IDENTIFIKASI *DRUG RELATED PROBLEMs* (DRPs) POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PENGUNAAN TERAPI ANTIDIABETES DI RUMAH SAKIT St. CAROLUS BORROMEUS KUPANG

IDENTIFICATION OF DRUG RELATED PROBLEMS (DRPs) POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN USED OF ANTIDIABETIC THERAPY AT St. CAROLUS BORROMEUS HOSPITAL KUPANG

Aurelia Da Silva Sequeira Fraga[1]*, Christiani Margaretha O. Sinuor[1], Mitha M. Bere[1]
[1] Prodi Farmasi Universitas Citra Bangsa Kupang
Corresponding Author Email : revafraga@gmail.com
DOI : http://dx.doi.org/10.47653/farm.v11i2.708

ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu gangguan sindrom metabolik yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah akibat resistensi kerja insulin, sekresi insulin yang tidak mencukupi, atau disebabkan karena keduanya. DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan, disfungsi dan kegagalan berbagai organ sehingga penggunaan obat antidiabetik adalah intervensi medis yang paling umum digunakan. Pasien DM harus selalu mengonsumsi obat sepanjang hidupnya untuk membantu meningkatkan kualitas hidup, namun hal ini dapat menyebabkan terjadinya permasalahan dalam terapi biasa disebut *Drug Related Problem* (DRP). Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui gambaran potensi interaksi obat pada penggunaan antidiabetes pada pasien terdiagnosa DM tipe 2. Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan analisis deskriptif dan bersifat retrospektif. Penelitian menggunakan data rekam medis pasien terdiagnosa DM tipe 2 dengan jumlah populasi sebanyak 50 data pasien dan sampel sebanyak 45 data pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan untuk pola penggunaan obat antidiabetes menggunakan kombinasi antidiabetik oral dengan insulin dan juga kombinasi sesama insulin. Penggunaan kombinasi ini sudah sesuai karena diberikan pada pasien dengan penyakit penyerta. Data gambaran interaksi antidiabetes menunjukkan terjadi interaksi pada penggunaan sesama golongan antidabetik oral berdasarkan mekanisme di fase farmakokinetik dengan tingkat keparahan moderate yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan efek hipoglikemik.

Kata Kunci: Antidiabetik, DM tipe 2, DRP, Interaksi Obat

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic syndrome disorder characterized by an increase in blood glucose concentration due to resistance to insulin action, insufficient insulin secretion, or both. Uncontrolled DM can cause damage, dysfunction and failure of various organs so that the use of antidiabetic drugs is the most commonly used medical intervention. DM patients must always take drugs throughout their lives to help improve their quality of life, but this can cause problems in therapy, commonly called Drug Related Problems (DRP). The purpose of this study was to describe the potential for drug interactions in the use of antidiabetics in patients diagnosed with type 2 DM. This research was an observational study with a descriptive analytical design and retrospective. The study used medical record data of patients diagnosed with type 2 DM with a total population of 50 patient data and a sample of 45 patient data that met the inclusion criteria. The results showed that for the pattern of use of antidiabetic drugs using a combination of oral antidiabetics with insulin and also a combination of insulin. The use of this combination is appropriate because it is given to patients with comorbidities. Data on the description of antidiabetic interactions show that interactions occur in the use of other oral antidiabetic groups based on mechanisms in the pharmacokinetic phase with moderate severity which can lead to increased hypoglycemic effects.

Keywords: Antidiabetic*, Type 2 Diabetes, DRP, Drug Interaction*

PENDAHULUAN

Sindrom metabolik dapat membentuk sekelompok disregulasi metabolik termasuk resistensi insulin, dislipidemia, obesitas sentral, dan hipertensi. Patogenesis sindrom metabolik mencakup banyak faktor seperti genetik dan dapat juga menyebabkan resistensi insulin serta peradangan kronis. Jika tidak diobati maka sindrom metabolik secara signifikan akan terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus (DM) (Fahed dkk, 2022). DM merupakan salah satu gangguan metabolisme kronik yang disebabkan oleh banyak faktor ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah akibat resistensi terhadap kerja insulin, sekresi insulin yang tidak mencukupi, atau disebabkan karena keduanya. DM tipe 2 adalah penyakit seumur hidup dimana tubuh tidak mampu memproduksi atau menggunakan insulin (Marasabessy, 2020). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi masyarakat Indonesia yang terdiagnosa DM sekitar 20,4 juta orang (8,5%). Prevalensi DM berdasarkan diagnosis Dokter pada penduduk semua umur menurut Provinsi menunjukkan provinsi dengan angka DM tertinggi pada DKI Jakarta sebesar 2,6% sedangkan untuk Nusa Tenggara Timur (NTT) dengan persentase sebesar 0,6% (Kemenkes RI, 2018). DM merupakan penyakit kronis kompleks yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial di luar kendali glikemik namun terapi farmakologis tetap menjadi pilihan utama untuk sebagian besar pasien DM (Marasabessy, 2020). Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal utama dalam penatalaksanaan DM namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antidiabetik tunggal maupun kombinasi atau dengan insulin. Pemberian obat antidiabetik oral maupun insulin (Perkeni, 2021). Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan, disfungsi dan kegagalan berbagai organ terutama ginjal, mata, saraf, jantung dan pembuluh darah (Pippitt dkk, 2016 dan EMA, 2018).

Pasien yang menderita DM harus selalu mengonsumsi obat dalam jangka lama dan sepanjang hidupnya untuk membantu meningkatkan kualitas hidup pasien namun penggunaan obat dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan terjadinya permasalahan dalam terapi atau biasa disebut *Drug Related Problems* (DRPs). DRPs atau dikenal dengan permasalahan terkait dengan pengobatan merupakan suatu kejadian atau keadaan yang berkaitan dengan terapi obat yang secara potensial maupun actual yang mempengaruhi luaran klinis pasien (Andayani dkk, 2020).

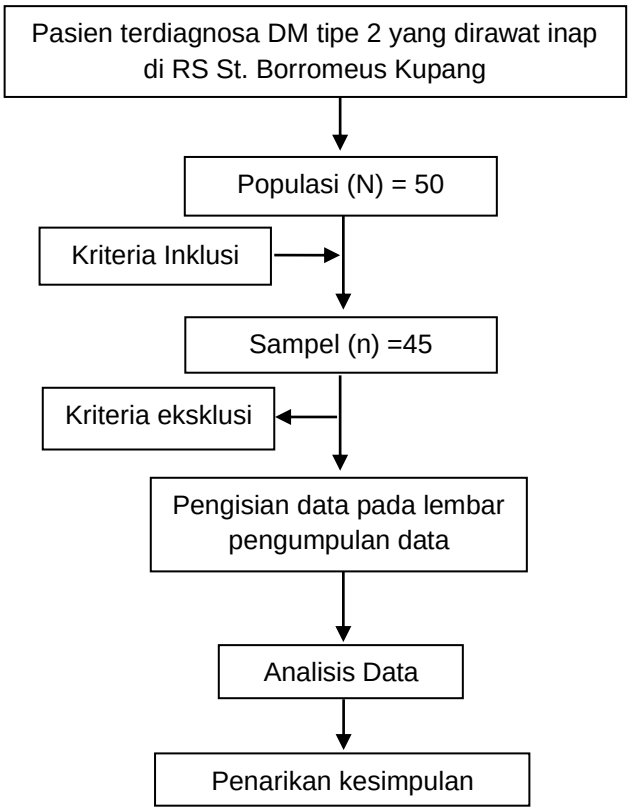
Salah satu DRP yang bisa terjadi adalah interaksi obat. Interaksi obat merujuk pada modifikasi respon suatu obat karena obat lain ketika digunakan secara bersama-sama atau ketika pemberian bersamaan dengan zat lain mempengaruhi efek obat (Mayangsari dkk, 2017). Interaksi antar obat dapat memberikan efek menguntungkan atau merugikan. Frekuensi dan prevalensi interaksi tergantung pada jumlah obat yang digunakan bersamaan dan kompleksitas rejimen (Snyder dkk, 2012). Pengobatan DM tipe 2 dapat menggunakan kombinasi beberapa obat antidiabetik oral atau kombinasi dengan insulin, jika penggunaan tunggal obat antidiabetes tidak mencapai tujuan untuk membantu mengontrol kadar gula darah. Penggunaan berbagai obat dalam waktu yang bersamaan atau polifarmasi dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat.

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti ingin melakukan penelitian dengan judul "Identifikasi *Drug Related Problem* Potensi Interaksi Obat Pada Pengunaan Terapi Antidiabetes di Rumah Sakit St. Carolus Borromeus Kupang". Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran pola pengobatan dan potensi interaksi obat pada penggunaan antidiabetes pada pasien terdiagnosa DM tipe 2 di Rumah Sakit St. Carolus Borromeus Kupang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional (non-eksperimental) dengan rancangan analisis deskriptif dan bersifat retrospektif. Pengumpulan data dilakukan dengan cara melihat data rekam medis pasien terdiagnosa DM tipe 2 di Rumah Sakit St. Carolus Boromeus Kupang periode Juni - Agustus 2020. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah variabel tunggal yaitu potensi kejadian interaksi obat pada penggunaan obat antidiabetik pasien DM tipe 2. Populasi dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien terdiagnosa DM tipe 2 yang menjalani rawat inap di St. Carolus Boromeus Kupang dengan kriteria inklusi dan Sampel pada penelitian ini adalah pasien DM

tipe 2 yang menjalani rawat inap di St. Carolus Boromeus Kupang Periode Juni - Agustus 2020. Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan menggunakan pencatatan dokumen yang dibutuhkan dari rekam medis pasien ke lembar pengumpulan data. Data penggunaan obat yang diperoleh dari hasil pencatatan rekam medik 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 webside drug.com yang kemudian disajikan dalam bentuk persentase terjadinya interaksi obat antidiabetik dan ditampilkan dalam bentuk tabel.



Gambar 1. Tahapan Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di RS St. Carolus Borromeus Kupang dengan menggunakan data rekam medis pasien terdiagnosa DM tipe 2 dengan jumlah populasi sebanyak 50 data rekam medis dan jumlah sampel sebanyak 45 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. 5 data rekam medis yang diekslusikan karena pasien hanya mendapatkan 1 terapi saja yaitu dengan penggunaan insulin dan obat antidiabetik oral tunggal. Pembahasan pada penelitian ini akan dibagi dalam beberapa bagian yaitu pembahasana tentang karakteristik pasien, gambaran pola terapi penggunaan obat antidiabets dan potensi interaksi obat yang terjadi pada penggunaan obat antidiabetes.

Karakteristik pasien pada penelitian ini dibagi atas 2 yaitu berdasarkan jenis kelamin dan usia. Tujuan dilakukan pembahasan pada karakteristik pasien adalah untuk melihat gambaran jenis kelamin dan usia yang paling banyak terdiagnosa DM tipe 2 dan menggunakan terapi antidiabetik. Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data karakteristik pasien DM tipe 2 di RS St. Borromeus Kupang

No	Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin		
	Pria	19	42,2
	Wanita	26	57,8
	Total	**45**	**100**
2	Usia		
	26 – 45 tahun (Dewasa)	6	13,3
	46 – 55 tahun (Lansia Awal)	14	31,1
	56 – 65 tahun (Lansia Akhir)	15	33,3
	65 tahun ke atas (Manula)	10	22,2
	Total	**45**	**100**

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa pasien DM tipe 2 dengan jenis kelamin wanita lebih banyak terdiagnosa DM tipe 2 (57,8%) dibandingkan dengan jenis kelamin pria (42,2%). Perempuan lebih berpeluang untuk mengalami DM dibandingkan laki-laki dengan alasan faktor hormonal dan metabolisme, bahwa perempuan mengalami siklus bulanan dan menopouse yang berkontribusi membuat distribusi peningkatan jumlah lemak tubuh menjadi sangat mudah terakumulasi sehingga perempuan lebih berisiko terkena penyakit DM (Harsismanto dkk, 2021). Pada data penelitian ini terdapat 26 pasien berjenis kelamin wanita yang mana sebanyak 23 pasien sudah memasuki usia menopause (45 tahun ke atas) sedangkan 3 pasien lain belum. Menopause atau berhentinya masa menstruasi diartikan sebagai proses peralihan dari masa produktif ke masa non produktif yang disebabkan oleh penurunan kadar hormon

estrogen dan progesterone (Riyadina, 2019). Kurangnya hormon estrogen akibat menopause berkontribusi pada perkembangan DM tipe 2 dengan tiga mekanisme berbeda yang meliputi perubahan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, berkurangnya kepekaan terhadap insulin oleh organ dan jaringan yang ditargetkan, dan peningkatan kepekaan terhadap glukosa oleh organ utama (Ciarambino dkk, 2022).

Berdasarkan karakteristik usia, pada penelitian ini rentang usia yang paling banyak mengalami DM tipe 2 yaitu lansia akhir dengan usia 56-65 tahun (33,3%). Namun, pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa kebanyakan pasien DM tipe 2 pada penelitian ini telah memasuki usia lansia (46 tahun ke atas) yaitu sebanyak 39 pasien. Peningkatan prevalensi DM tipe 2 pada pasien lansia dapat terjadi seiring dengan peningkatan usia. Intoleransi glukosa meningkat secara progresif seiring bertambahnya usia dan ciri khas diabetes pada pasien lanjut usia adalah hiperglikemia postprandial. Penurunan kapasitas kompensasi sel beta dengan bertambahnya usia, menyebabkan resistensi insulin dan muncul sebagai hiperglikemia postprandial pada orang tua (Yakaryılmaz dan Öztürk, 2017). DM tipe 2 pada lansia biasanya disertai dengan adanya beberapa kondisi komorbiditas, antaranya yang terkait dengan diabetes (neuropati, nefropati, retinopati) dan kondisi lain seperti hipertensi (Sanz-Cánovas dkk, 2022). Data pasien lansia dengan DM tipe 2 pada penelitian ini menunjukkan hal yang sama yaitu hampir semua pasien memiliki kondisi komorbid yang menyertai seperti hipertensi, neuropati, nefropati dan dislipidemia.

Pola Penggunaan Obat Pada Pasien DM Tipe 2

Data pola penggunaan obat pada penelitian ini juga diamati untuk dapat membantu mengetahui gambaran penggunaan obat antidiabetes baik antidiabetes oral maupun insulin pada pasien. Tabel 2 memberikan gambaran bahwa pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit penyerta di RS St. Carolus Borromeus Kupang mendapatkan terapi kombinasi dalam penggunaan obat antidiabetes.

Manajemen terapi pada DM tipe 2 melibatkan modifikasi gaya hidup, kemudian pengobatan dengan antidiabetik oral baik tunggal (monoterapi) maupun dalam kombinasi 2 antidiabetik atau 3 antidiabetik dengan Insulin. Ketika monoterapi mulai gagal, dosis selanjutnya dititrasi hingga dosis maksimal yang dianjurkan sebelum penambahan agen penurun glukosa kedua (Lavernia dkk, 2015 dan Kalra dkk, 2020). Untuk menghindari terjadinya episode hipoglikemik dan peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular neuropati, nefropati dan retinopati) dan makrovaskular (penyakit arteri koroner, arteri perifer, stroke) maka pemberian kombinasi antidiabetik harus diberikan lebih dahulu. Terapi kombinasi awal memberikan efek yang baik dan dengan demikian membantu meningkatkan profil glikemik pasien (Kalra dkk, 2020).

Pedoman *American Diabetes Association* dan *European Association for the Study of Diabetes* merekomendasikan untuk melanjutkan ke kombinasi dua obat jika target HbA1c tidak tercapai dalam 3 bulan dengan monoterapi, atau memulai terapi kombinasi ganda ketika HbA1c >9,0%. Strategi serupa digunakan dalam pengobatan hipertensi dan hiperlipidemia, di mana terapi awal dengan kombinasi obat adalah umum digunakan (Lavernia dkk, 2015). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian bahwa pada penggunaan kombinasi obat antidiabetik pada pasien DM tipe 2 sudah sesuai karena diberikan pada pasien dengan penyakit penyerta. Pada penelitian ini, kombinasi 2 obat antidiabetik oral yang paling banyak diberikan adalah metformin dan glimepirid pada 20 pasien (20%). Glimepiride sering dikombinasikan dengan metformin sebagai antidiabetes oral pada DM tipe 2, yang memberikan efek komplementer dan sinergis dengan tujuan ganda meningkatkan sekresi insulin dan kerja insulin dalam jaringan. Sulfonilurea (glimepirid) dapat merangsang sekresi insulin oleh sel beta pankreas sehingga dapat menyebabkan senyawa biguanid (metformin) bekerja mengurangi produksi glukosa hepatik, serta memperbaiki sensitivitas insulin melalui perbaikan pengambilan glukosa di otot. Terapi kombinasi dengan metformin dan glimepiride menunjukkan efektivitas yang lebih baik daripada metformin atau glimepiride monoterapi pada pasien diabetes tipe 2 yang gagal mengkontrol glukosa dengan metformin (Maulidya dan Oktianti, 2021 dan Apriliany dkk, 2022).

Pada penelitian ini terdapat kombinasi 3 obat antidiabetik oral yang diberikan yaitu Metformin, Glimepirid dan Akarbose pada 8

pasien dengan persentase sebesar 17,8%. Terapi kombinasi 3 macam obat perlu diberikan apabila setelah pasien mendapatkan terapi 2 macam obat selama 3 bulan masih tidak terjadi perbaikan kadar gula darah atau HbA1c < 7%. Kombinasi ini diberikan pada pasien diabetes mellitus yang mempunyai kontrol gula darah yang tidak baik sehingga dapat menyebabkan komplikasi (Maulidya dan Oktianti, 2021).

Ketika kadar glukosa darah tetap tidak terkontrol, pemberian antidiabetes oral dihentikan dan terapi dialihkan ke penggunaan insulin. Pengendalian glukosa darah dengan insulin berpotensi menjadi terapi penurun glukosa darah yang paling efektif. Insulin secara konsisten dilaporkan mengurangi komplikasi mikrovaskular seperti penyakit arteri pembuluh darah kecil, retinopati, nefropati, dan neuropati (Suprapti dkk, 2017). Terdapat 2 jenis insulin yang digunakan di RS St. Carolus Boromeus untuk pasien DM yaitu insulin Levemir dan insulin Novorapid pada 10 pasien (22,2%). Levemir merupakan sediaan yang mengandung Insulin Detemir yang termasuk dalam golongan insulin analog kerja panjang (*Long-Acting*) sedangkan Novorapid merupakan sediaan yang mengandung Insulin Aspart yang termasuk dalam golongan insulin analog kerja cepat (*Rapid-Acting*). Terapi insulin (dengan atau tanpa obat antidiabetik lain) harus diberikan pada pasien dengan DM tipe 2 yang baru teridentifikasi dan gejala seperti penurunan berat badan, ketosis, atau gambaran hiperglikemia termasuk poliuria/polidipsia serta pasien dengan kadar glukosa darah yang sangat tinggi (≥300 –350 mg/dL) (Chaudhury dkk, 2017). Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan dalam penelitian bahwa semua pasien yang mendapatkan terapi insulin baik kombinasi 2 insulin atau kombinasi insulin dengan obat antidiabetik oral, kadar gula darah pasien rata-rata ≥300 mg/dL.

Gambaran Interaksi Obat Pada Penggunaan Obat Antidiabetes Pasien DM Tipe 2

Data interaksi obat antidiabetes yang digunakan oleh pasien DM tipe 2 di RS St. Carolus Borromeus Kupang ditampilkan pada Tabel 3. Analisis interaksi obat pada penelitian ini menggunakan website drug.com (*drug interaction checker*). Interaksi dikatakan terjadi ketika efek dari satu obat diubah oleh adanya obat lain, jamu, makanan, minuman atau oleh beberapa bahan kimia lingkungan. INteraksi obat secara klinis dapat menyebabkan efek merugikan maupun menguntungkan. Hasilnya bisa berbahaya jika interaksi menyebabkan peningkatan toksisitas obat (Mayangsari dkk, 2017). Frekuensi dan prevalensi interaksi tergantung pada jumlah obat yang digunakan bersamaan dan kompleksitas rejimen, Secara umum, semakin kompleks rejimen obat pasien, semakin tinggi risiko interaksi. Bahaya dapat terjadi karena peningkatan efek obat yang menyebabkan toksisitas atau penurunan efek obat yang menyebabkan kegagalan terapi. Interaksi antara obat dapat dikategorikan oleh mekanismenya yaitu interaksi yang terjadi secara farmakokinetik dan farmakodinamik dan berdasarkan tingkat keparaha, interaksi obat diklasifikasikan menjadi mayor, moderate, dan minor (Bailie, 2021 dan Snyder dkk, 2012).

Pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3 bahwa penggunaan kombinasi obat antidiabetik yang berpotensi menyebabkan terjadinya interaksi pada saat penggunaan adalah kombinasi Metformin + Glimepirid, Metformin + Akarbose, Glimepirid + Akarbose, Levimir + Akarbose dan Novorapid + Metfromin. Penggunaan Metformin dan Glimepirid sering dikombinasikan sebagai antidiabetes oral pada DM tipe 2, yang memberikan efek komplementer dan sinergis dengan berbagai target sekresi insulin (Darusman dkk, 2021). Ketika digunakan untuk terapi kombinasi Glimepiride dengan Metformin, harus diperhatikan dosis efektif minimum dari setiap obat karena risiko hipoglikemia meningkat dengan penggunaan bersama (Trerattanavong dan Tadi, 2021). Metformin pada penggunaannya dapat menimbulkan reaksi efek samping metabolik yaitu hipoglikemia dengan cara penurunan produksi glukosa hepatik dan penurunan penyerapan glukosa sedangkan glimepirid juga memiliki efek samping utama menyebabkan Hipoglikemia sehingga jika dikombinasikan kedua obat ini secara bersama maka akan berpotensi menyebabkan terjadinya hipoglikemik (Achmad, 2017 dan Chaudhury dkk, 2017). Agar kedua obat tersebut dapat digunakan dengan aman, perlu dilakukan pemantauan kadar glukosa darah yang sering pada pasien.

Penggunaan Akarbose dan Metformin telah dilaporkan memiliki efek menguntungkan pada pasien dengan DM tipe 2 dibandingkan jika diberikan monoterapi (Liu dkk, 2017). Metformin, ketika diberikan bersama dengan Akarbose, memiliki onset aksi yang tertunda

dan dapat terjadi penurunan bioavailabilitas yang menyebabkan konsentrasi serum puncak dan *Area Under Curve* (AUC) berkurang secara signifikan sebesar 35%. Mekanismenya terjadi karena penyerapan Metformin di usus yang lambat akibat penggunaan bersama dengan Akarbose. Cara menghindari hal tersebut maka perlu dilakukan pemantau lebih lanjut namun tidak ada perubahan dalam terapi yang disarankan. Interaksi tersebut dapat dicegah dengan menghentikan penggunaan Akarbose atau menyesuaikan dosis Metformin (Hammad dkk, 2017).

Penggunaan kombinasi Glimepirid (golongan sulfonilurea) dan Akarbose serta insulin Levemir dan Akarbose dapat menyebabkan terjadinya interaksi dengan menghasilkan efek hipoglikemik. Semua obat golongan sulfonilurea memiliki efek samping utama menyebabkan hipoglikemia dan efek samping ringan seperti sakit kepala, pusing, mual, reaksi hipersensitivitas, dan penambahan berat badan juga sering terjadi sehingga penggunaan obat antidiabetik oral lainnya atau insulin yang dikombinasikan dengan glimepiride dapat secara substansial meningkatkan risiko hipoglikemia (Chaudhury dkk, 2017). Penggunaan Akarbose monoterapi tidak menimbulkan efek hipoglikemik, namun terapi tersebut dapat meningkatkan risiko hipoglikemia bila digunakan dengan agen antidiabetes yang dapat menyebabkan hipoglikemia, seperti sulfonilurea atau insulin (McIver dan Tripp, 2018). Hipoglikemia yang terjadi pada sulfonilurea biasanya karena dosis yang berlebihan yang dapat bertahan selama berjam-jam dan memerlukan perawatan di rumah sakit. Cara yang baik untuk mencegah hipoglikemia adalah memulai terapi dengan sulfonilurea dengan dosis rendah. Dosis dapat ditingkatkan dengan interval 2-4 minggu sampai target glikemik tercapai (Sola dkk, 2015). Berdasarkan hasil penelitian, terdapat 3 pasien yang menggunakan terapi kombinasi Glimepirid + Akarbose dan sebanyak 1 pasien yang menggunakan terapi kombinasi insulin Levemir + Akarbose (Tabel 2), namun Glimepirid digunakan 1 kali sehari sebelum atau saat suapan pertama saat makan dan Akarbose yang dikombinasikan dengan Glimepirid digunakan 3 kali sehari sedangkan insulin Levemir karena termasuk dalam insulin kerja panjang dengan onset 12-24 jam sehingga digunakan 1 kali sehari pada malam hari sebelum tidur dan aturan pakai untuk Akarbose yang kombinasikan dengan insulin hanya diberikan 1 kali sehari saat makan (Perkeni, 2020). Oleh karena aturan pakai dari kombinasi obat tersebut maka kemungkinan untuk terjadinya interaksi obat dapat dihindari namun tetap harus diperhatikan dan dipantau kadar glukosa darah pasien selama menggunakan kombinasi obat-obatan tersebut.

Tabel 2. Data Pola Penggunaan Obat DM tipe 2

No	Nama Obat	Golongan Obat	Jumlah (n)	Persentase (%)
1	**Kombinasi Antidiabetik Oral**			
	Metformin + Glimepirid	Biguanid + Sulfonilurea	9	20
	Metformin + Akarbose	Biguanid + Inhibitor α-glukosidase	2	4,4
	Glimepirid + Akarbose	Sulfonilurea + Inhibitor α-glukosidase	3	6,7
	Metformin + Glimepirid + Akarbose	Biguanid + Sulfonilurea + Inhibitor α-glukosidase	8	17,8
2	**Kombinasi Insulin**			
	Novorapid + Levemir	Insulin aspart + Insulin detemir	10	22,2
3	**Kombinasi Antidiabetik Oral + Insulin**			
	Levimir + Akarbose	Insulin detemir + Inhibitor α-glukosidase	1	2,2
	Novorapid + Metformin	Insulin aspart + Biguanid	1	2,2
	Novorapid + Levemir + Glimepirid	Insulin aspart + Insulin detemir + Sulfonilurea	2	4,4
	Novorapid + Levemir + Metformin	Insulin aspart + Insulin detemir + Biguanid	2	4,4
	Novorapid + Levemir + Akarbose	Insulin aspart + Insulin detemir + Inhibitor α-glukosidase	2	4,4
	Levemir + Glimepirid + Metformin + Akarbose	Insulin detemir + Sulfonilurea+ Biguanid + Inhibitor α-glukosidase	5	11,1
	Total		**45**	**100**

Tabel 3. Data Interaksi Obat Antidiabetes dengan Obat antidiabetes berdasarkan mekanisme interaksi dan tingkat keparahan

No	Kejadian Interaksi		Mekanisme Interaksi	Tingkat Keparahan	Efek
	Obat A	Obat B			
1	Metformin	Glimepirid	Farmakodinamik	Moderate	Dapat meningkatkan efek hipoglikemia
2	Metformin	Akarbose	Farmakodinamik	Moderate	Dapat menurunkan kadar AUC metformin
3	Glimepirid	Akarbose	Farmakodinamik	Moderate	Dapat meningkatkan efek hipoglikemia
5	Levimir	Akarbose	Farmakodinamik	Moderate	Dapat meningkatkan efek hipoglikemia
6	Novorapid	Metformin	Farmakodinamilk	Moderate	Dapat meningkatkan risiko hipoglikemik

Pada penggunaan Novorapid (insulin Aspart) dengan Metformin dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemik (drug.com). Sebagai analog insulin, insulin aspart lebih unggul dari insulin manusia dalam menurunkan kadar glukosa darah postprandial, sehingga insulin aspart sering digunakan sebagai obat hipoglikemik pilihan pertama sedangkan Metformin dapat mengurangi resistensi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah dengan menghambat glukoneogenesis dan produksi glukosa hati, sambil meningkatkan sensitivitas insulin jaringan perifer, dan memainkan peran protektif pada jantung dan sel β pancreas. Kombinasi insulin dan metformin dapat lebih mengontrol glukosa darah dan mengurangi kebutuhan insulin dan berat badan kurang dibandingkan dengan monoterapi insulin namun harus tetap diperhatikan bahwa dalam penggunaan bersama kedua obat ini dapat menyebabkan hipoglikemik (Tu dan Lu, 2020 dan Wang dkk, 2021). Berdasarkan hasil penelitian terdapat 1 pasien yang menggunakan terapi kombinasi insulin Novorapid + Metformin dengan penggunaan insulin Novorapid dan Akarbose 3 kali sehari, sehingga perlu dilakukan pemantauan terhadap kondisi pasien agar tidak terjadi penurunan kadar glukosa darah yang berlebihan sehingga untuk mengatasi hal tersebut pengaturan dosis yang lebih rendah dari insulin mungkin diperlukan bila digunakan dengan metformin.

Berdasarkan hasil penelitian untuk interaksi obat penggunaan antidiabetes pada pasien DM tipe 2 yang terdapat pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa efek interaksi obat yang terjadi pada penggunaan obat antidiabetes adalah berpotensi dapat meningkatkan kejadian hipoglikemik. Gejala hipoglikemia termasuk sakit kepala, pusing, mengantuk, gugup, tremor, dan detak jantung yang cepat. Agar kedua obat ini dapat digunakan dengan aman, perlu dilakukan pemantauan darah gula secara berkelanjutan.

KESIMPULAN

Gambaran pola pengobatan antidiabetes dan potensi interaksi obat penggunaan antidiabetes berdasarkan mekanisme terjadinya interaksi dan tingkat keparahan interaksi di Rumah Sakit St. Carolus Borromeus Kupang menunjukkan hasil untuk interaksi berdasarkan mekanisme terjadi secara farmakodinamik sedangkan berdasarkan tingkat keparahan terjadi pada keparahan sedang (moderate) yang berpotensi menghasilkan efek hipoglikemik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih untuk Universitas Cita Bangsa Kupang yang sudah memberikan sumbangan dana dalam pelaksanaan penelitian ini dan terimakasih kepada pihak Rumah Sakit St. Carolus Borromeus Kupang yang telah memberikan ijin dilaksanakannya penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Achmad, A. 2017. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, *2*(2): 45–50

Apriliany, F., Cholisah, E., & Erlianti, K. 2022. Efek Pemberian Metformin dan Metformin+ Glimepiride terhadap Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Journal of Management and Pharmacy Practice)*, *12*(2): 97- 106

Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales,

M. T., & Kuriakose, K. 2017. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology 8*: 6.

Ciarambino, T., Crispino, P., Leto, G., Mastrolorenzo, E., Para, O., & Giordano, M. 2022. Influence of gender in diabetes mellitus and its complication. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(16): 8850.

Darusman, F., Fakih, T. M., & Nurfarida, G. F. 2021. Identification of the glimepiride and metformin hydrochloride physical interaction in binary systems. *Borneo Journal of Pharmacy*, *4*(2): 110–116.

Fahed, Gracia., Laurence, Aoun., Morgan, Bou Zerdan., Sabine, Allam., Maroun, Bou Zerdan., Youssef, Bouferraa., Hazem, I. Assi. 2022. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23: 786

Hammad, M. A., Tangiisuran, B., Kharshid, A. M., Abdul-Aziz, N., Hassan, Y., Aziz, N. A., & Elsayed, T. M. 2017. Drug-drug interaction-related uncontrolled glycemia. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, *9*(4): 221.

Harsismanto, J., Padila, P., Andri, J., Sartika, A., & Andrianto, M. B. 2021. Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Kesmas Asclepius*, 3(2): 80–87.

Kalra, S., Das, A. K., Priya, G., Ghosh, S., Mehrotra, R. N., Das, S., Shah, P., Bajaj, S., Deshmukh, V., & Sanyal, D. 2020. Fixed-dose Combination in Management of Type 2 Diabetes mellitus: Expert Opinion from an International Panel. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *9*(11): 5450.

Kemenkes RI. 2018. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: halm 129

Lavernia, F., Adkins, S. E., & Shubrook, J. H. 2015. Use of Oral Combination Therapy for Type 2 Diabetes in Primary Care: Meeting Individualized Patient Goals. *Postgraduate Medicine*, *127*(8): 808–817.

Liu, Z., Zhao, X., Sun, W., Wang, Y., Liu, S., & Kang, L. 2017. Metformin Combined with Acarbose vs. Single Medicine In The Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *13*(6): 3137–3145.

Marasabessy, Nur Baharia., Sitti Johri Nasela, La Syam Abidin. 2020. Pencegahan Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2. PT Nasya Expanding Management. Jawa Tengah: halm. 1

Maulidya, N., & Oktianti, D. 2021. Pola Penggunaan Obat Antidiabetes di Puskesmas Grabag Magelang. *Journal of Holistics and Health Sciences*, *3*(1): 51-59

Mayangsari, Elly., Bayu, Lestari., Setyawati, Soeharto., Nurdiana, Umi Kaslum., Nur, Permatasari., Husnul, Khotimah., Dian, Nugrahenny.2017. *Buku Ajar Farmakologi Dasar*. Penerbit UB Press. Malang: halm 141-143

McIver, L. A., & Tripp, J. 2018. Acarbose. *National Library of Medicine StatPearls Publishing*: 1-6

Perkeni. 2021. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Jakarta: halm 29-31

Riyadina, W. 2019. *Hipertensi pada Wanita Menopause*. Penerbit LIPI Press. Jakarta: halm 1-2

Sanz-Cánovas, J., López-Sampalo, A., Cobos-Palacios, L., Ricci, M., Hernández-Negrín, H., Mancebo-Sevilla, J. J., Álvarez-Recio, E., López-Carmona, M. D., Pérez-Belmonte, L. M., & Gómez-Huelgas, R. 2022. Management of Type 2 Diabetes mellitus In Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(14): 8677

Snyder, B. D., Polasek, T. M., & Doogue, M. P. 2012. *Drug interactions: principles and practice*. Australian Prescriber. Australia: Halm. 85-88

Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corlianò, F., Fra, G. P., Bartoli, E., & Derosa, G. 2015. State Of The Art Paper Sulfonylureas And Their Use In Clinical Practice. *Archives of Medical Science*, *11*(4): 840–848.

Suprapti, B., Widyasari, N., Rahmadi, M., & Wibisono, C. (2017). Review of Insulin Therapy in Type 2 Tiabetes mellitus Ambulatory Patients. *Indonesian Journal of Pharmacy*, *28*(4): 221.

Trerattanavong, K., & Tadi, P. 2021. Glimepiride. *National Library of Medicine StatPearls Publishing*: 1-8

Tri Murti Andayani, Fita Rahmawati, M. Rifqi Rokhman, Sampurno, Gita Mayasari, Bekti M. Nurcahya, Yovita Dwi Arini, Maya Arfania, Deby A. Mpila, Paulina Maya

Octasari, Arrisa Dwiningrum, Irnayanti, Rafila Intiyani. 2020. *Drug Related Problems: Indentifikasi, Faktor risiko dan Pencegahannya*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta: halm 13

Tu, R., Lu, Z. 2020. Efficacy Of Metformin In Respective Combination With Insulin Aspart And Biosynthetic Human Insulin In The Treatment Of Gestational Diabetes Mellitus And Their Effects On Pregnancy Outcomes. *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine*, 13(3): 1776–1784.

Wang, W., Fan, Y., & Lin, Q. 2021. Metformin Combined With Insulin Aspart For Ameliorating Blood Glucose Levels And Maternal And Neonatal Outcomes In Women With Gestational Diabetes Mellitus And Chronic Hypertension. *American Journal of Translational Research*, 13(5): 5596.

Yakaryılmaz, F. D., & Öztürk, Z. A. 2017. Treatment of Type 2 Diabetes mellitus In The Elderly. *World Journal of Diabetes*, *8*(6): 278.