

POTENSI INTERAKSI ANTAR OBAT PADA PASIEN RAWAT INAP DIABETES MELITUS TIPE-2 DENGAN KOMORBIDITAS HIPERTENSI

Submitted : 11 Maret 2020

Edited : 15 Juni 2020

Accepted : 25 Juni 2020

Liniati Geografi^{1*}, Octaviana Maria Simbolon²

¹Program Studi S-1 Farmasi Sekolah Tinggi Kesehatan Dirgahayu Samarinda

²Program Studi S-1 Farmasi Sekolah Tinggi Kesehatan Dirgahayu Samarinda, Instalasi Farmasi
RSUD Abdoel Wahab Sjahranie
Email: liniatigeoz@gmail.com

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (insulin-dependent diabetes or adult-onset diabetes) is a condition caused by the ineffective use of insulin in the human body. This disease is also often accompanied by hypertension, where these comorbidities can spur severe cardiovascular complications such as heart attacks, strokes and kidney failure. Hospitalised diabetic patients with comorbid hypertension, have the potential to experience drug-related problems / Drug-Related Problems (DRPs), especially Drug-Drug Interactions (DDIs) due to a combination of therapies during the treatment period. The results obtained from the data tracking of 52 patients showed that 21 patients (40%) had the potential to experience DDIs. The types of potential DDI found in this study had 71 kinds variation with 124 events, 5% were major and 95% were moderate. The prevalence of potential interactions between drugs is quite high and varied. Inpatient monitoring of the risk is essential to avoid potential dangers inflicts on patients.

Keywords : *Drug-Related Problems (DRPs), Drug-Drug Interactions (DDIs), Type-2 Diabetes with comorbid hypertension*

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus tipe-2 (diabetes tidak tergantung insulin atau diabetes onset dewasa) merupakan kondisi yang diakibatkan oleh penggunaan yang tidak efektif pada tubuh manusia. Jenis diabetes ini banyak dialami oleh pasien diabetes di seluruh dunia. Penyakit diabetes juga kerap disertai dengan hipertensi, dimana komorbid ini dapat memacu komplikasi penyakit kardiovaskular yang serius seperti serangan jantung, stroke dan gagal ginjal⁽¹⁾. Pasien diabetes rawat inap dengan komorbid hipertensi, rentan mengalami permasalahan terkait obat/ *Drug-Related Problems* (DRPs) karena adanya kombinasi terapi sejumlah obat

selama masa perawatan. Salah satu bentuk DRPs yang berpotensi mengakibatkan terapi kurang efektif dan menimbulkan masalah baru dalam terapi obat adalah terjadinya interaksi antar obat/ *Drug-drug Interactions* (DDI)⁽²⁾. Masalah dalam terapi obat dapat berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas, lamanya masa perawatan di rumah sakit, dan memperbanyak biaya pengobatan⁽³⁾. Identifikasi terhadap adanya potensi interaksi antar obat pada pasien rawat inap Diabetes Mellitus tipe-2 dengan komorbiditas hipertensi penting untuk dilakukan sebagai bahan evaluasi dalam

rangka menyediakan pelayanan kesehatan yang optimal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif yang dilakukan selama bulan Desember 2018 - April 2019 di Rumah Sakit (RS) X Kota Samarinda. Target Populasi penelitian ini yaitu pasien Diabetes Melitus (DM) tipe-2 dengan komorbiditas hipertensi yang rawat inap di RS tersebut selama rentang waktu antara bulan Januari 2018 hingga bulan Desember 2018 dengan kriteria inklusi berusia diatas 18 tahun, mendapatkan setidaknya satu macam obat antihiperglikemik dan satu macam obat antihipertensi, berpotensi memiliki interaksi obat yang masuk kategori mayor dan moderat. Kriteria eksklusinya adalah 1) pasien dengan data tidak lengkap, yaitu tidak ada tanggal masuk rumah sakit, serta pencatatan terapi tidak lengkap (dosis, frekuensi penggunaan obat, diagnosis), 2) pasien dalam keadaan hamil, 3) pasien yang pulang atas kemauan sendiri.

Pengumpulan data yang dilakukan dari data sekunder berupa data rekam medik dan data pelayanan obat di Instalasi Farmasi, memberikan hasil populasi sejumlah 107 pasien. Jumlah sampel yang didapat berdasarkan rumus Slovin pada penelitian ini berjumlah 52 pasien, dengan derajat ketelitian yang diinginkan sebesar 95% atau dengan persen kesalahan 5%. Metode analisis data yang digunakan adalah analisis deskriptif kualitatif. Data dikumpulkan dan dikelompokkan berdasarkan jenis variabel, kemudian dilakukan deskripsi terhadap variabel dari data tersebut. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis secara kualitatif.

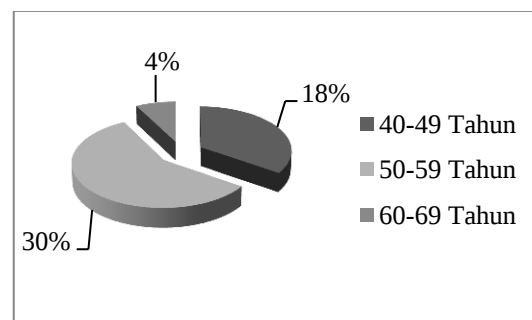
Identifikasi potensi kejadian interaksi antar obat dan pencarian

rekomendasi yang sesuai dilakukan dengan menggunakan aplikasi android drugs.com yang dapat pula diakses melalui komputer terkoneksi internet. Interaksi antar obat menurut drugs.com diklasifikasikan menjadi mayor, moderat, minor dan tidak diketahui. Interaksi obat diklasifikasikan mayor bila risiko sangat signifikan secara klinis dimana risiko dapat melampaui manfaat terapi hingga mampu mengancam nyawa, sehingga penggunaan kedua obat tidak boleh dilakukan secara bersamaan. Kategori moderat, bila risiko cukup signifikan secara klinis, mampu menyebabkan penurunan status klinis pasien sehingga disarankan penggunaan kedua obat tidak dilakukan secara bersamaan dan penggunaan obat yang bersamaan hanya dilakukan dalam kondisi khusus. Kategori minor, bila risiko yang muncul minimal signifikan secara klinis, dapat mempertimbangkan langkah-langkah untuk menghindari risiko interaksi⁽⁴⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

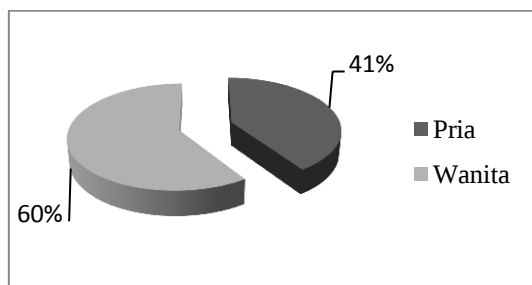
Karakteristik Non Klinis

Data umur yang diperoleh dari 52 pasien rawat inap Diabetes Mellitus (DM) tipe-2 dengan komorbiditas hipertensi di RS X Kota Samarinda menunjukkan rentang antara 40 – 69 tahun. Data ini dibagi menjadi 3 Kelompok umur yaitu kelompok umur 40-49 tahun, 50-59 tahun, dan 60-69 tahun.



Gambar 1. Data umur pasien rawat inap DM

Data karakteristik non klinis yang berupa jenis kelamin, menunjukkan bahwa jumlah pasien rawat inap DM tipe-2 dengan komorbiditas hipertensi sebagian besar berjenis kelamin wanita.



Gambar 2. Data jenis kelamin pasien rawat inap DM

Karakteristik Terapi Obat

Pasien dengan penyakit DM Tipe-2 dengan komorbiditas hipertensi, umumnya mendapatkan terapi kombinasi antara antihiperglikemik dengan antihipertensi. Pada penelitian ini jenis terapi antihiperglikemik yang banyak diberikan ialah terapi insulin khususnya insulin aspart (21,7%) yang merupakan insulin tipe *fast-acting* dan Sulfonilurea khususnya Glimepiride (18,3%), sedangkan obat antihipertensi yang paling banyak diberikan adalah Amlodipin (20%) dan Candesartan (17,6%) serta Furosemide (17,6%).

Terapi obat yang diberikan selain antihiperglikemik dan antihipertensi sangat beragam. Hal ini dapat berpotensi memunculkan terjadinya permasalahan terkait obat/ *Drug Related Problems* (DRPs) khususnya kejadian interaksi antar obat. Penelusuran data menunjukkan bahwa 21 pasien (40%) berpotensi mengalami interaksi antar obat. Jenis potensi interaksi antar obat yang ditemui pada penelitian ini memiliki variasi sebanyak 71 macam dengan angka kejadian berjumlah 124 kejadian.

Tabel 1. Penggunaan Obat Anti hiperglikemik Pada Pasien DM Tipe 2 dengan KomorbidHipertensi di RS X Kota Samarinda Periode Januari 2018-Desember 2018

Golongan Obat Antihiperglikemik	Nama generik	Jumlah Resep Obat N = 115	%
Insulin	Insulin aspart	25	21,7
	Insulin Detemir	7	6,1
	Insulin Glargine	5	4,3
	Insulin Glulisin	18	15,7
Sulfonilurea	Gliquidone	16	13,9
	Glimepiride	21	18,3
Biguanida	Metformin	15	13,0
Kombinasi inhibitor dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) & Biguanida	Saxagliptin & Metformin	5	4,3
	Vidagliptin & Metformin	3	2,6

Interaksi antar obat yang terjadi tidak hanya terbatas pada interaksi antara antihiperglikemik dengan antihipertensi tetapi juga dengan terapi obat lain seperti golongan analgesik, antiinflamasi, antibiotik, suplemen kalsium, antikolesterol, diuretik, antidepresan, antiepilepsi, antimigren, obat penenang, obat asma dan obat tukak lambung yang diberikan pada pasien rawat inap.

Tabel 2. Penggunaan Obat Anti hipertensi Pada Pasien DM Tipe 2 dengan Komorbid Hipertensi di RS X Kota Samarinda Periode Januari 2018 hingga Desember 2018

Golongan Obat Antihipertensi	Nama generik	Jumlah Resep Obat N= 85	%
Golongan Calcium Channel Blocker	Amlodipine	17	20
Golongan Alpha-2 receptor agonist	Clonidine	2	2,4
Golongan Angiotensin Receptor Blockers	Losartan	5	5,9
	Telmisartan	10	11,8
	Candesartan	15	17,6
	Valsartan	9	10,6
Golongan Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	Captopril	3	3,5
Golongan Diuretik kuat	Furosemide	15	17,6
Golongan Diuretik hemat kalium	Spironolakton	3	3,5
Golongan Diuretik tiazid	Hidroklortiazid	4	4,7
Golongan Beta Blocker	Bisoprolol	2	2,4

Penggunaan antihiperglikemik yang bersamaan dengan antihipertensi memiliki potensi menimbulkan interaksi antar obat sebanyak 16 jenis interaksi (23%) dengan jumlah 30 kejadian. Potensi interaksi antara antihiperglikemik dengan terapi obat selain antihipertensi berjumlah sebanyak 36 jenis interaksi (51%) dengan jumlah 55 kejadian,

sedangkan potensi interaksi antar obat yang ditemukan dari penggunaan antihipertensi dengan obat selain antihiperglikemik selama masa rawat inap adalah sebanyak 19 jenis interaksi (26%) dengan jumlah 39 kejadian.

Tabel 3. Potensial Interaksi Antihiperglikemik dengan Antihipertensi

Potensial Interaksi Antihiperglikemik dengan Antihipertensi		Jumlah Kejadian N= 30	%	Potensial Keparahan Interaksi
Obat 1	Obat 2			
Glimepiride	Clonidin	1	3	Moderat
Glimepiride	Bisoprolol	4	13	Moderat
Glimepiride	Furosemide	3	10	Moderat
	HCT	1	3	Moderat
	Furosemide	3	10	Moderat
	Bisoprolol	4	13	Moderat
Insulin Aspart	Valsartan	1	3	Moderat
	Candesartan	1	3	Moderat
	Telmisartan	1	3	Moderat
	Captopril	1	3	Moderat
Insulin Detemir	Furosemide	1	3	Moderat
	Candesartan	1	3	Moderat
Insulin Glargine	Furosemide	3	10	Moderat
	Candesartan	1	3	Moderat
	Bisoprolol	1	3	Moderat
	Candesartan	3	10	Moderat

Tingkat keparahan yang ditelusuri dari 124 potensi kejadian interaksi antar obat menemukan bahwa 6 kejadian interaksi (5%) bersifat mayor dan 118 kejadian

interaksi (95%) bersifat moderat. Interaksi yang bersifat mayor muncul pada kombinasi penggunaan Amlodipine dengan Simvastatin (1,6%), Candesartan dengan Spironolacton (1,6%), Valsartan dengan Kalium Klorida (0,8%), dan Glimepiride dengan Levofloxacin (0,8%).

Pemberian Amlodipin bersamaan dengan Simvastatin dapat meningkatkan konsentrasi plasma dan jumlah metabolit aktif Simvastatin yaitu asam simvastatin sehingga berpotensi menginduksi miopati hingga rhabdomyolisis^(4,5). Penggunaan Spironolakton bersamaan dengan Candesartan, dan penggunaan Valsartan/angiotensin II receptor blocker (ARB) dengan garam kalium dapat meningkatkan kadar kalium dalam darah. Penghambatan angiotensin II menghasilkan penurunan sekresi aldosteron, yang dapat menyebabkan peningkatan kalium serum yang dapat bertambah dengan kombinasi diuretik hemat kalium⁽⁶⁾. Kadar kalium yang tinggi dapat berkembang menjadi suatu kondisi yang dikenal sebagai hiperkalemia, yang dalam kasus yang parah dapat menyebabkan gagal ginjal, kelumpuhan otot, irama jantung yang tidak teratur, dan henti jantung. Pasien lanjut usia lebih beresiko mengalami hiperkalemia saat mengalami dehidrasi, atau memiliki penyakit ginjal, diabetes, atau gagal jantung tingkat lanjut⁽⁴⁾.

Antibiotik kuinolon dapat mengganggu efek terapi insulin dan agen antidiabetik lainnya. Penggunaan kuinolon dikaitkan dengan gangguan homeostasis glukosa darah yang mungkin berasal dari efek pada saluran beta pankreas ATP-sel pankreas yang berfungsi mengatur sekresi insulin. Baik hiperglikemia dan hipoglikemia dapat terjadi pada pasien diabetes yang menerima pengobatan bersamaan dengan agen hipoglikemik oral atau insulin^(4,7).

Interaksi yang ditemukan antara Antihiperglikemik dengan Antihipertensi

berpotensi memiliki keparahan moderat yaitu memiliki risiko cukup signifikan secara klinis, mampu menyebabkan penurunan status klinis pasien, sehingga disarankan penggunaan kedua obat tidak dilakukan secara bersamaan dan penggunaan obat yang bersamaan hanya dilakukan dalam kondisi khusus dan dalam pengawasan tenaga medis⁽⁴⁾. Tabel 3 menunjukkan kejadian interaksi antara Antihiperglikemik dengan Antihipertensi paling banyak terjadi pada penggunaan glimepiride bersama dengan bisoprolol (13%) dan Insulin aspart dengan bisoprolol (13%).

Kombinasi antara Glimepiride dan Bisoprolol berpotensi mengalami interaksi antar obat secara farmakodinamik karena beta-blocker dapat menghambat beberapa respon fisiologis normal terhadap hipoglikemia seperti takikardi, tremor dan gemetar⁽⁸⁾. Gejala hipoglikemia seperti takikardi, tremor dan gemetar memiliki kemungkinan untuk tertutupi sehingga sulit dikenali. Penghambatan glikogenolisis yang dimediasi katekolamin dan mobilisasi glukosa dalam kaitannya dengan penghambatan reseptor beta, dapat mempotensiasi hipoglikemia yang diinduksi insulin pada penderita diabetes dan menunda pemulihan kadar glukosa darah normal. Efek lain yang dilaporkan dengan berbagai beta-blocker termasuk penurunan toleransi glukosa dan penurunan sekresi insulin yang diinduksi glukosa⁽⁴⁾. Meskipun efek pada metabolisme glukosa yang dilaporkan, biasanya berkaitan dengan penggunaan beta-blocker non-kardioselektif tetapi juga dapat terjadi pada penggunaan dengan agen selektif beta-1⁽⁸⁾.

Bisoprolol merupakan kardioselektif beta-bloker yang sering direkomendasikan pada pasien yang membutuhkan insulin secara bersamaan⁽⁹⁾. Hipoglikemia pada pasien yang menggunakan insulin dan kardioselektif beta-bloker ditemukan walau dalam jumlah yang lebih rendah dan tidak

signifikan secara statistik^(9,10). Pada penderita diabetes yang mendapatkan terapi insulin dan beta-blocker, peningkatan tekanan darah dan bradikardia yang signifikan dapat terjadi karena antagonisme efek epinefrin pada reseptor adrenergik beta-2. Hal ini yang kemudian mengarah pada dominannya efek alpha-adrenergik seperti vasokonstriksi⁽⁴⁾.

SIMPULAN

Jenis potensi interaksi antar obat yang ditemui pada penelitian ini memiliki variasi sebanyak 71 macam dengan angka kejadian berjumlah 124 kejadian. Kategori mayor sebanyak 5% dan interaksi moderat sebanyak 95%. Penggunaan antihiperglikemik yang bersamaan dengan antihipertensi memiliki potensi menimbulkan interaksi antar obat sebanyak 23% dengan jumlah 30 kejadian. Prevalensi potensi terjadinya interaksi antar obat pada pasien rawat inap DM tipe-2 dengan komorbiditas hipertensi di RS X Kota Samarinda cukup tinggi dan bervariasi. Pemantauan pasien rawat inap dari resiko interaksi antar obat sangat penting dilakukan untuk menghindari potensi bahaya yang dapat ditimbulkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zazuli Z., Rohaya A., Adnyana I.K., 2017, Drug-Related Problems in Type 2 Diabetic Patients with Hypertension: A Prospective Study, *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*;8:251-254.
2. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley, P.C., 2012, *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-centered Approach to Medication Management Services*, 3rd ed., New York: McGraw-Hill Education.
3. Huri, H.Z., Wee H.F. 2013. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study, 13:2, doi:10.1186/1472-6823-13-2
4. Drugs.com, 2019, https://www.drugs.com/drug_interactions.html
5. Nishio, S., Watanabe, H., Kosuge, K., Uchida, S., Hayashi, H., & Ohashi, K., 2005. Interaction between Amlodipine and Simvastatin in Patients with Hypercholesterolemia and Hypertension. *Hypertension Research*, 28(3), 223–227. doi:10.1291/hypres.28.223
6. Mahamudu Y.S., Citraningtyas G., Rotinsulu H., 2017, Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan Rsud Luwuk Periode Januari – Maret 2016, *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 6 No. 3 AGUSTUS 2017 ISSN 2302 – 2493*.
7. Redberg R. F., 2014, Hospital Admissions For Hypoglycemia New Exceed Those For Hyperglycemia In Medicare Beneficiaries, *JAMA Intern Med*. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2192.
8. Elbakyan A., 2019, Bisoprolol/glimepiride interaction, Hypoglycaemia: case report, *Reactions Weekly*, 1742(1), 55–55. doi:10.1007/s40278-019-58513-y, Springer Link: Springer Nature, <https://doi.org/10.1007/s40278-019-58513-y>
9. Dungan K., Merrill J., Long C., Binkley P., 2019, Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients, *Cardiovascular Diabetology*, BMC 18:163, <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0967-1>
10. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997;278(1):40–3.