

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil dan pembahasan ini disajikan dalam bentuk 4 bagian yaitu karakteristik pasien, profil penggunaan obat antidiabetes, jenis interaksi obat, dan hubungan antara interaksi obat dengan outcome terapi pada pasien DM tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018.

Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien DM tipe 2 yang dirawat inap di RSUD Karanganyar tahun 2018. Dari keseluruhan pasien DM tipe2 yng dirawat inap di RSUD Karanganyar tahun 2017 berjumlah 136 pasien. Hasil pengambilan data diperoleh 67 sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Sedangkan 69 data pasien yang lain termasuk dalam kriteria eksklusi karena merupakan pasien meninggal dunia dan data rekam medik yang tidak lengkap dan hilang.

#### **A. Karakteristik Pasien**

##### **1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Lama Perawatan.**

Pengelompokan pasien berdasarkan jenis kelamin, usia, dan lama perawatan di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 terdapat pada tabel 6 dibawah ini.

**Tabel 6. Karakteristik pasien diabetes melitus tipe 2 berdasarkan jenis kelamin, usia, dan lama perawatan di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018**

Karakteristik	Jumlah Pasien	Presentase (%)	Total
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki-laki	27	40,3	67
Perempuan	40	59,7	
<b>Usia</b>			
45-59 tahun	30	44,8	67
60-74 tahun	34	50,7	
75-90 tahun	3	4,5	
<b>Lama Perawatan</b>			
2-5 hari	38	56,7	67
6-9 hari	22	32,8	
10-13 hari	5	7,5	
14-17 hari	2	3,0	

Sumber : data sekunder yang diolah tahun (2019)

### **1.1.Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin**

Pengelompokan pasien berdasarkan jenis kelamin dikelompokan menjadi dua yaitu laki-laki dan perempuan. Pengelompokan berdasarkan jenis kelamin bertujuan untuk mengetahui banyaknya pasien DM tipe 2 menurut jenis kelamin.

Tabel 6 menunjukan karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, dimana hasil penelitian di RSUD Karanganyar pasien yang lebih sering mengalami penyakit DM tipe 2 adalah perempuan sebanyak 40 pasien (59,7%), sedangkan pasien laki-lak sebanyak 27 pasien (40,3%). Karakteristik pasien tersebut menurut Riset Kesehatan Dasar (2018) dimana prevalensi diabetes melitus di Indonesia pada umur lebih dari  $\geq 15$  tahun menurut jenis kelamin cenderung terjadi pada perempuan. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Nazilah (2017) didapatkan hasil yang serupa, dimana penderita DM tipe 2 dengan persentase tertinggi adalah perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini disebabkan karena perempuan memiliki peluang mengalami peningkatan index masa tubuh. Peningkatan ini terjadi karena perbedaan dalam melakukan aktivitas dan gaya hidup sehari-hari yang memicu terjadi obesitas. Jumlah lemak pada perempuan sekitar 20-25% dari berat total, lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki sekitar 15-20% (Soegondo 2007). Obesitas menyebabkan respon sel beta pankreas terhadap peningkatan glukosa darah berkurang, selain itu reseptor insulin pada sel di seluruh tubuh termasuk di otot berkurang jumlahnya dan kurang sensitive (Soegondo 2009). Resistensi insulin meningkat dengan adanya obesitas yang dapat menghalangi ambilan glukosa ke dalam otot dan sel lemak sehingga glukosa dalam darah meningkat (Baradero, M 2009).

### **1.2. Karakteristik pasien berdasarkan usia**

Pengelompokan usia lanjut menurut WHO atas 3 kelompok yaitu : kelompok *middle age* (45-59 tahun), *elderly age* (60-74 tahun), dan *old age* (75-90 tahun). Pengelompokan ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia dengan kejadian diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan tabel 6 dapat diketahui bahwa kelompok usia pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 paling banyak adalah kelompok usia 60–74 tahun

sebanyak 34 pasien (50,7%) dibandingkan kelompok usia 45-59 tahun sebanyak 30 pasien (44,8%) dan kelompok usia 75-90 tahun sebanyak 3 pasien (4,5%).

Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Oktaviani (2018) dimana kejadian diabetes melitus paling banyak terjadi pada usia 60 – 75 tahun. Hal ini terjadi karena fungsi tubuh secara fisiologis akan menurun seiring dengan bertambahnya usia yang mempengaruhi kemampuan fisik dan menurunnya kekebalan tubuh serta proses metabolisme yang menurun yang tidak diimbangi dengan peningkatan aktivitas fisik. Penurunan metabolisme tersebut menyebabkan terjadi penurunan sekresi atau resistensi insulin menyebabkan kemampuan fungsi tubuh terhadap glukosa darah kurang optimal (Asyrorsh 2016).

### **1.3. Karakteristik pasien berdasarkan lama perawatan**

Lama perawatan pasien diabetes melitus adalah dimana dari pasien masuk hingga pasien keluar dari rumah sakit. Lama pasien menjalani rawat inap tergantung dari komplikasi maupun penyakit penyerta yang diderita pasien. Lama perawatan pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 dibagi menjadi 3 kategori yang tertera pada tabel 8. Lama perawatan paling banyak adalah 2-5 hari sebanyak 38 pasien (56,7%), sedangkan untuk 6-9 hari sebanyak 22 pasien (32,8%), 10-13 hari sebanyak 5 pasien (7,5%), dan untuk 14-17 hari sebanyak 2 pasien (3,0%).

Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Wijayanti (2016) dimana hasil penelitiannya menyatakan bahwa waktu rawat inap pasien diabetes melitus tipe 2 paling banyak berkisar antara 1-5 hari. Lama perawatan pasien berkaitan dengan apabila pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami komplikasi atau penyakit penyerta maka pasien membutuhkan perawatan dari tenaga medis secara intens, sehingga berpengaruh pada lama perawatan.

## **2. Karakteristik Berdasarkan Penyakit Penyerta dan Komplikasi**

Karakteristik berdasarkan penyakit penyerta dan komplikasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 ditunjukan pada tabel 9.

**Tabel 7.Karakteristik berdasarkan penyerta dan komplikasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018**

No	Penyakit	Jumlah	Percentase (%)
1.	Dispepsia	23	34,3
2.	Hipertensi	10	14,9
3.	Kolik abdomen	5	7,5
4.	Vertigo	5	7,5
5.	GEA	5	7,5
6.	CKD	3	4,5
7.	Ulkus	7	10,4
8.	Chest pain	3	4,5
9.	CVA	1	1,5
10.	Hipoglikemik	2	3,0
11.	Febris	1	1,5
12.	Gout	1	1,5
13.	Melena	1	1,5
<b>Total</b>		<b>67</b>	<b>100</b>

Sumber : daata sekunder yang diolah (2019)

Dari tabel 9 menunjukan bahwa pasien DM tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018 penyakit penyerta yang paling banyak terjadi adalah dispepsia yaitu sebesar 23 kasus (34,3%). Hal ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Oktaviani (2018) di rumah sakit Dr. Soehadi Prijonegoro Sragen didapatkan penyakit penyerta terbanyak adalah dispepsia sebanyak 15 kasus (23,45%) dari 64 kejadian. Pada penderita diabetes melitus gangguan yang terjadi pada saluran cerna merupakan masalah yang sering ditemui, dimana hal ini berkaitan dengan disfungsi neurogenik dari saluran cerna atau kelainan motilitas lambung yang memicu terjadinya dispepsia. Adanya kecenderungan penurunan sekresi asam lambung penderita diabetes melitus yang sudah mengalami komplikasi gastroparesis (Wulan 2016).

Hipertensi adalah penyakit penyerta ke dua sebanyak 10 kasus (14,9%). Hipertensi merupakan faktor risiko utama pada pasien DM tipe 2. Diabetes melitus yang dibiarkan tanpa adanya pengobatan lama-kelamaan akan menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah akibat adanya penumpuan lemak. Penumpuan lemak ini dapat meningkatkan risiko penyempitan pembuluh darah akibat adanya penyumbatan yang akhirnya mengeras atau yang biasa disebut arterosklerosis. Arterosklerosis merupakan penyumbatan parsial aliran darah ke jantung yang menyebabkan plak pada arteri. Hal ini yang menyebabkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah arteri sehingga elasitas dan

kemampuan dalam memompa darah berkurang yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah (Nugraha *et al* 2011).

Selain dispepsia dan hipertensi, ulkus juga termasuk penyakit yang sering terjadi yaitu sebanyak 7 kasus (10,4%). Diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan berbagai komplikasi salah satunya adalah ulkus diabetikum. Ulkus ditandai dengan adanya hiperglikemia yang menyebabkan kelainan neuropati, baik sensorik, motorik dan automik. Kelainan tersebut menyebabkan adanya perubahan pada kulit dan otot yang mempermudah terjadi ulkus pada daerah yang sering mengalami tekanan seperti telapak kaki. (Hongdiyanto, dkk 2014). Ulkus terjadi karena adanya penyumbatan pada pembuluh darah dan neuropati perifer akibat kadar gula darah yang tinggi sehingga psien tidak menyadari adanya luka. Selain itu kadar gula darah yang tinggi meningkatkan kemudahan atau memperburuk infeksi (PERKENI 2011).

### B. Profil Penggunaan Obat Antidiabetes

Penggunaan obat antidiabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbsiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes (Ditjen Bina Farmasi dan Alkes 2005). Profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018 dikelompokkan berdasarkan penggunaan obat antidiabetes tunggal dan kombinasi yang disajikan dalam tabel 8 dibawah ini.

**Tabel 8. Profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018**

No	Jenis Terapi	Golongan	Nama Obat	Jumlah	Persentase
1.	Monoterapi	Insulin Aspart	Novorapid®	14	20,9%
		Biguanid	Metformin	5	7,5%
		Insulin Lispro	Humalog®	5	7,5%
		Insulin Gluisine	Apidra®	4	6,0%
		Insulin Detemir	Novomix®	1	1,5%
		Sulfonilurea	Glimepiride	2	3,0%
2.	Kombinasi 2 obat	Insulin Aspart + Insulin Glargline	Novorapid® + Lantus®	11	16,4%
		Insulin Aspart + Biguanid	Novorapid® + Metformin	5	7,5%
		Insulin Aspart + Insulin Detemir	Novorapid® + Levemir®	2	3,0%
		Biguanid + Sulfonilurea	Metformin +	3	4,5%

		Glimepiride		
	Insulin Lispro + Insulin Glargin	Humalog® + Lantus®	2	3,0%
	Insulin Detemir + Thiazolidinedione	Levemir® + Pioglitazone	1	1,5%
	Sulfonilurea + Thiazolidinedione	Glimepiride + Pioglitazone	1	1,5%
3.	Kombinasi 3 obat	Insulin Aspart + Insulin Glargline + Thiazolidinedione	Novorapid® + Lantus® + Pioglitazon	1 1,5%
	Insulin Aspart + Insulin Glargline + Insulin Lispro	Novorapid® + Lantus® + Humalog®	1	1,5%
	Insulin Aspart + Insulin Glargline + Biguanid	Novorapid® + Lantus® + Metformin	3	4,5%
	Insulin Gluisine + Biguanid + Thiazolidinedione	Apidra® + Metformin + Pioglitazone	1	1,5%
	Insulin Aspart + Thiazolidinedione + Insulin Detemir	Novorapid® + Pioglitazone + Levemir®	2	3,0%
	Insulin Gluisine + Insulin Glargline + Thiazolidinedione	Apidra® Lantus® Pioglitazon	1	1,5%
	Insulin Aspart + Insulin Detemir + Biguanid	Novorapid® Levemir® Metformin	1	1,5%
	Insulin Glargline + Insulin Lispro + Thiazolidinedione	Lantus® humalog® Pioglitazone	1	1,5%
<b>Total</b>			<b>67</b>	<b>100%</b>

Sumber : Data sekunder yang diolah (2019)

Tabel 8 menunjukan penggunaan obat antidiabetes yang sering digunakan pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar 2018. Pada penelitian ini jenis terapi monoterapi obat yang paling sering digunakan golongan insulin aspart yaitu novorapid yaitu sebanyak 14 pasien (20,9%). Novorapid® termasuk dalam *rapid acting insulin* yaitu insulin dengan onset sangat cepat sekitar 15-30 menit, puncak kerja 30-60 menit dan lama kerja 3-5 jam. Novorapid® penggunaannya sangat aman dan dapat diberikan segera sebelum makan tanpa mengganggu kontrol glukosa dalam tubuh (Katzung 2004). Selain novorapid penggunaan obat monoterapi yang paling banyak golongan biguanid yaitu metformin sebanyak 5 pasien (7,5%). Penggunaan metformin menurut analisis yang dilakukan oleh Rojas & Gomes (2013) mengungkapkan bahwa penggunaan metformin merupakan obat lini pertama yang digunakan untuk

pasien DM tipe 2 yang mampu menunjukan penurunan kejadian makrovaskuler dan hal ini berkaitan dengan efeknya dalam mengontrol kadar gula darah. Monoterapi dengan metformin dapat menurunkan A1c sebesar 1,5%. Monoterapi metformin tidak merangsang sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan hipoglikemia, peningkatan berat badan serta memperbaiki profil lipid (Sari *et al* 2016). Metformin bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada hati dan otot sehingga meningkatkan pengambilan glukosa di hati (riddle 2008).

Berdasarkan penelitian selain penggunaan monoterapi obat antidiabetes terdapat penggunaan obat kombinasi. Hal ini bertujuan untuk meningkatkan efektivitas dalam pengobatan diabetes melitus dan meengurangi efek samping yang timbul dari obat. Penggunaan kombinasi 2 obat antidiabetes terbanyak adalah penggunaan kombinasi antara novorapid® (insulin aspart) dan lantus® (insulin glargine) sebanyak 11 pasien (16,4%). Pemilihan suatu kombinasi insulin didasarkan pada profil kerja suatu insulin untuk dapat meniru pola sekresi insulin normal dalam tubuh (Dipiro *et al* 2009). Kombinasi insulin aspart (novorapid®) dan insulin glargine (lantus®) dapat memberikan onset kerja yang lebih cepat dengan durasi kerja yang lebih panjang sehingga dapat meniru profil insulin tubuh (Kartika *et al* 2013). Selain kombinasi antara insulin dengan insulin terdapat kombinasi antara insulin dengan obat hiperglikemik oral yaitu kombinasi antara insulin aspart (novorapid®) dengan obat golongan biguanid (metformin) sebanyak 5 pasien (7,5%). Kombinasi antara novorapid® dengan metformin dapat mempengaruhi kadar GDP dan A1c secara signifikan. Metformin yang dikombinasikan dengan insulin akan memberikan keuntungan dalam menurunkan kadar gula darah, dimana insulin dapat mengontrol gula darah post prandial sedangkan metformin mampu mengontrol gula darah puasa sehingga glukosa darah dapat terkontrol setiap waktu. Metformin dapat membantu meningkatkan sensitivitas terhadap insulin sehingga insulin dapat bekerja dengan baik (Natsir dkk 2015).

Kombinasi lain adalah kombinasi 3 obat pada kombinasi ini yang paling banyak digunakan adalah kombinasi antara novorapid®, lantus®, metformin yang masing-masing sebanyak 3 pasien (4,5%).

### C. Studi Potensi Interaksi Penggunaan Obat Antidiabetes

Studi interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 meliputi kejadian interaksi, mekanisme interaksi, dan jenis interaksi berdasarkan tingkat keparahannya. Pada penelitian ini dari 67 pasien yang menjalani rawat inap terdapat 57 kasus (85,1%) mengalami interaksi obat dan 10 kasus (14,9%) tidak mengalami interaksi. Terapi pengobatan pasien diabetes melitus tipe 2 biasanya dimulai dengan penggunaan obat monoterapi obat antidiabetik, ketika penyakit berkembang terapi kombinasi obat antidiabetik lain mungkin dibutuhkan. Selain itu karena adanya penyakit penyerta pasien-pasien ini sering diobati dengan beberapa obat-obat untuk mengatasi keluhannya yang disebut sebagai polifarmakoterapi (Tornio *et al* 2012). Peningkatan jumlah obat yang diterima pasien secara bersamaan dapat meningkatkan resiko pasien mengalami interaksi obat atau efek obat yang merugikan (May & Schlinder 2016). Kejadian interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

**Tabel 9. Jumlah kejadian interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018**

Interaksi Obat	Jumlah Kejadian Interaksi Obat	Presentase
Terdapat interaksi obat	57	85,1%
Tidak terdapat interaksi obat	10	14,9%
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100%</b>

Sumber : data sekunder yang diolah (2019)

Hasil studi potensi interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 terdapat 269 kejadian interaksi obat yang dialami pada 57 kasus kejadian interaksi obat. Studi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dan mekanisme terjadinya interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 dapat dilihat pada tabel 10 dibawah ini.

**Tabel 10. Potensi interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan dan mekanisme terjadinya interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018**

Potensi Interaksi	Kategori	Jumlah	Presentase
Tingkat keparahan	Mayor	42	15,6%
	Moderate	181	67,3%
	Minor	46	17,1%
<b>Total</b>		<b>269</b>	<b>100%</b>
Mekanisme interaksi	Farmakodinamik	192	71,3%
	Farmakokinetik	65	24,2%
	Unknown	12	4,5%
<b>Total</b>		<b>269</b>	<b>100%</b>

Sumber : data sekunder yang diolah (2019)

Tabel 10 menunjukkan studi potensi interaksi obat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan yaitu mayor, moderate dan minor. Interaksi mayor adalah jika kejadian interaksi yang terjadi tinggi dan efek samping interaksi yang terjadi dapat membahayakan pasien. Interaksi moderate adalah kemungkinan potensial interaksi dan efek interaksi yang terjadi dapat mengakibatkan perubahan kondisi klinis pasien. Interaksi minor adalah interaksi dengan potensial interaksi kecil dan efek interaksi yang terjadi tidak menimbulkan perubahan pada status klinis pasien (Stockley 2008). Pada penelitian ini kejadian interaksi obat di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 pada pasien DM tipe 2 berdasarkan tingkat keparahannya interaksi yang sering terjadi adalah moderate dimana terdapat 181 kejadian (67,3%), minor 46 kejadian (17,1%) dan mayor 42 kejadian (15,6%).

Penelitian ini berdasarkan mekanisme terjadinya interaksi di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018 dibagi menjadi 3 mekanisme yaitu farmakodinamik, farmakokinetik, dan unknown. Mekanisme yang sering terjadi adalah farmakodinamik dengan 192 kejadian (71,3%), farmakokinetik 65 kejadian (24,2%), dan unknown 12 kejadian (4,5%). Interaksi farmakodinamik terjadi pada tingkat reseptor dan mengakibatkan berubahnya efek dari salah satu obat yang bersifat sinergis apabila efeknya menguatkan atau antagonis apabila efeknya mengurangi. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat lain.

**Tabel 11. Kejadian Interaksi Obat Selama Perawatan di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar Tahun 2018 .**

Interaksi Obat	Mekanisme	Tingkat keparahan	Jumlah
<b>1. Obat antidiabetes</b>			
Metformin + novorapid	Farmakodinamik	Moderate	9
Glimepiride + metformin	Farmakodinamik	Moderate	2
Glimepiride + pioglitazone	Farmakodinamik	Mayor	1
Novorapid + pioglitazone	Farmakodinamik	Mayor	3
Lantus + novorapid	Farmakodinamik	Moderate	16
Lantus + metformin	Farmakodinamik	Moderate	3
Lantus + pioglitazone	Farmakodinamik	Mayor	3
Apidra + metformin	Farmakodinamik	Moderate	1
Apidra + pioglitazone	Farmakodinamik	Mayor	2
Apidra + lantus	Farmakodinamik	Moderate	1
Levemir + novorapid	Farmakodinamik	Moderate	5
Levemir + pioglitazone	Farmakodinamik	Mayor	3
Levemir + metformin	Farmakodinamik	Moderate	1
Humalog + novorapid	Farmakodinamik	Moderate	1
Humalog + lantus	Farmakodinamik	Moderate	4
Humalog + pioglitazone	Farmakodinamik	Mayor	1
<b>2. Melibatkan obat antidiabetes</b>			
Humalog + captoril	Farmakodinamik	Minor	1
Humalog + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	2
Humalog + levofloxacine	Farmakodinamik	Moderate	1
Humalog + metilprednisolone	Farmakodinamik	Moderate	1
Humalog + dexametasone	Farmakodinamik	Moedrate	1
Glimepiride + captoril	Farmakodinamik	Minor	1
Metformin + ondansetron	Farmakokinetik	Moderate	8
Apidra + hidroklorotiazid	Unknown	Moderate	1
Pioglitazon + clopidogrel	Farmakokinetik	Moderate	5
Apidra + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	1
Lantus + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	4
Lantus + dexametasone	Farmakodinamik	Moderate	1
Lantus + urinter	Farmakodinamik	Moderate	2
Lantus + ciprofloxacin	Farmakodinamik	Moderate	1
Lantus + captoril	Farmakodinamik	Minor	2
Novorapid + lisinopril	Unknown	Minor	2
Novorapid + levofloxacine	Farmakodinamik	Moderate	2
Novorapid + ciprofloxacin	Farmakodinamik	Moderate	1
Novorapid + aspilet	Farmakodinamik	Moderate	3
Novorapid + urinter	Farmakodinamik	Moderate	3
Novorapid + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	8
Novorapid + captoril	Farmakodinamik	Minor	3
Glimepiride + antasida	Farmakokinetik	Minor	2
Glimepiride + ranitidin	Farmakokinetik	Moderate	1
Glimepiride + ketorolac	Farmakokinetik	Minor	2
Levemir + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	1
Levemir + urinter	Farmakodinamik	Moderate	1
Levemir + ciprofloxacin	Farmakodinamik	Moderate	1
Levemir + lisinopril	Farmakodinamik	Moderate	1
Novomix + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	1
Metformin + aspilet	Farmakodinamik	Moderate	2
Metformin + captoril	Farmakodinamik	Moderate	3
Metformin + urinter	Farmakodinamik	Moderate	1

Interaksi Obat	Mekanisme	Tingkat keparahan	Jumlah
Metformin + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	3
Pioglitazone + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	2
<b>3. Obat lain</b>			
Amlodipin + santagesik	Farmakodinamik	Minor	8
Ondansetron + domperidone	Farmakokinetik	Moderate	4
Herbesser + domperidone	Farmakokinetik	Mayor	1
Ketorolac + santagesik	Farmakodinamik	Mayor	2
Herbesser + ketorolac	Unknown	Minor	1
Ketorolac + captopril	Farmakokinetik	Moderate	2
Herbesser + alprazolam	Farmakokinetik	Moderate	1
Esomeprazole + clopidogrel	Farmakokinetik	Mayor	7
Captopril + santagesik	Farmakokinetik	Moderate	3
Bisoprolol + santagesik	Unknown	Moderate	1
Ranitidin + antasida	Farmakokinetik	Minor	3
Amlodipin + antasida	Farmakokinetik	Moderate	4
Flunarizin + aalprazolam	Farmakodinamik	Moderate	1
Amlodipin + clopidogrel	Farmakodinamik	Moderate	6
Esomeprazole + atorvstatin	Farmakodinamik	Minor	3
Atorvastatin + clopidogrel	Farmakodinamik	moderate	4
Allopurinol + furosemide	Farmakokinetik	Moderate	2
Levofloxacin + ondansetron	Farmakodinamik	Moderate	2
Ondansetron + salbutamol	Farmakodinamik	Minor	1
Clopidogrel + omeprazole	Farmakodinamik	Mayor	9
CPZ + ondansetron	Unknown	Mayor	1
CPZ + gabapentin	Farmakodinamik	Moderate	1
Clopidogrel + aspilet	Farmakodinamik	Moderate	2
Ketorolac + metilprednisolone	Unknown	Moderate	1
Ketorolac + as. Mefenamat	Farmakodinamik	Mayor	1
As. Mefenamat + metilprednisolone	Farmakodinamik	Moderate	1
Furosemide + santagesik	Farmakodinamik	Moderate	3
Antasida + digoxin	Farmakodinamik	Moderate	1
Digoxin + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	1
Digoxin + omeprazole	Farmakokinetik	Minor	1
Candesartan + santagesik	Farmakokinetik	Moderate	6
Paracetamol + ondansetron	Farmakodinamik	Minor	6
Paracetamol + granisetron	Farmakodinamik	Minor	2
Ketorolac + amlodipin	Farmakodinamik	Minor	4
Ketorolac + furosemide	Farmakodinamik	Moderate	3
Candesartan + ketorolac	Farmakodinamik	Moderate	2
Urinter + sucralfat	Farmakokinetik	Mayor	2
Meloxicam + urinter	Farmakokinetik	Mayor	1
Herbesser + santagesik	Unknown	Minor	1
Clopidogrel + diltiazem	Farmakokinetik	Moderate	1
ISDN + diltiazem	Farmakodinamik	Moderate	1
Furosemide + ISDN	Farmakokinetik	Moderate	2
Amlodipin + ISDN	Farmakodinamik	Moderate	1
Candesartan + ISDN	Farmakodinamik	Moderate	1
Flunarizin + gabapentin	Farmakodinamik	Moderate	2
Aspilet + santagesik	Farmakodinamik	Mayor	1
Aspilet + captopril	Farmakokinetik	Moderate	1
Captopril + ISDN	Farmakodinamik	Moderate	1
Levofloxaacin + santagesik	Farmakokinetik	Mayor	1
Levofloxacin + granisetron	Farmakodinamik	Minor	1

Interaksi Obat	Mekanisme	Tingkat keparahan	Jumlah
Dexametasone + herbesser	Farmakokinetik	Moderate	1
Captopril + candesartan	Farmakodinamik	Moderate	1
Ciprofloxacin + candesartan	Farmakodinamik	Moderate	1
Amlodipin + meloxicam	Farmakodinamik	Minor	1
Furosemide + metilprednisolone	Farmakokinetik	Moderate	1
Gabapentin + codein	Farmakokinetik	Mayor	1
Herbesser + codein	Farmakodinamik	Moderate	1
Furosemide + codein	Unknown	Moderate	2
Furosemide + lisinopril	Farmakodinamik	Moderate	1
Cilostasol + omeprazole	Farmakokinetik	Mayor	1
Dexametasone + levofloxacin	Unknown	Moderate	1
Gabapentin + alprazolam	Farmakodinamik	Moderate	1
Furosemide + captopril	Farmakodinamik	Moderate	1
Gabapentin + eperisone	Farmakodinamik	Moderate	1
Loperamide + ranitidin	Unknown	Minor	1
Ciprofloxacin + pronalges	Farmakokinetik	Mayor	1

Sumber: data sekunder yang diolah (2019)

Pada tabel 11 dapat dilihat bahwa kejadian interaksi selama perawatan di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018 terjadi interaksi antara obat antidiabetes, interaksi obat antidiabetes dengan obat lain, dan interaksi antara obat lain. Interaksi antara obat antidiabetes paling banyak pertama adalah interaksi antara lantus® dan novorapid® sebanyak 16 kejadian dari 269 kejadian interaksi dengan tingkat keparahan moderate dan mekanisme interaksi farmakodinamik. lantus® dan novorapid® termasuk agen hipoglikemik yang secara signifikan mampu menunjukkan peningkatan resiko hipoglikemia yang memerlukan pemantauan tambahan atau penyesuaian dosis obat secara bersamaan. Meskipun banyak faktor yang mempengaruhi resiko pasien mengalami hipoglikemia (misal: usia, status gizi, fungsi ginjal) penggunaan dari dua atau lebih obat ini dapat meningkatkan resikonya. Pemantauan pasien diperlukan jika mendapatkan kombinasi ini (lexicomp app).

Kedua adalah interaksi antara metformin dan novorapid® sebanyak 9 kejadian dari 269 kejadian interaksi dengan mekanisme interaksi farmakodinamik. Banyak agen antidiabetik memiliki resiko hipoglikemik yang rendah apabila digunakan secara monoterapi. Peningkatan efek hipoglikemik dari agen antidiabetik akan meningkat jika dikombinasikan dengan agen yang diketahui menyebabkan hipoglikemik. Meskipun secara klinis penggunaan agen antidiabetik dengan obat-obatan yang dapat menyebabkan hipoglikemik tepat, secara substansial penggunaan kombinasi tersebut meningkatkan resiko hipoglikemik

sehingga perlu pemantauan pasien untuk efek hipoglikemik jika menerima kombinasi agen ini (lexicomp app). Menurut Perkeni (2015) kombinasi antara metformin dengan novorapid® secara bersamaan dapat memberikan manfaat bagi pasien yang resisten terhadap insulin. Kombinasi tersebut dapat memberikan keuntungan dalam menurunkan kadar gula darah, dimana novorapid® mampu mengontrol kadar gula darah *post prandial* sedangkan metformin dapat mengontrol kadar gula darah puasa sehingga kadar gula darah dapat terkontrol setiap waktu.

Ketiga adalah interaksi antara levemir® dan novorapid® sebanyak 5 kejadian dari 269 kejadian dengan mekanisme interaksi farmakodinamik dan tingkat keparahan moderate. levemir® dan novorapid® dapat meningkatkan pengambilan glukosa dalam darah sehingga berpeluang terjadi hipoglikemik. Meskipun banyak faktor yang mempengaruhi resiko pasien mengalami hipoglikemia (misal : usia, status gizi, fungsi ginjal) penggunaan dari dua atau lebih obat ini dapat meningkatkan resikonya. Pemantauan pasien dan pengurangan dosis awal satu atau lebih dari kedua agen diperlukan jika mendapatkan kombinasi ini. Meskipun penggunaan dua obat secara bersamaan atau lebih yang dapat menyebabkan hipoglikemia (baik sebagai tujuan terapeutik atau sebagai efek samping) sering sesuai secara klinis (lexicomp app).

Kejadian interaksi yang melibatkan obat antidiabetes dengan obat lain paling banyak terjadi antara metformin dengan ondansetron sebanyak 8 kejadian. Mekanisme interaksi yang terjadi adalah farmakokinetik dengan tingkat keparahan moderate. Dalam sebuah studi farmakokinetik dari 12 sukarelawan, ondansetron (8 mg setiap hari selama 5 hari) meningkatkan AUC metformin (850 mg dosis tunggal) dan konsentrasi serum maksimum 21% dan menurunkan klirens ginjal metformin 36%. Kombinasi ini juga menghasilkan kadar glukosa plasma yang secara signifikan lebih rendah selama 2 jam tes toleransi glukosa oral dibandingkan dengan metformin dosis tunggal. Interaksi ini terjadi akibat ondansetron menghambat MATE (*multidrug* dan ekstruksi racun) atau OCT (transporter kation organik) yang bertanggung jawab pada ekskresi metformin melalui ginjal sehingga menyebabkan kadar metformin dalam darah akan bertahan lebih lama. Akibatnya terjadi penurunan kadar glukosa yang mungkin melebihi terget yang diharapkan. Cara pengatasan kejadian interaksi ini dapat dilakukan

dengan memantau peningkatan efek dari metformin ketika dikombinasikan dengan ondansetron dengan melakukan pengecekan kadar gula darah (lexicomp app).

Interaksi antara Novorapid dan furosemide sebanyak 8 kejadian dengan tingkat keparahan moderate dan mekanisme interaksi farmakodinamik. Mereka termasuk sebagai agen terkait hiperglikemia karena secara signifikan pada frekuensi setidaknya 10% atau memiliki peringatan label yang menunjukkan peningkatan resiko hiperglikemia yang memerlukan pemantauan tambahan atau penyesuaian dosis obat secara bersamaan. Meskipun banyak faktor yang mempengaruhi resiko pasien mengalami hiperglikemia (misal: tingkat keparahan dan jenis diabetes, keadaan penyakit komobiditas). Penggunaan agen ini dapat mengurangi kemanjuran agen antidiabetes sehingga memerlukan peningkatan dosis dari pasien (lexicomp app).

Kejadian interaksi pada penelitian ini juga melibatkan interaksi antara obat lain. Interaksi yang pertama adalah interaksi antara clopidogrel dengan omeprazole yang termasuk dalam tingkat keparahan mayor sebanyak 9 kejadian dari 269 kejadian. mekanisme interaksi ini termasuk dalam farmakodinamik pada tingkat reseptor dimana omeprazole dapat mengurangi efek antiplatelet dari clopidogrel dan menurunkan konsentrasi serum dari metabolit aktif clopidogrel. Hal ini disebabkan karena penghambatan metabolisme clopidogrel menjadi metabolit aktifnya oleh omeprazole. Clopidogrel mengalami metabolisme oksidatif menjadi metabolit aktif dalam dua langkah.langkah pertama di katalisis oleh CYP2C19 (45%), CYP1A2 (336%), dan CYP2B6 (19%), sedangkan yang kedua dikatalisis oleh CYP3A4 (40%), CYP2B6 (36%), CYP2C19 (21%), dan CYP2C9 (7%). Berdasarkan studi in vivo aktivasi clopidogrel tampaknya terikat pada CYP2C19 meskipun beberapa terikat pada enzim CYP3A4 dan CYP2C9. Omeprazole merupakan inhibitor kuat CYP2C19 sehingga menghambat metabolisme clopidogrel. Penanganannya dengan merekomendasikan untuk menghindari penggunaan bersama antara clopidogrel dengan omeprazole atau bila diperlukan penggantian obat yang memiliki resiko lebih rendah seperti pantoprazole (lexicomp app).

Interaksi antara amlodipin dengan santagesik sebanyak 8 kejadian dengan mekanisme farmakodinamik. Interaksi dari penggunaan dua obat ini menghasilkan efek antagonis sehingga menghasilkan efek yang lebih rendah dari masing-masing komponen. Penggunaan obat golongan NSAID's seperti santagesik dapat menurunkan sintesis vasodilator renal yaitu prostaglandin sehingga dapat menurunkan efek antihipertensi dari amlodipin. Kejadian interaksi antara amlodipin dan santagesik secara aktual diketahui melalui pemeriksaan tanda vital tekanan darah pasien (lexicomp app).

Interaksi antara paracetamol dengan ondansetron sebanyak 6 kejadian dengan mekanisme interaksi farmakodinamik. Interaksi dari penggunaan dua obat ini menghasilkan efek antagonis dimana ondansetron dapat mengurangi efek analgetik dari paracetamol. Ondansetron termasuk dalam kelas obat yang beraksi sebagai antagonis reseptor pada reseptor 5-HT3. Paracetamol dapat memberikan efek analgetik dengan cara merangsang reseptor serotonin yang termasuk reseptor 5-HT3 sehingga pemberian antagonis reseptor 5-HT3 dapat mengurangi efek dari paracetamol (lexicomp app).

Kejadian interaksi antara urinter dan sucralfat sebanyak 2 kejadian. Tingkat keparahan dari interaksi ini adalah mayor dengan mekanisme farmakokinetik. Interaksi yang terjadi yaitu sucralfat dapat menurunkan konsentrasi serum dari urinter. Sucralfat dapat membentuk lapisan pada dinding lambung sehingga jika digunakan bersamaan dengan urinter dapat mengurangi asorbsi dari urinter. Penanganan kejadian interaksi ini dengan cara pemberian jeda waktu yaitu urinter diberikan 2 jam sebelum atau 6 jam sesudah dari pemberian sucralfat (Lexicomp app).

Kejadian interaksi obat harus dapat ditangani dengan tepat berdasarkan pada identifikasi interaksi potensial obat, sehingga tindakan yang dilakukan bisa diberikan secara tepat seperti *therapeutic drug monitoring* atau penyesuaian dosis obat yang diberikan untuk mengurangi dampak klinis akibat adanya interaksi obat. Beberapa interaksi obat yang menimbulkan dampak klinis bisa jadi tetap diberikan karena mungkin bermanfaat untuk terapi penyakit tertentu walaupun kombinasi tersebut menghasilkan dampak yang kurang menguntungkan. Pada pengobatan pemantauan dan *follow up* penting dilakukan untuk meminimalkan

outcome yang buruk terutama obat yang efek terapinya dapat meningkat atau menurun jika digunakan bersamaan. Peran farmasis bersama dokter dan perawat sangat penting dalam manajemen interaksi obat. Peran farmasis yang terlatih lingkup kesehatan dapat mengurangi resiko efek samping obat seperti interaksi. Pengaturan dosis, interval pemberian obat, durasi pengobatan dan penyakit penyerta tidak dapat dikontrol dengan software interaksi obat (Hasan et al 2012).

#### **D. Hubungan Antara Kejadian Interaksi Obat dengan Outcome terapi**

*Outcome* terapi pada penelitian ini ditunjukan dengan presentase jumlah pasien diabetes melitus yang mencapai target pengobatan di Instalasi Rawat Inap RSUD Karanganyar tahun 2018. Presentase hasil *outcome* tersebut dapat dilihat pada tabel 12

**Tabel 12. *Outcome* terapi pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018**

Outcome terapi	Jumlah pasien	Presentase
Tercapai	41	61,2%
Tidak tercapai	26	38,8%
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100%</b>

Sumber: data sekunder yang diolah (2019)

**Tabel 13. Hubungan antara kejadian interaksi dengan *outcome* terapi pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018.**

Chi-Square Test			
	Value	Df	Asymp sig. (2-sided)
Pearson Chi-square	2,357 <sup>a</sup>	1	0,125

Sumber: data sekunder yang diolah (2019)

Outcome terapi pada penelitian ini terbagi dalam dua yaitu tercapai dan tidak tercapai. Pasien diabetes melitus tipe 2 dikatakan outcome terapinya tercapai apabila kadar gula darah sewaktu pasien <200mg/dL. Sedangkan pasien diabetes melitus tipe 2 outcome terapinya dikatakan tidak tercapai apabila kadar gula darah sewaktu pasien lebih dari 200mg/dL. Tabel 12 diatas menunjukan bahwa dari 67 jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018 yang outcome terapi tercapai sebanyak 41 pasien (61,2%). Sedangkan outcome terapi yang tidak tercapai sebanyak 26 pasien (38,8%).

Tabel 13 menunjukan hubungan antara kejadian interaksi dengan outcome terapi pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Karanganyar tahun 2018. Dari hasil analisis menggunakan SPSS dengan metode *chi-square* di dapatkan hasil  $p=0,125$  yang artinya tidak ada hubungan antara kejadian interaksi

obat dengan outcome terapi pasien diabetes melitus tipe 2. Hal ini sama dengan penelitian Anggraini (2015) dimana hasil yang didapatkan  $P= 0,265$  yang artinya tidak ada hubungan antara kejadian interaksi dengan kadar glukosa darah pasien.

Tidak adanya hubungan antara kejadian interaksi obat dengan outcome terapi disebabkan karena tidak semua kejadian interaksi yang terjadi dapat menyebabkan kerugian pada pasien, beberapa kejadian interaksi efek yang timbul memang diharapkan untuk pengobatan pasien yang dirawat. Selain itu, ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi terjadinya interaksi seperti usia, lama perawatan, dan kondisi dari pasien sendiri sehingga tidak semua efek yang timbul dari interaksi tersebut dialami oleh pasien.

#### **E. Keterbatasan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan beberapa keterbatasan dalam penelitian yang dengan keterbatasan tersebut data berpengaruh terhadap hasil penelitian. Keterbataan-keterbatasan yang ada dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengamati pasien tidak secara langsung karena menggunakan metode penelitian retrospektif sehingga membatasi kemampuan untuk mengumpulkan data.
2. Beberapa data rekam medik tidak lengkap sehingga menyebabkan kesulitan untuk menyimpulkan kejadian interaksi obat.
3. Penulisan data rekam medik yang kurang jelas sehingga membuat peneliti kesulitan dalam menafsirkan data.