puasa, glukosa darah post prandial, kadar HbA1c, dan kadar Hcy (*homocysteine*). Selain itu juga mampu menurunkan kolesterol total dan trigliserida, menurunkan LDL dan meningkatkan HDL, sehingga dapat mengurangi risiko kardiovaskuler pada pasien⁷.

Terdapat empat pasien yang potensial mengalami interaksi obat, seluruhnya berinteraksi farmakokinetika. Interaksi terjadi antara glimepiride dan asetosal dengan nilai signifikansi 2 sebanyak 4 pasien (5%). Aspirin menurunkan kadar glukosa plasma dan meningkatkan insulin. Penghambatan sintesis prostaglandin dapat menyebabkan penghambatan respon akut insulin terhadap glukosa. Perebutan ikatan dengan protein juga diduga merupakan mekanisme interaksi antara glimepirid dan aspirin²⁰.

Menurut Patel¹⁶, aspirin dan glimepiride berinteraksi pada fase distribusi. Aspirin merebut tempat ikatan glimepirid dengan albumin, sehingga efek glimepiride menjadi lebih besar. Aspirin juga dapat menurunkan ekskresi glimepiride. Oleh karena itu diperlukan penyesuaian dosis glimepiride pada pasien yang juga menggunakan aspirin. Pasien juga harus dimonitor tanda dan gejala hipoglikemia.

Penelitian yang dilakukan oleh Lira dkk¹¹ menemukan 75,55% kejadian interaksi obat pada pasien DM Tipe 2. Sedangkan penelitian lainnya menemukan kejadian interaksi obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 sebesar 16,67%¹³. Jika dibandingkan dua penelitian tersebut, angka kejadian interaksi pada penelitian lebih rendah (4%).

Penyebab masalah terkait obat yang berkaitan dengan pemilihan dosis adalah dosis obat terlalu rendah, dosis obat terlalu tinggi, frekuensi kurang sering, frekuensi terlalu sering, tidak ada pemantauan terapi obat, masalah farmakokinetika yang membutuhkan penyesuaian dosis, penurunan atau peningkatan status penyakit pasien yang membutuhkan penyesuaian dosis.

Tabel I. Distribusi Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik Subyek	Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	53	62
Laki-laki	33	38
Total	86	100
Umur		
26 – 35 tahun	1	1
36 – 45 tahun	12	14
46 – 55 tahun	38	44
55 – 65 tahun	35	41
Total	86	100

Tabel II. Distribusi Penggunaan Obat Antidiabetik Tunggal dan Kombinasi

Golongan	Nama Obat	Jumlah	Persentase (%)
Tunggal			
Sulfonilurea	Glimepirid	14	27,46
	Glibenklamid	2	3,92
Biguanid	Metformin	26	50,98
Alpha-glukosidase inhibitor	Acarbose	2	3,92
DPP4 Inhibitor	Linagliptin	4	7,84
	Saxagliptin	1	1,96
	Sitagliptin	2	3,92
Total		51	100
Kombinasi			
Biguanid + Sulfonilurea	Metformin + Glimepirid	20	57,14
	Metformin + Glibenklamid	3	8,57
	Metformin + Gliclazid	1	2,86
Sulfonilurea + Alpha glukosidase	Glimepirid + Acarbose	1	2,86
Biguanid + Tiazolidinedion	Metformin + Pioglitazon	6	17,14
Biguanid + DPP4 Inhibitor	Metformin + Linagliptin	3	8,57
	Metformin + Saxagliptin	1	2,86
Total		35	100

Penelitian ini mengevaluasi dosis antidiabetes oral dari segi dosis dan frekuensi. Sebanyak dua pasien terdapat ketidaktepatan dosis (dosis kurang dan frekuensi kurang) dan satu pasien ketidaktepatan frekuensi (frekuensi kurang). Ketidaktepatan dosis terjadi pada metformin dan acarbose. Jika dibandingkan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Lira dkk pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di instalasi rawat

inap Rumah Sakit Kalooran Gmim Amurang¹¹ dan Nazilah dkk. di Instalasi Rawat Inap RSD dr. Soebandi Jember, yang tidak menemukan adanya ketidaktepatan pada dosis obat antidiabetika oral (dosis 100% tepat)¹³, maka hasil penelitian ini menyimpulkan masih diperlukan perbaikan untuk mencegah ketidakrasionalan pengobatan terutama yang berkaitan dengan dosis.

Tabel III. Persentase Ketepatan Dosis Antidiabetik Oral Tunggal Dan Kombinasi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II

Variasi	Dosis	Jumlah	Persentase (%)
Tunggal	Tepat	48	94
	Tidak tepat (frekuensi kurang dan dosis kurang)	3	6
	Total	51	100
Kombinasi	Tepat	35	100
	Tidak tepat	0	0
	Total	35	100

Kasus dalam penelitian terdapat dua pasien yang mendapat metformin dengan dosis 500 mg satu kali sehari (Tabel 3). Dosis metformin yang dianjurkan adalah dosis awal 500 mg dua kali sehari atau 850 mg satu kali sehari, kemudian dapat ditingkatkan menjadi 500 mg 3x sehari, dosis maksimumnya yaitu 2550 mg/hari¹⁰. Metformin dengan dosis lebih tinggi dapat menurunkan HbA1c lebih besar tanpa meningkatkan efek samping gastrointestinal⁸.

Metformin dosis rendah dapat digunakan pada pasien gangguan ginjal. Penggunaan metformin terbatas pada pasien gagal ginjal kronis karena resiko terjadinya laktat asidosis. Metformin aman pada pasien gagal ginjal kronis jika dosis metformin diturunkan dan dilakukan pemantauan kadarnya dalam darah⁶. Bahkan disebutkan metformin adalah obat yang paling aman digunakan pada pasien gangguan ginjal, dengan catatan kadar kreatinin stabil¹⁵. Akan tetapi status pasien dalam penelitian tidak mengalami gagal ginjal kronis, ditandai dengan nilai kreatinin serum 0,8 mg/d, dan satu pasien lagi tidak diperiksa kadar kreatininnya, sehingga dosis metformin kurang.

Ketidaktepatan dosis juga terjadi pada pasien yang menggunakan akarbose. Kasus dalam penelitian ini, pasien mendapat akarbose dengan dosis 100 mg dua kali sehari. Pemberian akarbose dengan frekuensi dua kali sehari adalah tidak tepat. Menurut Lacy dkk. dosis Akarbose yang dianjurkan adalah dosis awal 25 mg 3x sehari kemudian dapat ditingkatkan menjadi 50-100 mg 3x sehari¹⁰. Akarbose sedikit diabsorpsi lewat saluran gastrointestinal, bioavailabilitas per oral kurang dari 2%. Obat ini dimetabolisme secara ekstensif oleh amylase

menjadi metabolit inaktif, dan waktu paruhnya 2,8 jam.

KESIMPULAN

Kesimpulan yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian adalah potensi kejadian interaksi adalah sebanyak 4 pasien (5%) dimana obat yang berinteraksi adalah glimepirid dan aspirin, sedangkan ketidaktepatan dosis sebanyak 3 pasien (3,5%) yaitu 2 pasien dosis dan frekuensi kurang serta 1 pasien frekuensi kurang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Mukhtar, S.B., Fadhil, N.N., dan Hanna, B.E., 2012. General and gender characteristics of type 2 diabetes mellitus among the younger and older age groups. *Oman Medical Journal*, **27**: 375–382.
2. Berry, C., Tardif, J.-C., dan Bourassa, M.G., 2007. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**: 631–642.
3. Bjerrum, L., Andersen, M., Petersen, G., dan Kragstrup, J., 2003. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, **21**: 153–158.
4. Boyle, J.P., Thompson, T.J., Gregg, E.W., Barker, L.E., dan Williamson, D.F., 2010. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics*, **8**: 29.

5. Cheekurthy, A.J.P., Rambabu1, C., dan Kumar, A., 2016. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Women and the Associated Risk Factors. *Research & Reviews: J Nurs Health Scie*, **2**: 1–5.
6. Duong, J.K., Roberts, D.M., Furlong, T.J., Kumar, S.S., Greenfield, J.R., Kirkpatrick, C.M., dkk., 2012. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **14**: 963–965.
7. Hassan, M.H. dan Abd-Allah, G.M., 2015. Effects of metformin plus gliclazide versus metformin plus glimepiride on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **28**: 1723–1730.
8. Hirst, J.A., Farmer, A.J., Ali, R., Roberts, N.W., dan Stevens, R.J., 2012. Quantifying the Effect of Metformin Treatment and Dose on Glycemic Control. *Diabetes Care*, **35**: 446–454.
9. Kroon, L.A. dan Williams, C., 2013. Diabetes Mellitus, dalam: *Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
10. Lacy, C.F., Armstrong, L., Goldman, M.P., dan Lance, L.L., 2014. *Drug Information Handbook*, 17th ed. Lexi-Comp, Incorporated, Amerika.
11. Lira, C.P., Widya, A.L., dan Wewengkang, D.S., 2017. Potensi Drug Related Problems (Drps) Penggunaan Obat Antidiabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Kalooran Gmim Amurang. *Pharmacon*, **6**: .
12. Mogul, H., Freeman, R., dan Nguyen, K., 2016. Metformin-Sustained Weight Loss And Reduced Android Fat Tissue At 12 Months In Empowir (Enhance The Metabolic Profile Of Women With Insulin Resistance): A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial Of Normoglycemic Women With Midlife Weight Gain. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, **22**: 575–586.
13. Nazilah, K., Rachmawati, E., dan Subagijo, P.B., 2017. Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) pada Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSD dr. Soebandi Jember Periode Tahun 2015 (Identification of Drug Related Problems (DRPs) for Type 2 Diabetes Mellitus Therapy in Hospitalized Patients. *Pustaka Kesehatan*, **5**: .
14. Notoatmodjo, S., 2015. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta, Jakarta.
15. Nye, H.J. dan Herrington, W.G., 2011. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron. Clinical Practice*, **118**: c380–383.
16. Patel, P.S., Rana, D.A., Suthar, J.V., Malhotra, S.D., dan Patel, V.J., 2014. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, **5**: 44–48.
17. Peck, R., 2018. Precision Medicine Is Not Just Genomics: The Right Dose for Every Patient. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **58**: null.
18. Pernicova, I. dan Korbonits, M., 2014. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews. Endocrinology*, **10**: 143–156.
19. Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., dkk., 2008. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, **117**: e25–146.
20. Tatro, D.S., 2012. *Drug Interaction Facts 2015*. Lippincott Williams & Wilkins.
21. Tornio, A., Niemi, M., Neuvonen, P.J., dan Backman, J.T., 2012. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends in Pharmacological Sciences*, **33**: 312–322.