



Kajian potensi interaksi obat pada peresepan diabetes melitus

Study of potential drug-drug interactions on diabetes mellitus prescriptions

Ilil Maidatuz Zulfa, Rizky Kurnia Rumangkang

Akademi Farmasi Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is one of degenerative disease with increasing prevalence. DM could lead to complications and comorbidities that expose patients to polypharmacy. The polypharmacy would increase the potential of Drug Interactions (DI) that will affect the treatment outcome. This study purposed to analyze the potential of DI on prescriptions written to DM patients at one of pharmacy in Surabaya, East Java. This study purposed to analyze the potential of DI on prescriptions written to DM patients at one of pharmacy in Surabaya, East Java. The potential of DI on DM patients' prescriptions were analyzed using online interaction checker from drugs.com. The prevalence, severity, mechanism, and manifestations of the potential DIs were recorded and analyzed descriptively. Among prescriptions analyzed, 67 of them had potential DI (57.7%) and a total of 124 potential DIs observed. The majority of potential DIs were pharmacodynamic DIs (93.6%) and had moderate severity (87.1%). The most common drug pair prescribed that had potential DI was the combination of Metformin and Glimepiride at 32.3% that could increase the hypoglycemia incidence. Gradual blood glucose monitoring in DM patients is needed to prevent the hypoglycemia risk. In addition, patients should be informed for any hypoglycemia symptoms and its first aid treatments in order to increase their awareness.

Keywords: Diabetes mellitus; drug interactions; prescriptions

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit degeneratif dengan prevalensi yang terus meningkat. Komplikasi dan komorbid yang banyak muncul pada penderita DM menyebabkan pengobatan dengan polifarmasi tidak dapat dihindari. Adanya polifarmasi akan meningkatkan potensi interaksi obat (IO) yang kemungkinan dapat meningkatkan reaksi obat merugikan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi kejadian IO pada peresepan DM di salah satu apotek di Kota Surabaya, Jawa Timur. Potensi IO dari 116 lembar resep dianalisis menggunakan *online interaction checker drugs.com*. Prevalensi, keparahan, mekanisme, serta manifestasi potensi IO dianalisis secara deskriptif. Dari jumlah lembar resep tersebut potensi IO ditemukan pada 67 lembar resep (57,7%) sebanyak 124 potensi kejadian. Mayoritas potensi IO adalah interaksi farmakodinamik (93,6%) dan memiliki keparahan moderat (87,1%). Kombinasi obat berpotensi IO yang paling banyak diresepkan adalah metformin dan glimepiride yaitu sebanyak 32,3% yang memiliki manifestasi peningkatan hipoglikemi. Pengontrolan kadar gula darah pasien DM secara rutin sangat diperlukan untuk mencegah timbulnya resiko yang tidak diinginkan karena hipoglikemia. Selain itu, dalam pelayanan resep diabetes hendaknya informasi tentang monitoring kadar gula darah dan gejala hipoglikemia disampaikan kepada pasien terkait tingginya potensi IO dengan manifestasi peningkatan resiko hipoglikemia.

Kata kunci: Diabetes melitus; interaksi obat; peresepan.

Korespondensi: Ilil Maidatuz Zulfa, Akademi Farmasi Surabaya, Jalan Ketintang Madya No. 81, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, 085731833263, ilil.maidatuz@akfarsurabaya.ac.id

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) diestimasikan berkontribusi pada 11.3% kematian di seluruh dunia dan menyumbang satu dari 9 kematian pada penduduk usia 20-79 tahun (1). DM adalah penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia persisten dengan etiologi berupa karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin atau karena kombinasi dari keduanya (2). *World Health Organization* (WHO) menyebutkan pada tahun 2011 sebanyak 346 juta orang di dunia menderita DM dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 380 juta jiwa di tahun 2025 (3). Prevalensi DM pada penduduk dewasa di Indonesia menurut laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 sebesar 6,9% pada tahun 2013 meningkat menjadi 8,5% pada tahun 2018 (4).

Diabetes mellitus dapat menyebabkan komplikasi kerusakan beberapa organ tubuh seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Adanya komplikasi seringkali menyebabkan pengobatan DM berupa polifarmasi. Polifarmasi adalah pengobatan yang melibatkan 5 atau lebih item obat setiap harinya (5). Polifarmasi dalam pengobatan DM akan berpotensi menimbulkan interaksi obat (IO). IO adalah keadaan ketika efek suatu obat dipengaruhi oleh adanya obat lain ketika digunakan bersama (6). Studi oleh Tuladhar *et al.* melaporkan sebanyak 44,1% pasien mengalami IO pada penggunaan obat antidiabetes dan non-antidiabetes (7). Selain itu, studi di Medan menunjukkan 85,1% persepan pasien DM tipe 2 berpotensi menimbulkan IO (8). Timbulnya IO akan berpengaruh pada ketercapaian tujuan terapi DM karena munculnya efek merugikan seperti hipoglikemia. Studi oleh Hammad *et al.* menyebutkan bahwa sekitar seperempat dari kadar gula darah yang tidak terkontrol diinduksi oleh IO. Studi tersebut juga menyebutkan bahwa sebagian besar dari IO berpotensi terjadi (*possible*) dan lebih dari sepertiga diantaranya adalah IO yang dapat dicegah (9). Selain itu, studi oleh Ray *et al.* menyebutkan penggunaan antidiabetes golongan inhibitor dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) bersama bumetanide, captopril, parasetamol, dan pantoprazole meningkatkan resiko hipoglikemia dibanding penggunaan inhibitor DPP-4 tunggal (10). Maka dari itu, observasi dan analisis IO terkait persepan DM sangat penting untuk dilakukan sebagai upaya preventif terhadap munculnya IO dan kejadian tidak diinginkan seperti hipoglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi kejadian IO pada persepan DM di salah satu fasilitas kefarmasian sehingga dapat dilakukan diobservasi pola potensi IO yang sering muncul sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan jika diperlukan.

METODE

Analisis potensi IO dilakukan selama 3 bulan (Februari hingga April 2022) secara retrospektif pada persepan yang memuat obat antidiabetes di salah satu apotek di Kota Surabaya. Resep yang dianalisis adalah seluruh resep periode Desember 2021 yang memuat obat antidiabetes dan minimum dua item obat. Identifikasi potensi IO dalam persepan dilakukan menggunakan *online drug interaction checker* yang tersedia pada laman https://www.drugs.com/drug_interactions.html.

Analisis deskriptif dilakukan pada prevalensi, tingkat keparahan, mekanisme, dan manifestasi potensi IO. Tingkat keparahan potensi IO diklasifikasikan menjadi Minor, Moderate, dan Mayor sedangkan mekanisme potensi IO digolongkan menjadi farmakokinetik, farmakodinamik atau tidak diketahui..

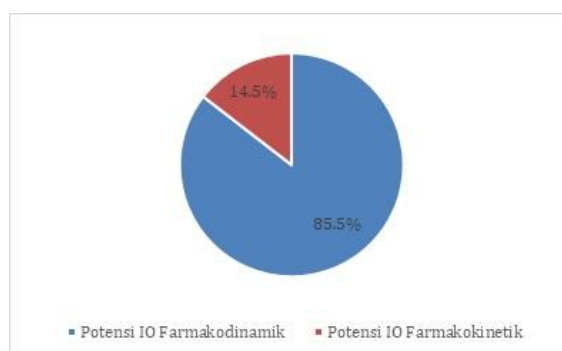
HASIL

Selama periode penelitian, sebanyak 116 resep yang memuat obat antidiabetes telah dianalisis. Proporsi jumlah resep yang memiliki potensi IO terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Proporsi Resep dengan Potensi IO

Gambar 1 menunjukkan sebanyak 116 resep dengan obat antidiabetes dianalisis dengan rata-rata jumlah item obat dalam resep 3,6+1,4. Dari total jumlah lembar resep yang diamati, 67 lembar resep (57,7%) diantaranya ditemukan potensi IO.



Gambar 2. Potensi IO berdasarkan mekanisme

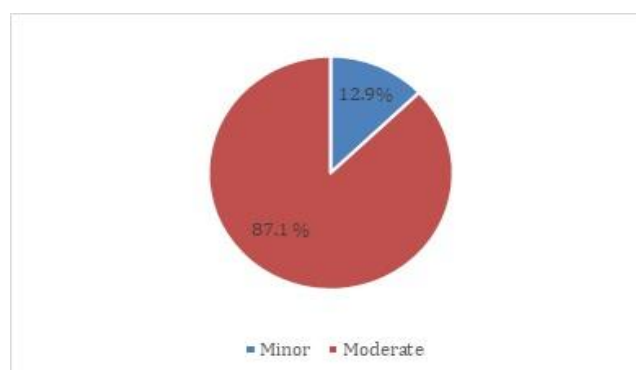
Gambar 2 menunjukkan proporsi potensi IO berdasarkan mekanismenya. Dari 67 lembar resep yang memiliki potensi IO, terdapat 124 potensi kejadian IO yang ditemukan pada *online drug interaction checker* yang digunakan. Dari jumlah tersebut, mayoritas terdiri dari 85,5% potensi IO dengan mekanisme farmakodinamik yang berhubungan dengan sinergisme dan sisanya potensi IO dengan mekanisme farmakokinetik yang berhubungan dengan penurunan bioavailabilitas salah satu obat. Sementara itu, dari hasil observasi tidak ditemukan potensi IO dengan mekanisme yang tidak diketahui.

Tabel 1. Profil obat dalam peresepan

Klasifikasi	Golongan	Nama Obat	Jumlah n=412	Persentase (%)	
Antidiabetes	Penghambat Alfa Glukosidase	Akarbosa	30	7,2	
		Sulfonilurea	Gliklazid	16	3,8
		Glibenklamid	3	0,7	
		Glimepirid	70	16,8	
		Glikuidon	4	1,0	
	Insulin	Lispro	1	0,2	
		Glargline	10	2,4	
		Detemir	3	0,7	
		Aspart	2	0,5	
		Aspart+Protamin Aspart	2	0,5	
	Biguanid	Metformin	74	17,8	
	Thiazolidinedione	Pioglitazon	4	1,0	
	Penghambat DPP-IV	Linagliptin	1	0,2	
		Vildagliptin	3	1,7	
Total Antidiabetes			223	54,1	

Klasifikasi	Golongan	Nama Obat	Jumlah n=412	Persentase (%)
Non Antidiabetes	Antihipertensi	Amlodipin	44	10,6
		Bisoprolol	27	6,6
		Kandesartan	46	11,1
		Karvedilol	1	0,2
		Diltiazem	3	0,7
		Hidroklortiazid	3	0,7
		Imidapril	3	0,7
		Lisinopril	6	1,4
		Nifedipin	5	1,2
		Telmisartan	2	0,5
		Valsartan	4	1,0
	Total Antihipertensi		144	35,0
	Antiplatelet	Asetosal	11	2,6
		Clopidogrel	3	0,7
	Antihiperurisemia	Allopurinol	7	1,7
	Diuretik	Furosemid	3	0,7
		Spironolakton	2	0,5
	Glikosida jantung	Digoksin	2	0,5
	Nitrat	Isosorbid dinitrat	6	1,4
		Nitroglicerine	2	0,5
Asam amino	Essential ketoacid	1	0,2	
Antikolesterol	Simvastatin	7	1,7	
Xanthin oxidase	Febuksostat	1	0,2	
Total Non Diabetes			189	45,9

Tabel 1 menunjukkan profil obat yang terdapat dalam peresepan. Total terdapat 412 item obat yang diresepkan. Dari jumlah tersebut, peresepan antidiabetes oral dan insulin sebesar 54,1%, sedangkan 45,9% merupakan peresepan non-antidiabetes. Dari peresepan obat non-antidiabetes, peresepan antihipertensi mencapai 35%.



Gambar 3. Potensi IO berdasarkan Keparahan

Berdasarkan keparahan, mayoritas potensi IO (85,1%) yang ditemukan dalam tingkat keparahan moderate (Gambar 3).

Tabel 2. Prevalensi Kombinasi Obat dengan Potensi IO

No.	Kombinasi Obat	Mekanisme / Keparahan Interaksi	Jumlah	(%)	Manifestasi
1	Metformin + Glimepirid	Farmakodinamik/ Moderate	40	32,3	Peningkatan resiko hipoglikemia
2	Metformin + Akarbosa	Farmakokinetik/ Minor	15	12,1	Penurunan bioavailabilitas metformin
3	Glimepirid +	Farmakodinamik/	11	8,9	Penghilangan gejala

No.	Kombinasi Obat	Mekanisme / Keparahan Interaksi	Jumlah	(%)	Manifestasi
	Bisoprolol	Moderate			hipoglikemia
4	Lisinopril + Metformin	Farmakodinamik/ Moderate	5	4,0	Peningkatan resiko hipoglikemia
5	Insulin Glargine + Kandesartan	Farmakodinamik/ Moderate	5	4,0	Peningkatan resiko hipoglikemia
6	Insulin Glargine + Glimepirid	Farmakodinamik/ Moderate	5	4,0	Peningkatan resiko hipoglikemia

Sementara itu, Tabel 2 menunjukkan dari 124 potensi IO yang ditemukan, 6 kombinasi obat dengan prevalensi tertinggi yang berpotensi menimbulkan IO mayoritas memiliki potensi manifestasi IO yang berhubungan dengan peningkatan resiko terjadinya hipoglikemia kecuali pada interaksi antara metformin dan akarbosa yang dapat mengakibatkan penurunan efek metformin.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi kejadian IO pada peresepan DM di salah satu apotek di Kota Surabaya, Jawa Timur. Tabel 1 menunjukkan obat antidiabetes yang paling sering diresepkan adalah golongan biguanid metformin sebanyak 17,8% diikuti golongan sulfonilurea glimepirid sebanyak 16,8%. Pola peresepan ini similar dengan studi lain yang dilakukan di Amerika serikat yang menyebutkan penggunaan metformin mencapai 80,6-83,1% sementara golongan sulfonilures juga merupakan antidiabetes terbanyak kedua yang diresepkan yaitu dalam rentang 4,7-8,7% (11). Metformin merupakan pilihan utama terapi DM karena efektif baik digunakan dalam monoterapi atau dalam kombinasi dengan antidiabetes lain serta memiliki efek samping yang minimal dan terjangkau (12). Sulfonilurea direkomendasikan untuk pasien yang membutuhkan penurunan gula darah secara cepat namun lebih berpotensi menimbulkan hipoglikemia (13).

Data pada Tabel 1 juga menunjukkan bahwa antihipertensi adalah obat non antidiabetes yang banyak dikombinasikan dengan antidiabetes (35,0% dari total item obat yang diresepkan). Hal ini menunjukkan angka komorbid hipertensi dan diabetes yang tinggi. Temuan ini sejalan dengan prevalensi pasien DM dewasa yang juga menderita hipertensi yang dilaporkan mencapai 75% (14). Adanya komorbid DM dan hipertensi akan meningkatkan jumlah obat yang harus dikonsumsi sehingga potensi IO juga akan meningkat. Penelitian oleh Huri dan Wee menyebutkan bahwa pasien dengan penyakit kardiovaskuler dan poifarmasi lebih rentan terhadap potensi IO dari pada pasien yang tidak memiliki kedua faktor tersebut (15).

Sebanyak 67 dari 116 (57,7%) resep yang diamati memiliki potensi IO. Berdasarkan tingkat keparahannya pada Gambar 3, mayoritas (87,1%) potensi IO memiliki keparahan modetar. Tingkat keparahan moderat adalah potensi IO yang signifikan secara klinik dan disarankan hanya menggunakan kombinasi obat yang berinteraksi moderat ketika manfaat yang akan diperoleh lebih besar dari efek merugikan yang mungkin timbul tentunya disertai dengan pemantauan (16). Sementara itu, 12,9% potensi IO yang ditemukan memiliki tingkat keparahan IO minor yang tidak signifikan secara klinik dan hanya perlu dilakukan monitoring (16). Hasil ini lebih rendah dari yang dilaporkan Saibi dkk yang menyebutkan potensi IO keparahan moderat dilaporkan sebanyak 83,39% (17). Akan tetapi penelitian oleh Noviyanto menyebutkan persentase yang lebih rendah untuk potensi IO pada pasien DM yaitu sebesar 62,5% (18). Perbedaan hasil ini kemungkinan disebabkan perbedaan profil peresepan obat antidiabetes dan non antidiabetes pada lokasi penelitian. Akan tetapi, tingginya potensi IO dengan keparahan moderat menunjukkan perlunya dilakukan monitoring yang lebih dekat tentang potensi munculnya IO pada obat-obat yang diresepkan pada pasien DM.

Tabel 2 menunjukkan manifestasi 6 potensi IO dengan prevalensi tertinggi. Mayoritas potensi IO memiliki manifestasi yang berhubungan dengan hipoglikemia kecuali pada interaksi antara metformin dan akarbosa yang dapat dicegah dengan pemberian jeda penggunaan karena potensi IO terjadi pada fase farmakokinetik absorpsi. Tingginya potensi hipoglikemia karena IO juga dilaporkan oleh penelitian Saibi *et al.* yang menyebutkan 55 dari 66 total potensi IO dapat menyebabkan hipoglikemia (17). Hipoglikemia merupakan keadaan rendahnya glukosa darah yang dapat membahayakan pasien. Dalam DM hipoglikemia berkontribusi signifikan dalam morbiditas serta mempersulit kontrol glikemik (19). Maka dari itu, upaya pencegahan dan edukasi pasien tentang tanda-tanda atau gejala hipoglikemia seperti berkeringat, tremor, takikardia, palpitasi, gugup, lapar, kebingungan, bicara cadel, perubahan emosi, penglihatan kabur, mengantuk, dan sulit tidur sangat penting untuk dilakukan (20). Upaya pencegahan yang dapat dilakukan antara lain monitoring glukosa darah, pengaturan diet personal, serta latihan fisik (19).

Monitoring gula darah secara teratur sangat perlu untuk mencegah hipoglikemia yang tak terdeteksi pada pasien DM terutama bagi pasien yang juga menerima kombinasi glimepiride dan bisoprolol. Penggunaan bersama glimepiride dan bisoprolol akan menyamarkan tanda-tanda hipoglikemia seperti takikardi dan tremor sehingga hipoglikemia akan lebih sulit dikenali (21). Walaupun masih kurangnya informasi mengenai rekomendasi frekuensi monitoring glukosa darah pada pasien DM baik yang menerima insulin maupun tidak, monitoring disarankan dilakukan setidaknya pada pagi hari saat dalam keadaan puasa dan sebelum makan malam dengan frekuensi yang tidak intensif (19). Walaupun 124 potensi IO telah dilaporkan dalam penelitian ini, masih terdapat beberapa item obat yang tidak ditemukan pada database *online drug interaction checker* yang digunakan seperti gliklazid, glibenklamid, dan glikuidon sehingga potensi IO untuk obat-obat tersebut belum dapat dianalisis. Analisis yang lebih komprehensif menggunakan lebih dari satu sumber data IO sangat diperlukan guna mengidentifikasi potensi IO yang mungkin muncul dalam persepian.

SIMPULAN

Sebanyak 57,7% potensi IO ditemukan dalam penelitian ini dan mayoritas potensi IO adalah interaksi farmakodinamik (93,6%) dan memiliki keparahan moderat (87,1%). Kombinasi obat berpotensi IO yang paling banyak diresepkan adalah metformin dan glimepiride yaitu sebanyak 32,3% yang memiliki manifestasi peningkatan hipoglikemi.

SARAN

Dari hasil penelitian, dalam pelayanan resep diabetes hendaknya informasi tentang monitoring kadar gula darah, pengaturan diet, latihan fisik serta gejala hipoglikemia disampaikan kepada pasien terkait tingginya potensi IO dengan manifestasi peningkatan resiko hipoglikemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108086.
2. Goyal R, Ishwarlal J. *Diabetes Mellitus Type 2*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Report of a WHO Consulation*. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 2011.
4. Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2018.

5. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 Dec;17(1):230.
6. Kennedy C, Brewer L, Williams D. Drug interactions. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul;48(7):450–5.
7. Ratna Tuladhar L, Lal Shrestha S, Bimali S, Bhusal S, Khadka P. Drug-drug Interactions between Hypoglycemic and Non-hypoglycemic Medication in Diabetic Patients with Comorbidities in a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *J Nepal Med Assoc*. 2021 Nov 15;59(243):1125–30.
8. Rawitri K, Wahyuni S, Sari SR. Analysis Of Potential Drug Interactions In Prescribing Type 2 Diabetes Mellitus Patients At A Pharmacy In Medan City. *International Journal of Health and Pharmaceutical*. 2023;3(1):124–32.
9. Hammad MA, Tangiisuran B, Kharshid AM, Abdul-Aziz N, Hassan Y, Aziz NA, et al. Drug-drug Interaction-related Uncontrolled Glycemia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(4):221–8.
10. Ray CY, Wu VCC, Wang CL, Tu HT, Huang YT, Kuo CF, et al. Hypoglycemia Associated With Drug–Drug Interactions in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Using Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 15;12:570835.
11. Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Paterno E. Trends in First-Line Glucose-Lowering Drug Use in Adults With Type 2 Diabetes in Light of Emerging Evidence for SGLT-2i and GLP-1RA. *Diabetes Care*. 2021 Aug 1;44(8):1774–82.
12. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021 Jan;12:204201882098022.
13. Amod A. The Place of Sulfonylureas in Guidelines: Why Are There Differences? *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2020 Jun;11(Suppl 1):5–14.
14. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection. *J Clin Hypertens*. 2011 Apr;13(4):244–51.
15. Zaman Huri H, Fun Wee H. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2013 Dec;13(1):2.
16. Drugsite Trust. Drug Interaction Classification [Internet]. Drugsite Trust; 2023 [cited 2023 Jan 6]. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
17. Saibi Y, Delina H, Shaqila V. Drug Interaction Potency on Type 2 Diabetes Mellitus Patient in Hospital X in South Tangerang. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 8(3):100–4.
18. Noviyanto F, Mintarsih R, Chairani F. Gambaran Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit X. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 2023;5(2):347–53.
19. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes*. 2021 Dec 15;12(12):2036–49.
20. Paluchamy T. Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines. In: Szablewski L, editor. *Blood Glucose Levels* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cited 2023 Jan 6]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/blood-glucose-levels/hypoglycemia-essential-clinical-guidelines>
21. Drugsite Trust. Drug Interactions Report : Bisoprolol + Glimepiride [Internet]. Drugsite Trust; 2023 [cited 2023 Jan 6]. Available from: https://www.drugs.com/drug_interactions.html