

Hubungan *Drug Related Problems (DRPs)* Obat Antidiabetika terhadap Ketercapaian Kendali Glikemik pada Pasien Rawat Inap Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Nyeri Neuropati

The Relationship Between Drug Related Problems of Antidiabetic Medication with Glicemic Control of Hospitalized Type 2 Diabetes Melitus with Neuropatic Pain Patients

Anggraini Citra Ryshang Bathari^{1,2}, Fita Rahmawati^{3*}, Ika Puspita Sari³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

² Instalasi Farmasi dan Sterilisasi, Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

³ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Submitted: 14-07-2020

Revised: 29-11-2020

Accepted: 29-12-2020

Korespondensi : Fita Rahmawati : Email : malihahanun@yahoo.com

ABSTRAK

Drug Related Problems (DRPs) yang berkaitan dengan obat-obat antidiabetika sering terjadi pada pasien rawat inap Diabetes Melitus (DM) karena adanya komorbid, komplikasi, dan polifarmasi. Nyeri neuropati merupakan salah satu komplikasi DM dengan prevalensi kejadian diabetik neuropati meliputi 50% dari penyandang DM. Adanya *DRPs* dapat menyebabkan tidak tercapainya luaran terapi pasien. Penelitian ini bertujuan meneliti hubungan antara *DRPs* obat antidiabetika terhadap kendali glikemik pada pasien rawat inap DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati. Penelitian ini menggunakan rancangan *cohort* retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada. Penelitian ini melibatkan 50 pasien yang terbagi dalam kelompok yang mengalami *DRPs* sebanyak 36 pasien dan kelompok non *DRPs* sebanyak 14 pasien. Data diambil dari rekam medis pasien rawat inap periode tahun 2018-2019 yang memenuhi kriteria inklusi. *DRPs* yang dinilai meliputi pemilihan obat kurang tepat, perlu tambahan terapi, dan perlu penambahan dosis. Luaran terapi yang dinilai adalah tercapainya kendali glikemik sesuai kriteria *American Diabetic Association* 2019. Analisis hubungan *DRPs* obat antidiabetika terhadap ketercapaian kendali glikemik menggunakan *Chi-square test* dengan taraf kepercayaan 95% dan kemaknaan $p < 0,05$. Dari hasil penelitian diidentifikasi *DRPs* sebanyak 38 kejadian. Kategori kejadian *drug related problems* terdiri dari butuh tambahan terapi obat sebesar 26,3%, obat salah sebesar 55,2%, dosis terlalu rendah sebesar 18,4%. Terdapat hubungan antara *drug related problems* obat antidiabetika terhadap ketercapaian kendali glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati rawat inap ($p=0,005$). Identifikasi *DRPs* sangat diperlukan untuk mencegah timbulnya efek negatif luaran terapi pasien.

Kata kunci: Diabetes melitus type 2; *Drug related Problems*; target glikemik; komplikasi neuropati

ABSTRACT

Drug Related Problems (DRPs) associated with Type-2 Diabetes Melitus is commonly caused by multi drug prescription since Type-2 Diabetes Mellitus has comorbid dan complication diseases. Neuropathic pain has 50% prevalence of Type-2 diabetes Mellitus Complication. DRPs can cause can cause inadequate therapy that might be the risk factor leads to neuropathic pain. This study was aimed to investigate the association between drug related problems of antidiabetic medication with glicemic control of hospitalized type 2 diabetes melitus with neuropathic pain patients. Cohort-study is used in this study. 50 patients were conducted in this study that underwent Hospital treatment at Rumah Sakit Akademik Universitas Gadjah Mada during the periods of 2018-2019. This study involved 50 patients who were divided into groups that experienced DRPs by 36 patients and non DRPs by 14 patients. All of the 50 has meet the inclusions criterias. Statistical analysis was using Chi-square test 95% confidence interval ($p < 0.05$). A number of 38 DRPs have found consists of 26,3% need more therapy, 55,2% with wrong drug therapy, 18,4% inadequate dosing. There was an association between DRPs of antidiabetics regiments and glycemic target on Type-2 Diabetes Mellitus patients with neuropathic pain complication ($p=0,005$). Identification of DRPs is needed to prevent the negative effect of patient therapy outcomes.

Keywords: Drug Related Problems; glycemic target; Type-2 Diabetic mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes telah menjadi permasalahan global terbesar di abad 21¹ serta menjadi ancaman serius di dunia kesehatan. *International Diabetes Federation* (IDF) Atlas 2015 memperkirakan jumlah penderita diabetes pada tahun 2040 sebanyak 642 juta jiwa. Indonesia menduduki peringkat keenam dunia sebagai negara penyandang diabetes². Risesdas melaporkan terjadinya peningkatan prevalensi diabetes yang signifikan yaitu 6.9% di tahun 2016 menjadi 8.5% pada tahun 2018 sehingga estimasi penderita diabetes di Indonesia adalah 16 juta orang. Laporan Surveilans Terpadu Penyakit (STP) Daerah Istimewa Yogyakarta tahun 2017 menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular terbanyak keempat dengan jumlah 8.321 kasus³.

Pencegahan terhadap terjadinya komplikasi diabetik neuropati difokuskan pada pengendalian kadar glukosa darah dan modifikasi gaya hidup. Pengendalian kadar glukosa darah dapat mengurangi resiko terjadinya komplikasi *distal symmetric polyneuropathy* (DSPN) sebesar 78% pada pasien DM type 1 dan 5% - 9% pada pasien DM type 2⁴. Penelitian *Action to Control Cardiovascular Risk* (ACCORD) tahun 2010 menyebutkan bahwa penurunan resiko komplikasi DSPN perlahan namun signifikan pada pasien DM type 2 yang melakukan pengendalian glikemik dan diikuti selama 5 tahun⁵. Kondisi hiperglikemia dikaitkan dengan kejadian komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular sehingga diperlukan penanganan yang tepat⁶.

Salah satu bentuk manajemen DM adalah intervensi farmakologis untuk mencapai target luaran terapi yang diharapkan. Seringkali pasien DM mengalami penyulit atau komorbid sehingga beresiko mengalami *drug related problems* (DRPs). DRPs didefinisikan sebagai suatu kejadian permasalahan pengobatan baik aktual maupun potensial yang dapat berpengaruh terhadap luaran terapi yang akan dicapai pasien⁷. Sebuah penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi DRPs yang muncul

pada pasien DM type 2 dengan komplikasi dislipidemia memberikan hasil 406 DRPs berhasil diidentifikasi dan 91,8% dari total pasien (n = 191) setidaknya mengalami satu kejadian DRPs dengan rerata $1,94 \pm 1,1$ masalah tiap pasien⁸. Penelitian lain melakukan identifikasi DRPs pada pasien DM type 2 dengan hipertensi, memberikan hasil 387 DRPs teridentifikasi dengan 90,5% dari total pasien (n = 200) mengalami setidaknya satu DRPs dengan rerata $1,9 \pm 1,2$ masalah tiap pasien⁹. Studi terdahulu telah menghubungkan antara DRPs dengan kadar glukosa darah¹⁰, tetapi sejauh ini belum ditemukan adanya penelitian yang menghubungkan kejadian DRPs dengan ketercapaian kendali glikemik pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara DRPs obat antidiabetika terhadap kendali glikemik pada pasien rawat inap DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati. Apoteker diharapkan dapat melakukan identifikasi dan melakukan pencegahan terhadap kejadian DRPs agar tercapai hasil terapi yang terbaik bagi pasien.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *cohort* retrospektif. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan *ethical clearance* dari komite etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada No. KE/FK/0118/EC/2020.

Pengumpulan subyek dilakukan dengan menggunakan data retrospektif rekam medis pasien rawat inap periode 2018-2019. Pengumpulan sampel dilakukan dengan menggunakan teknik *purposive sampling* terhadap pasien DM tipe 2 rawat inap di bangsal Penyakit Dalam RSA UGM. Subyek dari penelitian ini adalah pasien rawat inap dengan diagnosa DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati yang menjalani rawat inap tahun 2018-2019 di RSA UGM sesuai kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dewasa (>18 tahun) menjalani rawat inap di bangsal

Penyakit Dalam RSA UGM dengan diagnosa DM tipe 2 disertai nyeri neuropati, mendapatkan terapi antidiabetika baik oral maupun injeksi, dan bukan pasien kritis (ICU). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang mengalami sepsis atau infeksi yang didapat di rumah sakit selama masa perawatan dan pasien pulang paksa. Subyek penelitian terbagi dalam dua kelompok, yaitu kelompok pasien dengan kejadian *DRPs* antidiabetika dan kelompok pasien yang tidak mengalami kejadian *DRPs* dengan jumlah masing-masing 36 dan 14 pasien.

Penentuan rumus besar sampel dilakukan dengan menggunakan rumus besar sampel:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

dengan nilai P_1 (proporsi kelompok terpapar *DRPs* hasil studi pendahuluan sebesar 0,64) dan Z_{α} serta Z_{β} yang ditetapkan masing-masing 1,64 dan 0,842; maka jumlah minimal sampel yang diperlukan pada masing-masing kelompok adalah 29. Pada penelitian ini jumlah sampel sebanyak 50 sampel dengan kekuatan penelitian sebesar 90%

DRPs kategori potensial dan aktual diidentifikasi pada penelitian ini. Kategori *DRPs* meliputi butuh tambahan terapi obat yang didefinisikan jika dalam penelitian ini terdapat suatu kondisi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan bahwa pasien membutuhkan tambahan terapi obat untuk memperbaiki kondisinya namun pasien belum mendapatkan terapi tersebut selama pasien menjalani rawat inap, kategori *DRPs* obat salah didefinisikan bila obat yang diberikan untuk pasien merupakan obat yang efektif tetapi bukan yang paling aman, dan kategori *DRPs* dosis terlalu rendah.

Pengukuran luaran terapi dilihat dari pemeriksaan kadar glukosa sewaktu (GDS) dan atau glukosa puasa (GDP) yang hasilnya dinilai berdasarkan target kendali glukosa darah berdasarkan *American Diabetes*

Association 2019. Evaluasi GDS dan atau GDP saat pasien pertama kali masuk untuk dirawat inap akan dicatat sebagai data awal dan akan dilakukan pengukuran ulang terhadap GDS dan atau GDP sebelum pasien pulang untuk mengevaluasi ketercapaian kendali glikemik. Luaran terapi dikelompokkan menjadi tercapai dan tidak tercapai. Kriteria tercapai bila hasil pemeriksaan GDS < 200mg/dL dan atau GDP < 130 mg/dL. Kriteria tidak tercapai bila hasil pemeriksaan GDS > 200 mg/dL dan atau GDP > 130 mg/dL.

Hubungan *DRPs* terhadap ketercapaian kendali glikemik dianalisis menggunakan *Chi square test*. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan terdapat hubungan antara *DRPs* dengan luaran klinis ketercapaian kendali glikemik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik demografi pasien pada penelitian ini meliputi distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, dan lama rawat inap. Distribusi karakteristik demografi pasien tersaji dalam tabel I.

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes yang meliputi menghilangkan keluhan DM, mengurangi komplikasi akut, mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mkiroangiopati dan makroangiopati, serta turunnya morbiditas dan mortalitas DM. Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif¹¹.

Obat antidiabetika yang digunakan di Rumah Sakit Akademik UGM meliputi dua jenis sediaan yaitu antidiabetika oral dan injeksi (Tabel II). Obat ini dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi tergantung pada respon klinis pasien dan hasil dari pemeriksaan glukosa darah.

Upaya pencegahan terhadap terjadinya diabetik neuropati dilakukan melalui pengendalian glukosa dan modifikasi gaya hidup. Optimalisasi kendali glukosa dapat mencegah atau memperlambat progresifitas

Tabel I. Karakteristik Demografi Pasien DM Tipe 2 Dengan Komplikasi Nyeri Neuropati Rawat Inap

Karakteristik Demografi	Jumlah Pasien kelompok DRP (N=36)	Jumlah Pasien kelompok non DRP (N=14)	Jumlah Pasien (N=50)
Jenis kelamin			
Laki-laki	17 (47,3%)	5 (35,7%)	23 (46%)
Perempuan	19 (52,7%)	9 (64,3%)	27 (54%)
Usia			
20-34 tahun	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (2%)
35-49 tahun	7 (19,4%)	3 (21,4%)	9 (18%)
50-64 tahun	23 (63,9%)	9 (64,3%)	32 (64%)
≥ 65 tahun	5 (13,9%)	2 (14,3%)	8 (16%)
Durasi menderita DM			
< 5 tahun	17 (47,2%)	6 (42,8%)	19 (38%)
5-10 tahun	17 (47,2%)	6 (42,8)	27 (54%)
> 10 tahun	2 (5,6%)	2 (14,3)	4 (8%)

Tabel II. Pola Peresepan Obat Antidiabetika Pada Pasien DM tipe 2 dengan Komplikasi Nyeri Neuropati Rawat Inap di Rumah Sakit Akademik UGM

Pola Peresepan	Golongan Obat Antidiabetika	Jumlah pasien	Persentase (%)
Tunggal	Insulin <i>rapid acting</i>	18	36
	Insulin <i>long acting</i>	5	10
	Biguanide	6	12
	Thiazolidinedione	4	8
Kombinasi 2 obat	Biguanide + thiazolidinedione	4	8
	<i>Human premixed</i> insulin	5	10
	Insulin <i>rapid acting</i> + biguanide	4	8
	Insulin <i>rapid acting</i> + <i>long acting</i>	1	2
	Sulfonilurea + biguanide	1	2
Kombinasi 3 obat	Acarbose + biguanide + thiazolidinedione	1	2
	Insulin <i>rapid acting</i> + biguanide + thiazolidinedione	1	2
Total		50	100

komplikasi distal simetrik polineuropati⁴. Tabel II menunjukkan penggunaan antidiabetika tunggal paling banyak adalah insulin *rapid acting* sebesar 36%. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan penggunaan insulin *rapid acting* subkutan sebelum makan frekuensi 4 - 6 jam atau jika pasien menerima nutrisi enteral maupun parenteral diindikasikan untuk koreksi hiperglikemia¹². Kondisi hiperglikemia pada pasien DM tipe 2 yang

dirawat inap adalah ketika glukosa darah >140 mg/dL. Terapi insulin harus segera diberikan pada kondisi hiperglikemia persisten (glukosa darah ≥180 mg/dL). Target terapi yang direkomendasikan adalah kadar gula darah antara 140 - 180 mg/dL untuk pasien *critical* maupun *non critical*²⁹.

Pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati di RSA UGM sebagian besar masuk rumah sakit melalui instalasi gawat darurat dengan keluhan lemas, nyeri pada

kedua tungkai, dan seringkali dalam keadaan hiperglikemia. Pada kondisi yang memerlukan regulasi glukosa darah yang relatif cepat dan tepat, insulin merupakan pilihan terbaik karena kerjanya cepat dan dosisnya dapat disesuaikan dengan hasil kadar glukosa darah. Prinsip terapi insulin dimulai dari dosis kecil yang kemudian dinaikkan secara bertahap, untuk mencegah hipoglikemia dan mungkin dapat memerlukan terapi kombinasi oral dan insulin atau insulin saja¹¹.

Kombinasi dua obat yang banyak digunakan pada penelitian ini adalah *human premixed* sebesar 16,94%. Insulin *premixed* merupakan campuran antara *short-acting* insulin dengan *intermediate-acting* insulin dalam kombinasi dosis tetap 30/70 atau 50/50. Keuntungan penggunaan *human premixed insulin* ini adalah dosis yang akurat, efikasi, dan kenyamanan dari pasien karena dapat meningkatkan kepatuhan penggunaan insulin dan dapat digunakan untuk pengendalian glukosa jangka panjang¹³. Namun demikian pada penelitian ini belum semua pasien dapat terkendali kadar glukosa dengan penggunaan insulin *premixed*. Hal ini dapat disebabkan karena dosis yang tidak adekuat sehingga dibutuhkan penambahan dosis.

Banyak pasien DM tipe 2 dewasa mendapatkan lebih dari 1 golongan obat antidiabetika untuk mencapai kendali glukosa yang adekuat. Kendali glukosa dapat mengurangi resiko mikrovaskular seperti neuropati dan retinopati. Kombinasi dua antidiabetika oral yang paling banyak pada penelitian ini adalah biguanide (metformin) dan thiazolidinedione (pioglitazone). Metformin merupakan *first line* pengobatan DM tipe 2, obat ini memiliki efikasi yang baik, aman, dan murah. Metformin diberikan pertama kali saat pasien terdiagnosa DM tipe 2 kecuali bila terdapat kontraindikasi. Pada kebanyakan kasus, penggunaan metformin dikombinasikan dengan modifikasi gaya hidup. Pada pasien yang tidak dapat mencapai target A1C yang telah ditentukan selama 3 bulan dan pasien tidak memiliki penyakit penyerta ASCVD atau CKD,

dipertimbangkan penggunaan kombinasi metformin dengan enam obat antidiabetik yaitu sulfonilurea, thiazolidinedione, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP-1 reseptor agonis, atau insulin basal. Pemilihan obat ini harus berdasarkan efek spesifik obat dan kondisi pasien²⁹.

Thiazolidinedione merupakan agonis PPAR- γ . Obat ini meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan otot, hati, dan lemak secara tidak langsung³⁰. Studi *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (Proactive Study)* menyatakan pioglitazone mengurangi mortalitas dari non fatal infark miokard dan stroke infark pada pasien DM tipe 2 yang beresiko tinggi terhadap penyakit makrovaskular¹⁴. Penelitian *cohort Korean NHIS claim database* yang mengikutsertakan 349.476 pasien DM tipe 2 menyebutkan penggunaan kombinasi metformin dan pioglitazone dihubungkan dengan penurunan total kejadian CVD, resiko stroke iskemik, dan peningkatan resiko gagal jantung dibandingkan penggunaan kombinasi DPP4i dan metformin¹⁵.

Identifikasi Drug Related Problems

Pada penelitian ini identifikasi dan penilaian terhadap terjadinya kejadian *drug related problems* dilakukan dengan menilai efektifitas obat antidiabetika dalam menurunkan glukosa darah pasien sesuai dengan sasaran glikemik sesuai rekomendasi dari *American Diabetes Association* (2019) dan rekomendasi dokter penanggung jawab pasien. Hasil penelitian menunjukkan dari total 50 pasien ditemukan 38 kejadian *DRPs*. Tabel III menunjukkan jenis *DRPs* yang teridentifikasi.

Butuh tambahan terapi obat

Butuh tambahan terapi obat didefinisikan sebagai suatu kondisi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan bahwa pasien membutuhkan tambahan terapi obat untuk memperbaiki kondisinya, namun pasien belum mendapatkan terapi tersebut selama pasien menjalani rawat inap. Termasuk dalam

Tabel III. *Drug Related Problems* Obat Antidiabetika Pada Pasien Rawat Inap DM Tipe 2 dengan Nyeri Neuropati

Kategori DRPs	Jumlah Kejadian	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Butuh tambahan terapi obat	10	10	26,3
Obat salah	21	21	55,2
Dosis terlalu rendah	7	7	18,4
Total	38	38	100

Tabel IV. Kondisi yang Membutuhkan Terapi Tambahan Obat

Pasien	Obat yang Diterima	Obat yang Dibutuhkan	Kadar Glukosa Pada Pemeriksaan Akhir
1	Pioglitazone 1x15 mg	insulin basal	GDS 235 mg/dL, GDP 198 mg/dL, GD2JPP 216 mg/dL
7	Lantus 1x20 unit	Insulin rapid	GDS 249 mg/dL, GDP 203 mg/dL
14	Novorapid 3x19 unit	Insulin basal	GDS 162 mg/dL, GDP 225, GD2JPP 296
15	Pioglitazone 1x15 mg, metformin 3x500 mg	insulin basal	GDS 259 mg/dL, GDP 225 mg/dL, GD2JPP 270 mg/dL
21	Pioglitazone 1x15 mg	insulin basal	GDS 198 mg/dL, GDP 221 mg/dL, GD2JPP 216 mg/dL
23	Novorapid 3x19 unit	Insulin basal	GDS 162 mg/dL, GDP 211 mg/dL, GD2JPP 314 mg/dL
29	Lantus 1x20 unit	Insulin rapid	GDS 362 mg/dL, GDP 362 mg/dL, GD2JPP 160 mg/dL
30	Lantus 1x32 unit	Insulin rapid	GDS 203 mg/dL, GDP 203 mg/dl
34	Novorapid 3x12 unit, metformin 3x500 mg	Insulin basal	GDS 464 mg/dL, GDP 261 mg/dL, GD2JPP 268 mg/dL
39	Lantus 1x20 unit	Insulin rapid	GDS 490 mg/dL, GDP 209 mg/dL, GD2JPP 218 mg/dL

kategori ini adalah diperlukannya kombinasi obat antidiabetik untuk mengatasi kadar gula darah pasien yang masih belum mencapai target terapi.

Penyebab terjadinya *DRPs* kategori butuh tambahan terapi obat pada 10 pasien ini adalah kondisi hiperglikemia yang masih dialami pasien selama dirawat inap meski sudah diberikan obat antidiabetika. Obat antidiabetika yang sudah diberikan ke pasien dinilai belum dapat mengendalikan kadar glukosa baik puasa, sewaktu maupun dua jam setelah makan sehingga perlu diberikan kombinasi untuk meningkatkan efek sinergisme obat antidiabetika.

Penambahan terapi insulin direkomendasikan oleh American Diabetes Association (2019) pada pasien diabetes

melitus tipe 2 yang mengalami hiperglikemia pada perawatan rawat inap. Pada pasien no 1, 15, dan 21 terlihat kadar glukosa darah sewaktu, puasa, dan 2 jam *post prandial* masih pada rentang diatas 180 - 200 mg/dL. Pada kasus ini kendali glukosa *prandial* maupun *post prandial* belum tercapai. Kombinasi antara obat antidiabetika oral dan insulin diindikasikan bila terapi tunggal antidiabetika oral atau kombinasi antidiabetika oral belum dapat mencapai target glikemi²⁹.

Pioglitazone merupakan obat golongan thiazolidinedion dan bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan otot, hati, dan lemak serta memiliki efek dalam mengurangi produksi glukosa hepatic^{16, 31}. Pioglitazone dapat mengurangi A1C sebesar 1,5% dan gula darah puasa

Tabel V. Profil Pemeriksaan Gula Darah Pasien yang Menerima Terapi Insulin Basal

Pasien	GDS		GDP		GD2JPP	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
7	348	249	207	203	287	
29	509	362	246	362	242	160
30	348	203	207	203	287	
39	795	490	334	209	329	218

sebesar 60 - 70 mg/dL³⁰. Pasien nomor 1 telah mendapatkan pioglitazone 15 mg, namun glukosa *post prandial* pasien 216 mg/dL dan belum terkontrol sampai pasien pulang. Demikian pula dengan glukosa *prandial* masih tinggi yaitu 198 mg/dL. Kondisi ini menyebabkan sasaran glikemik pasien tidak tercapai sehingga membutuhkan terapi obat tambahan untuk dapat mengatasi tingginya kadar glukosa *prandial* maupun *post prandial* pasien. Hal serupa juga dialami pada pasien nomor 15 dan 21 dimana kadar glukosa *post prandial* masih diatas 200 mg/dL dan glukosa *prandial* masing-masing sebesar 225 mg/dL dan 221 mg/dL. Disarankan insulin basal untuk mengatasi tingginya glukosa *prandial*. Penggunaan insulin *rapid* atau *short acting* diindikasikan pada pasien yang membutuhkan koreksi hiperglikemia¹². Regimen insulin basal dan *prandial* juga merupakan terapi yang dipilih pada pasien non krtitikal dengan intake nutrisi yang baik²⁹. Penggunaan tunggal *sliding scale* insulin dalam jangka waktu yang lama pada pasien rawat inap sangat tidak dianjurkan¹⁷. Kombinasi insulin dan pioglitazone menurunkan HbA1C sebesar 0,6 - 2,1%¹⁸. Terapi kombinasi ini terbukti memberikan manfaat pada pasien diabetes di Jepang. Kombinasi pioglitazone dan insulin juga meningkatkan efek dalam kendali glukosa¹⁹. Kombinasi antara pioglitazone dan insulin dapat meningkatkan efek samping retensi cairan dan gagal jantung kongesti, sehingga penggunaannya harus hati-hati dan dihindari pada pasien dengan resiko penyakit gagal jantung²⁰.

Kondisi yang memerlukan tambahan terapi obat berikutnya adalah pasien nomor 7, 29, 30, dan 39. Keempat pasien telah menerima

insulin basal (Lantus), namun gula darah sewaktu, *prandial*, maupun *post prandial* belum mencapai target walaupun terlihat kecenderungan penurunan gula darah (Tabel V).

Pada Tabel V dapat dilihat terdapat kecenderungan penurunan kadar glukosa darah pada keempat pasien yang menggunakan terapi insulin basal. Hanya pasien nomor 29 yang menunjukkan kenaikan GDP *post* pemberian insulin basal walaupun terdapat perbaikan yang cukup signifikan pada GDS dan GD2JPP. Insulin basal merupakan regimen insulin yang paling nyaman yang digunakan dan penggunaannya dapat ditambahkan bersama metformin atau obat antidiabetika oral yang lain. Dosis awal insulin basal dapat ditetapkan berdasarkan berat badan atau dimulai dari 10 unit per hari atau 0,1 - 0,2 unit/kg/hari dan berdasarkan derajat hiperglikemia pasien dengan titrasi dosis secara individual selama beberapa hari sampai dengan beberapa minggu selama masih diperlukan. Prinsip kerja insulin basal adalah mencegah produksi glukosa hepatic yang bertujuan untuk mempertahankan kondisi *euglycemia* semalaman dan diantara waktu makan^{21, 22}.

Intensifikasi pengobatan insulin bisa dilakukan dengan menambahkan dosis *prandial* ke insulin basal²³. Pengendalian glukosa *prandial* dapat dimulai dengan memberikan dosis insulin *prandial* 50% dari *TDD* (*total daily dose*) yang dibagi dalam tiga dosis dan diberikan sebelum makan²⁴. Pada kasus pasien nomor 7, 29, 30, dan 39 disarankan untuk menambahkan insulin *rapid* sebelum makan untuk mencapai target glikemi.

Tabel VI. Profil Pemeriksaan Gula Darah Pasien yang Menerima Terapi Insulin Rapid

Pasien	GDS		GDP		GD2JPP	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
14	502	162	149	211	260	296
23	502	162	149	211	564	314
34	624	464	179	261	347	268

Tabel VII. Identifikasi *Drug Related Problems* Kategori Dosis Terlalu Rendah

Pasien	Nama Obat dan Dosis	GDS		GDP		GD2JPP	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
5	Novomix 3 x 12 unit	349	294	328	187		
13	Novomix 3 x 16 unit	384	405	168	322	423	294
17	Humalog mix 3 x 4 unit	462	210	148	177	220	139
35	Humalog mix 3 x 4 unit	196	267	171	280	341	342
37	Lantus 1 x 10 unit	246	249	436	195	199	215
39	Lantus 1 x 20 unit	795	490	334	209	329	218
48	Novomix 3 x 18 unit	294	179	179	322	220	294

Berdasarkan tabel VI terlihat bahwa nilai glukosa *prandial* maupun *post prandial* pasien masih belum dapat mencapai target glikemi. Nilai pemeriksaan kadar glukosa masih diatas 200 mg/dL, sehingga diperlukan tambahan terapi insulin basal (dapat dimulai dari dosis 10 unit per hari) untuk mencapai target glikemi. Penambahan insulin basal diharapkan dapat memperbaiki kadar glukosa puasa, sehingga ketika kadar gula *prandial* turun maka kadar gula darah *post prandial* akan turun.

Obat Salah

DRPs kategori obat salah diidentifikasi selama pasien menjalani rawat inap. Kategori *DRPs* obat salah adalah obat yang diberikan untuk pasien merupakan obat yang efektif tetapi bukan yang paling aman. Kategori *DRPs* obat salah merupakan *DRPs* potensial yang terjadi pada 20 pasien yang mendapatkan terapi metformin untuk mengendalikan glukosa darah pasien baik dalam bentuk kombinasi bersama obat antidiabetika oral maupun injeksi.

Defisiensi vitamin B12 merupakan efek samping dari penggunaan metformin dan berhubungan dengan manifestasi neurologis

dan neurokognitif termasuk didalamnya adalah neuropati periperal dan otonom, degenerative tulang belakang subakut, delirium, dimensia, dan demyelinasi axonal. Penelitian *randomized trial* terbaru mengkonfirmasi bahwa penggunaan metformin menyebabkan defisiensi vitamin B12 dan dapat memperburuk symptom neuropati.

Dosis Terlalu Rendah

Luaran terapi yang tidak tercapai dapat terjadi apabila dosis terapi tidak adekuat atau rendah²⁵. Terdapat tujuh kejadian *DRP* dosis terlalu rendah teridentifikasi pada penelitian ini. Dari tujuh pasien, lima diantaranya telah mendapatkan terapi insulin *premixed* namun belum dapat mencapai target kendali glikemik yang diinginkan. Identifikasi kejadian *drug related problems* kategori dosis terlalu rendah tersaji pada tabel VII.

Tabel VII menunjukkan sasaran kendali glikemik pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati belum tercapai meski sudah menggunakan insulin *premix*. Pada beberapa pasien (5, 17) terlihat kecenderungan penurunan gula darah sewaktu, *prandial*, dan *post prandial* meski belum mencapai target

Tabel VIII. Jumlah Pasien Diabetes Tipe 2 dengan Komplikasi Nyeri Neuropati dengan Ketercapaian Target Glukosa Darah Saat Keluar dari Rumah Sakit Akademik UGM

Kadar Gula Darah Pasien Saat Keluar RS	Jumlah Pasien	Persentase
GDS mencapai target (< 200 mg/dL) dan atau GDP mencapai target (< 130 mg/dL)	28	56
GDS dan atau GDP tidak mencapai target	22	44

Tabel IX. Rata-Rata Gula Darah Sewaktu (GDS) dan Gula Darah Puasa (GDP) Saat Masuk RS Pada Kelompok DRPs dan Non DRPs

Jenis pemeriksaan gula darah pasien pada saat masuk rumah sakit	Rata-rata kadar gula darah (mg/dL)	
	Kelompok DRPs (N=36)	Kelompok Non DRPs (N=14)
Gula Darah Sewaktu (GDS)	352	204
Gula Darah Puasa (GDP)	212	155

yang dikehendaki. Pada pasien yang lain terlihat kadar glukosa masih fluktuatif dan belum mencapai target glikemik.

Intensifikasi terapi insulin dapat direkomendasikan pada pasien DM tipe 2 yang menggunakan insulin bila nilai HbA1C lebih dari 7% dan kadar gula darah puasa lebih dari 110 mg/dL¹³. Penyesuaian dosis yang disarankan pada pasien dengan gula darah puasa lebih dari 178 mg/dL adalah menaikkan dosis insulin premixed sebanyak 4 unit dari dosis awal (pasien nomor 5,13, 17, 35, dan 48)¹³. Pasien nomor 37 dan 39 mendapatkan insulin basal masing-masing 1 x 10 unit dan 1 x 20 unit. Pada pasien nomor 37 kadar gula darah puasa sebesar 195 mg/dL sehingga belum mencapai target glikemik. Disarankan untuk menaikkan dosis insulin basal sebanyak 4 unit sehingga dosis menjadi 1 x 14 unit. Untuk pasien nomor 39 kadar glukosa puasa sebesar 329 mg/dL juga disarankan untuk menaikkan dosis insulin basal sebanyak 4 unit sehingga dosis insulin basal menjadi 1 x 24 unit. Monitoring kejadian hipoglikemia tetap harus dilakukan, dan bila terjadi maka dosis insulin diturunkan.

Luaran Terapi Ketercapaian Target Glukosa Darah Pasien Saat Keluar Rumah Sakit

Pada penelitian ini parameter luaran terapi berupa pengukuran kadar A1C tidak digunakan karena pemeriksaan A1C tidak

rutin dilakukan. Pemeriksaan kadar gula darah yang rutin dilakukan adalah glukosa darah puasa dan sewaktu. Pemeriksaan gula darah 2 jam setelah makan hanya diperiksa pada beberapa pasien. Hasil capaian kadar gula darah pada pasien setelah pemberian terapi antidiabetik dapat dipengaruhi oleh penggunaan kombinasi obat antidiabetik baik injeksi maupun oral serta dosis obat antidiabetik yang digunakan seperti yang telah dijelaskan secara detail pada pembahasan sebelumnya.

Tabel VIII menunjukkan bahwa ketercapaian sasaran glikemik pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati saat selesai menjalani rawat inap di Rumah Sakit Akademik UGM sebesar 56%. Hal ini menunjukkan 56% pasien memiliki respon yang baik terhadap terapi obat antidiabetika meskipun pengukuran parameter keberhasilan terapi ditentukan dengan hanya salah satu parameter pemeriksaan gula darah. Sebanyak 44% pasien dalam penelitian ini tidak mencapai target kendali glikemik selain diakibatkan mengalami kejadian DRPs juga disebabkan oleh faktor usia, kompleksitas terapi, durasi diabetes^{26, 27} dan tingginya kadar glukosa darah saat pasien masuk ke rumah sakit. Tabel IX berikut menunjukkan rata-rata gula darah sewaktu (GDS) dan gula darah puasa (GDP) pada saat masuk rumah sakit. Terlihat pada kelompok DRPs rata-rata

Tabel X. Hubungan *Drug Related Problems* Obat Antidiabetika Terhadap Ketercapaian Target Glukosa Darah Pasien

<i>DRPs</i>	Ketercapaian Target Glukosa Darah		Total	<i>p-value</i>
	Tidak Tercapai	Tercapai		
Terjadi DRPs	21	15	36	0,005
Tidak terjadi DRPs	2	12	14	

gula darahnya lebih tinggi dari kelompok non *DRPs*.

Pasien dapat diijinkan pulang dengan kadar gula darah yang masih belum mencapai target dan diputuskan untuk menjalani perawatan rawat jalan karena terdapat pertimbangan klinis lain yang ditetapkan oleh dokter penanggung jawab pasien yang terkait dengan perkembangan dan kestabilan pasien serta membaiknya gejala yang dirasakan pasien saat masuk rumah sakit. Kecenderungan penurunan kadar gula darah pasien juga menjadi pertimbangan untuk mengizinkan pasien pulang dan melakukan edukasi kepada pasien untuk melakukan perawatan rawat jalan.

Hubungan *Drug Related Problems* Terhadap Ketercapaian Kendali Glikemik

Analisis hubungan antara kejadian *DRPs* terhadap ketercapaian target kadar glukosa darah pasien menggunakan uji *Chi-square test* menunjukkan adanya hubungan antara kejadian *DRPs* terhadap ketercapaian target glukosa darah pasien ($p < 0,05$).

Tabel X menunjukkan kelompok pasien yang mengalami kejadian *DRPs* sebanyak 21 pasien tidak dapat mencapai target kendali glukosa darah. Hal ini disebabkan karena pasien masih membutuhkan terapi tambahan obat untuk meningkatkan efek sinergisme obat antidiabetika dan dosis antidiabetik tidak adekuat untuk menghasilkan efek penurunan glukosa. Sebanyak 15 pasien pada kelompok pasien yang mengalami kejadian *DRPs* dapat mencapai target kendali glukosa darah. Kategori *DRPs* yang terjadi pada kelompok ini adalah obat salah dimana pasien mendapatkan metformin. Metformin merupakan *first line* antidiabetes oral berdasarkan *American Diabetes Association* 2019

yang efektif, aman, murah, serta dapat mengurangi resiko kejadian kardiovaskular dan kematian. *DRPs* yang terjadi pada kelompok ini merupakan *DRPs* potensial yang mungkin terjadi terkait efek samping obat namun tidak terpengaruh pada efikasinya.

Pada kelompok pasien yang tidak mengalami kejadian *DRPs* hanya 2 pasien yang tidak dapat mencapai target kendali glikemik. Pada kelompok ini pasien telah mendapatkan obat yang sesuai dengan dosis yang adekuat dan terdapat kecenderungan penurunan glukosa darah yang signifikan dengan GD2JPP pasien < 140 mg/dL. Sebanyak 12 pasien pada kelompok yang tidak mengalami kejadian *DRPs* dapat mencapai target kendali glikemik.

Keterbatasan penelitian dengan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis menyebabkan banyak data yang tidak tertulis dengan lengkap sehingga menyebabkan keterbatasan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi maupun keterbatasan dalam analisis luaran terapi.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan 38 kejadian *drug related problems* teridentifikasi pada 36 pasien (72 %) pasien DM tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati. Sejumlah 54% pasien mencapai target kendali glikemik berdasarkan kriteria *American Diabetes Association* 2019. Kejadian *drug related problems* berhubungan dengan ketercapaian kendali glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi nyeri neuropati rawat inap ($p < 0,05$). Apoteker harus mampu melakukan identifikasi terhadap kejadian *DRPs* yang merupakan bagian dari *pharmaceutical care* yang bertujuan untuk meningkatkan keberhasilan terapi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Research*. 2016;5(0):1-7.
2. Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018; 138: 271–281.
3. Dinas Kesehatan DIY. Provinsi Di Yogyakarta Tahun 2017. Profil Kesehat Provinsi Yogyakarta. 2017;38–9.
4. Pop-busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. 2017;40 (January):136-154.
5. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430.
6. Fowler MJ. Diabetes Foundation: Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diab*. 2008;26(3):77-82.
7. Pharmaceutical care network Europe foundation. Classification for Drug related problems V 8.01. *PCNE Classif*. Published online 2017:1-10. https://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf
8. Huri HZ, Ling LC. Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia. Published online 2013.
9. Zaman Huri H, Fun Wee H. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: A cross-sectional retrospective study. *BMC Endocr Disord*. Published online 2013. doi:10.1186/1472-6823-13-2
10. Hartuti S, Nasution A, Syafril S. The Effect of Drug-Related Problems on Blood Glucose Level in the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jun 15; 7(11):1798- 1802.
11. PERKENI. *Indonesia, P. E. (2015). Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB. PERKENI.; 2015.
12. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-1131.
13. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):449-492.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
15. Moon MK, Hur KY, Ko S, et al. Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. Published online 2017:974-983.
16. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*. 1996;45(12):1661-1669.
17. Draznin B, Gilden J, Golden SH, et al. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: A call to action. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1807-1814.
18. Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. Published online 2005:633-641.
19. Yamanouchi T, Press D. Concomitant therapy with pioglitazone and insulin for the treatment of type 2 diabetes. Published online 2010:189-197.
20. Berhanu P, Perez A, Yu S. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control,

- insulin dose requirement and lipid profile in patients with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. Published online 2007:512-520.
21. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):503-512.
 22. Wang Z, Hedrington MS, Joy NG, *et al.* Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1555-1560.
 23. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, *et al.* Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): A randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):30-37.
 24. 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(4):1-87.
 25. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice;* 2012.
 26. Yigazu DM, Desse TA. Glycemic control and associated factors among type 2 diabetic patients at Shanan Gibe Hospital, Southwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1-6.
 27. Juarez DT, Sentell T, Tokumaru S, *et al.* Factors Associated With Poor Glycemic Control or Wide Glycemic Variability Among Diabetes Patients in Hawaii, 2006 – 2009. 2012;9:1-10.
 28. Bc C, Aa L, El F, *et al.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). 2012;(6).
 29. American Diabetes Association. *Diabetes care. Standards of Medical Care in Diabetes;* 2019
 30. Wells BG, DiPiro CV, DiPiro JT, *et al.* Endocrinologic Disorder: Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy Handbook 9th Edition."* McGraw-Hill Education. 2014; (19):161-175.
 31. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, *et al.* Efficacy and Metabolic Effects of Metformin and Troglitazone in Type II Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1998; 338 (13): 867–873.