

INTERAKSI OBAT HIPOGLIKEMIA ORAL (OHO) DENGAN OBAT ANTITUBERKULOSIS (OAT) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 YANG TERINFEKSI TB PARU

Waode Dessy Pratiwi Sari*¹, Nurmainah*², Eka Kartika Untari*³

¹Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak
JL. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak.

Abstrak: Diabetes merupakan penyakit komorbid yang dapat meningkatkan keparahan infeksi tuberkulosis (TB) paru. Penggunaan kombinasi Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dengan Obat Antituberkulosis (OAT) pada pasien DM yang terinfeksi TB paru berpotensi untuk terjadinya interaksi obat yang tidak diinginkan. Tujuan penelitian ini untuk mendeskripsikan interaksi antara OHO dan OAT. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan penelitian potong lintang (*cross sectional study*) yang bersifat deskriptif. Sampel pada penelitian ini didapatkan sebanyak 51 pasien. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan data rekam medis dan lembar resep dokter. Analisis interaksi obat menggunakan perangkat lunak <https://www.drugs.com/>, jurnal dan *Stockley's text book*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi obat antara OHO dengan OAT berdasarkan mekanisme kerja pada tipe farmakokinetik sebesar 74,50%; farmakodinamik sebesar 0% ; tidak diketahui (*unknown*) sebesar 25,5%. Disisi lain, interaksi obat berdasarkan derajat keparahan pada tipe moderat sebesar 100% ; mayor sebesar 0% ; minor sebesar 0%. Kesimpulan dari penelitian ini bahwa penggunaan kombinasi OHO dan OAT dominan terjadi interaksi obat pada jalur farmakokinetik dengan derajat keparahan tipe moderat.

Kata Kunci : Interaksi Obat, Obat Hipoglikemia Oral (OHO), Obat Antituberkulosis (OAT)

Penulis :

Waode Dessy Pratiwi Sari

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak

JL. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi, Kota Pontianak, Kalimantan Barat

Email: Waodedessy@yahoo.co.id

**INTERACTION OF ORAL (OHO) HYPOGLICEMIC DRUGS WITH ANTI
TUBERCULOSIS DRUGS (OAT) IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS THAT
ARE INFECTED WITH PULMONARY TB**

Waode Dessy Pratiwi Sari, Nurmainah, Eka Kartika Untari

Department of Pharmacy, medicine faculty of Tanjungpura University

Jl. Prof. Dr. H. Hadari Nawawi Pontianak

Abstract: *Diabetes is a comorbid disease that can increase the severity of pulmonary tuberculosis (TB) infection. Combined use of oral hypoglycemia drugs with antituberculosis (OAT) drugs in DM patients infected with pulmonary TB has the potential to cause unwanted drug interactions. The purpose of this study is to describe the interaction between OHO and OAT. The research design used in this study was observational with a cross sectional study design that was descriptive. The sample in this study was 51 patients. Data collection was conducted retrospectively based on medical record data and doctor's prescription sheet. Analysis of drug interactions using <https://www.drugs.com/>, journal and Stockley's text book software. The results showed that drug interactions between OHO and OAT based on the mechanism of action on pharmacokinetic type were 74.50%; pharmacodynamics of 0%; unknown at 25.5%. On the other hand, drug interactions are based on the severity of moderate type of 100%; mayor of 0%; minor by 0%. The conclusion of this study is that the use of a combination of OHO and OAT predominantly occurs in drug contraction on the pharmacokinetic pathway with moderate type of severity*

Keywords: *Drug Interaction, Oral Hypoglycemic Drugs (OHO), Antituberculosis Drugs (OAT)*

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit yang dapat meningkatkan keparahan infeksi tuberculosis (TB) paru sebesar 3,11 kali. Faktor resiko ditemukannya Basil Tahan Asam (BTA) pada sputum dapat meningkatkan risiko penularan dan resistensi kuman pada penderita TB paru. Pengobatan TB paru yang dipengaruhi diabetes melitus (DM) dapat meningkatkan risiko kegagalan terapi dan risiko kekambuhan. Dengan meningkatnya prevalensi infeksi TB paru pada pasien DM maka perlu dilakukan pengobatan secara komprehensif.⁽¹⁾

Prevalensi terjadinya infeksi TB paru pada pasien DM terus meningkat di negara berkembang. Infeksi TB paru pada pasien DM mengalami peningkatan prevalensi DM dan TB tertinggi di dunia.⁽²⁾ Di India, TB paru pada penderita DM bervariasi dari 3,3% sampai 8,3% atau sekitar 4 kali populasi umum.⁽³⁾ Di Cina, insiden TB paru pada pasien DM adalah 342,7 per 100.000 orang, jika dibandingkan populasi normal yang hanya 42,8 per 100.000 orang.⁽⁴⁾ Di Indonesia, sebanyak 61% penderita DM yang terinfeksi TB paru.⁽⁵⁾

Prinsip pengobatan obat antituberkulosis terdiri dari dua fase, yaitu fase intensif selama 2 sampai 3 bulan dan fase lanjutan selama 4 sampai 6 bulan dan biasanya sampai 12 bulan karena jumlah *Mycobacterium Tuberculosis* yang harus dieradikasikan.⁽⁶⁾ Pengobatan TB paru dilakukan dengan pemberian antituberkulosis seperti rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin.⁽⁷⁾

Pemilihan obat-obat pada pasien DM yang terinfeksi TB paru harus lebih dipantau secara ketat. Beberapa obat TB paru sangat berpengaruh terhadap gula darah pasien DM dikarenakan dapat mengganggu efektivitas Obat Hipoglikemia Oral (OHO) yang digunakan pada pasien DM.⁽⁸⁾ Penurunan efektivitas OHO seperti yang terjadi pada penggunaan rifampisin diketahui dapat meningkatkan pembentukan sitokrom P-450 isoenzim CYP2C9 yang merupakan enzim pada proses metabolisme penggunaan OHO sehingga dapat menurunkan kadar OHO dalam darah dan mengurangi efek penurunan glukosa dalam darah.⁽⁹⁾

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis interaksi penggunaan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dengan Obat Antituberkulosis (OAT) pada pasien DM tipe 2 yang terinfeksi TB paru berdasarkan mekanisme kerja dan derajat keparahan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk mendeteksi Reaksi Obat Yang Tidak Diinginkan (ROTD) secara dini.

METODELOGI PENELITIAN

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien Diabetes Melitus di RSUD Sultan

Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak tahun 2017. Sampel pada penelitian ini adalah pasien Diabetes Melitus dengan infeksi TB paru di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi dari penelitian ini yaitu pasien DM yang terinfeksi TB paru. Pasien dengan usia 40 tahun atau lebih dan pasien DM yang mendapatkan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dan Obat Antituberkulosis (OAT). Sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap dan pasien DM yang terinfeksi TB paru yang menggunakan terapi insulin.

Penelitian ini termasuk penelitian observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional* yang bersifat deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dengan menggunakan data rekam medis dan lembar resep pasien diabetes yang terinfeksi TB paru. Pengumpulan data dengan melakukan skrining kemudian pengolahan data dilakukan dengan pendekatan kuantitatif untuk mengetahui besar persentase interaksi obat yang terjadi dengan menggunakan *Microsoft Office Excel* dan disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan data rekam medis pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB Paru di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak tahun 2017 didapatkan subjek penelitian sebanyak 51 subjek yang terdiri dari laki-laki sebanyak 34 orang (66,67%) dan perempuan

17 orang (33,33%). Beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan hasil yang sama, bahwa pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki dibandingkan dengan perempuan.^(10,11) Hal ini berkaitan dengan kebiasaan merokok yang menyebabkan sistem imunitas saluran pernafasan rentan terkena infeksi, dimana terdapat gangguan berupa kerusakan pada saluran mukosiliar akibat racun pada asap rokok yang terhirup.⁽¹²⁾

Karakteristik pasien berdasarkan usia yang ditunjukkan pada Tabel 1. bahwa pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru dengan usia 40-60 tahun (58,82%) lebih banyak dibandingkan pasien dengan usia >60 tahun (41,17%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru paling banyak terjadi pada usia kurang dari 60 tahun dikarenakan pasien lebih rentan terkena infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* yang diakibatkan karena penuaan sehingga terdapat perubahan fungsi biologis pada jaringan paru. Selain itu, pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol karena terganggunya fungsi sel beta dapat mengganggu sistem imun tubuh sehingga lebih mudah terinfeksi *Mycobacterium Tuberculosis*.⁽¹³⁾ Karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

No	Karakteristik Pasien	N = 51	
		Jumlah	Persentase (%)

1	Jenis kelamin		
	a. Laki-laki	34	66,67
	b. Perempuan	17	33,33
2	Usia		
	a. 40-60 tahun	30	58,82
	b. > 60 tahun	21	41,17

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain. Interaksi obat secara klinis penting bila berakibat peningkatan toksisitas dan atau pengurangan efektivitas obat sehingga perlu diperhatikan terutama bila menyangkut obat dengan batas kemampuan yang sempit (indeks terapi yang rendah).⁽¹⁴⁾ Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian interaksi obat pada pasien DM tipe 2 yang terinfeksi TB paru di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie yaitu 100%. Hal ini disebabkan karena kombinasi obat yang digunakan pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru yaitu Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dan Obat Antituberkulosis (OAT).

Interaksi OHO dan OAT berdasarkan mekanisme kerja pada kategori farmakokinetik dengan mekanisme dimana golongan OHO yang dimetabolisme di hati oleh enzim CYP2C9, dengan adanya OAT khususnya rifampisin sebagai penginduksi kuat pada sitokrom p-450 isoenzim khususnya di enzim CYP2C9 yang dapat mengakibatkan turunnya konsentrasi serum obat-obatan yang dimetabolisme oleh isoenzim tersebut seperti kurangnya konsentrasi plasma OHO sehingga lebih cepat dieksresikan sehingga terjadi penurunan efektivitas penurunan kadar gula dalam darah.^(15,16)

Interaksi obat berdasarkan mekanisme pada pasien DM tipe 2 yang terinfeksi TB paru di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie pada tipe farmakokinetik sebesar 38 interaksi (74,5%), dan tidak terjadi interaksi obat berdasarkan tipe farmakodinamik. Interaksi tidak diketahui (*unknown*) sebesar 13 interaksi (25,5%). Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi apabila suatu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lainnya sehingga dapat meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya.⁽¹⁷⁾

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjdai efek yang ditif sinergistik atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya.⁽¹⁸⁾ Berdasarkan analisis hasil penelitian ditemukan Interaksi obat berdasarkan mekanisme dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

No	Tipe Interaksi	Jumlah	Persentase (%)
1	Farmakokinetik	38	74,5
2	Farmakodinamik	-	-
3	Tidak diketahui	13	25,5
Total		51	100

Interaksi farmakokinetik ditandai dengan perubahan kadar plasma obat, *Area Under Curve* (AUC), onset aksi dan waktu paruh. Interaksi farmakokinetik diakibatkan

oleh perubahan laju atau tingkat absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.⁽¹⁴⁾ Interaksi obat berdasarkan farmakokinetik yaitu dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Obat-obat Yang Berinteraksi Secara Farmakokinetik

No	Interaksi Obat	Jumlah	Persentase (%)
1	Glimepirid-Rifampisin	20	52,63
2	Glibenklamid-Rifampisin	14	36,85
3	Tolbutamid- Rifampisin	2	5,26
4	Glipizid- Rifampisin	1	2,63
5	Nateglinid- Rifampisin	1	2,63
Total		38	100

Interaksi tidak diketahui merupakan mekanisme interaksi obat yang belum diketahui interaksinya secara pasti. Interaksi tidak diketahui yang terjadi pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru yaitu pada kombinasi Acarbosa – OAT sebesar 53,85% dan kombinasi Metformin – OAT sebesar 46,15%. Interaksi tidak diketahui pada penelitian ini perlu dihindari karena merupakan interaksi yang cukup sulit ditangani karena mekanisme yang belum diketahui secara jelas. Dari interaksi tidak diketahui pada penelitian ini sebagian besar merupakan interaksi moderat sehingga dalam penggunaann obat tersebut harus di monitoring sehingga tidak terjadi efek buruk pada pasien. Kombinasi obat yang menyebabkan interaksi tidak diketahui dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Interaksi Obat Tidak Diketahui

No	Interaksi Obat	Jumlah	Persentase (%)
1	Acarbosa- OAT	7	53,85
2	Metformin - OAT	6	46,15
Total		13	100

Adapun interaksi obat berdasarkan derajat keparahan dibagi menjadi 3 tingkat yaitu Minor merupakan tingkat keparahan yang masih dapat diatasi dengan baik. Moderat merupakan tingkat keparahan sedang sehingga perlu monitoring. Mayor merupakan tingkat keparahan yang dapat menyebabkan efek fatal seperti kematian.⁽¹⁹⁾

Derajat keparahan pada penelitian ini dimana lebih banyak terjadi pada derajat moderat (100%). Derajat keparahan moderat merupakan derajat keparahan yang dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien, sehingga diperlukan perawatan tambahan di rumah sakit, sehingga pada tingkat keparahan sedang ini perlu dilakukan intervensi atau monitoring terhadap keadaan pasien.⁽²⁰⁾ Interaksi obat berdasarkan derajat keparahan moderat dapat dilihat pada Tabel 6.

No	Kombinasi Obat	Jumlah	Persentase (%)
1	Glimepirid-OAT	20	39,21
2	Glibenklamid-OAT	14	27,5
3	Acarbosa-OAT	7	13,72
4	Metformin-OAT	6	11,75
5	Tolbutamid-OAT	2	3,90
6	Glipizid -OAT	1	1,96
7	Nateglinid -OAT	1	1,96
Total		51	100

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlu adanya peran apoteker untuk

mengevaluasi resep-resep pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru dengan menambah dosis terapi dari penggunaan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) sehingga dapat meningkatkan efektivitas obat OHO tersebut.⁽²¹⁾ Selain itu, untuk pasien dapat mengontrol kadar gula darah sehingga mencegah terjadinya infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa persentase interaksi obat berdasarkan derajat keparahan pada penggunaan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dengan Obat Antituberkulosis (OAT) yaitu mayor (0%), moderat (100%) dan minor (0%). Persentase interaksi obat berdasarkan mekanisme kerja pada penggunaan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) dengan Obat Antituberkulosis (OAT) yaitu pada mekanisme farmakokinetik (74,5%), farmakodinamik (0%) dan tidak diketahui (25,5%).

SARAN

Perlu dilakukan penelitian tentang studi prospektif untuk mengetahui interaksi pada penggunaan OHO dan OAT. Selain itu, perlu dilakukan pencatatan data laboratorium pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 yang terinfeksi TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wulandari , DR dan Sugiri , YJ. Diabetes Melitus dan permasalahannya pada infeksi tuberkulosis: J Respir Indo. 2013; 33(2)

2. IDF. *Diabetes mellitus prevalence in 7 region*. International Diabetes Federation.
3. Guptan , Amrit and Shah , Ashok . Tuberculosis and Diabetes An Appraisal: Ind. J. Tub. 2000; 47(3)
4. Zhao W, Shi L, He Jiang, Shao D, Zhao J, Chen Q, Yin A. Screening Patient with Type 2 Diabetes for Active Tuberculosis in Communities of China. *Diabetes Care Journal*. 2013; 36
5. Alisjahbana B. et al. The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *Major Article*. 2007
6. Sulaiman Syed A. Tuberculosis Among Diabetic Patient. *Review articles*. 2011
7. Cahyadi A, Verity. Tuberculosis paru pada pasien diabetes mellitus. *J Indon Med Assoc*. 2011; 61(4)
8. Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE et al. Exposure to Rifampicin is Strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clinical Infections Diseases*. 2006
9. Niemi M, Kivisto KT, Backman JT & Neuvonen PJ. Effect Of Rifampicin On The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Of Glimepiride. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2000a
10. Fauziah D F, Basyar M, Manar A. Insidensi Tuberculosis Paru pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Dr. M.djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016; 5(2)
11. Hapsari P N dan Isfandiari M A. Hubungan Sosioekonomi dan Gizi dengan Resiko Tuberculosis pada Penderita DM tipe 2. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2017; 5(2)
12. Wang J dan Shen H. Review of Cigarette Smoking and Tuberculosis in China: Intervention is Needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health*. 2009; 9
13. Sanusi H. Diabetes mellitus dan tuberkulosis paru. *Jurnal Medika Nusantara*. 2006; 25(1)
14. Baghei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P. and Masjedi R. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2013
15. Vallerskog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic Mice Display a Delayed Adaptive Immune Response to *Mycobacterium Tuberculosis*. *J. Immunol*. 2010
16. Harkness R. diterjemahkan oleh Goeswin Agoes dan Mathilda B. *Interaksi Obat*. Bandung: Penerbit ITB. 1989
17. BPOM. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia: 2008.
18. Gitawari Retno, *Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya*. Media Litbang Kesehatan. 2008; 18(4)
19. *Drugs.com. Drugs Interaction Checker* (online) 2018 (https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1176-0,2012-0, diakses pada tanggal 11 April 2018)
20. Tatro, D.S. *Drug Interaction Fact*, 5th Edition. Fact and comparisons, Missouri California; 2001
21. Niemi M, Kivisto KT, Backman JT & Neuvonen PJ. Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glimepiride. *J. Clin Pharmacol*. 2000