

Identifikasi *Drug Therapy Problems* (DTPs) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan di Salah Satu RS Swasta di Bandung

*Cindra Tri Yuniar, Elin Yulinah Sukandar, Ida Lisni

Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

Abstrak

Menurut data WHO tahun 2000, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah pasien diabetes melitus di dunia. Data angka kematian dan resiko komplikasi diabetes melitus menunjukkan pentingnya pemberian terapi dan pencapaian keberhasilan dari terapi diabetes melitus. Dalam hal ini peran farmasis sangat dibutuhkan untuk menjamin bahwa pengobatan yang diterima pasien adalah pengobatan yang rasional, dengan cara mengidentifikasi dan mencegah terjadinya masalah-masalah yang berkaitan dengan terapi obat (*Drug Therapy Problems*). Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi dan mengelompokkan kejadian *Drug Therapy Problems* (DTPs) dalam rangka meningkatkan *therapeutic outcome* pasien. Data resep pasien dan rekam medik dikumpulkan pada periode September-November 2009 secara retrospektif. Dari penelitian terhadap 63 pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan, terdapat 41 pasien (65,08%) mengalami DTPs, dengan rincian 2 pasien (4,88%) membutuhkan terapi obat tambahan, 6 pasien (16,63%) menerima terapi obat yang tidak diperlukan, 5 pasien (12,20%) menerima dosis terlalu rendah, 16 pasien (39,02%) mengalami reaksi obat merugikan, 1 pasien (2,44%) menerima dosis terlalu tinggi, dan 11 pasien (26,83%) dengan interaksi obat. Reaksi obat merugikan merupakan DTPs yang paling sering muncul pada kedua kelompok pasien; 38,71% kejadian pada pasien dewasa dan 40% pada pasien geriatri. Analisis DTPs ini menunjukkan bahwa peran farmasis penting dalam mencapai keberhasilan terapi dan mencegah terjadinya reaksi obat merugikan.

Kata kunci: *drug therapy problems*, diabetes melitus

Abstract

According to the WHO in 2000, Indonesia is in fourth position based on numbers of peoples suffer from diabetes mellitus. Numbers of death and complication risk shows how important therapy and progressing achievement from the diabetes therapy. Therefore, pharmacist is definitely needed to guarantee that the medication on the patient is rational, by identifying and avoiding DTPs. The aim of this research was to identify and classify DTPs incidences in order to increase patient's therapeutic outcome. This retrospective study was conducted by collection of the patient's prescription and medical record within September-November 2009 period. The result to 63 patients of diabetes mellitus type 2, showed that 41 patients (65.08%) had DTPs, 2 patients (4.88%) need additional drug therapy, 6 patients (16.63%) showed unnecessary drug therapy, 5 patients (12.20%) received too low dose, 16 patients (39.02%) showed adverse drug reactions, 1 patient (2.44%) received too high dose, and 11 patients (26.83%) with drug interactions. Adverse drug reaction is the most occasional DTPs event in both group of patients; 38.71% in adults and 40% in geriatric patients.

Keywords: drug therapy problems, diabetes mellitus

Pendahuluan

Di negara berkembang, diabetes melitus sampai saat ini masih merupakan faktor yang terkait sebagai penyebab kematian sebanyak 4-5 kali lebih besar dibandingkan penyakit lainnya. Menurut data WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah pasien diabetes melitus di dunia. Pada tahun 2000, terdapat sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia yang mengidap diabetes melitus, tetapi pada kenyataannya didapatkan sebesar 8,2 juta (PB PERKENI 2006).

Data angka kematian dan resiko komplikasi diabetes melitus menunjukkan pentingnya pemberian terapi dan pencapaian keberhasilan dari terapi diabetes melitus. *Drug Therapy Problems* (DTPs) merupakan suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman

pasien, atau diduga akibat terapi obat sehingga potensial mengganggu keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki (Cipolle 1998). Peran farmasis sangat dibutuhkan untuk menjamin bahwa pengobatan yang diterima pasien adalah pengobatan yang rasional dengan cara mengidentifikasi dan mencegah terjadinya DTPs.

Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengelompokkan kejadian DTPs dalam rangka meningkatkan *therapeutic outcome* pasien, serta membandingkannya menurut kelompok usia.

*Penulis korespondensi. E-mail: cindra@fa.itb.ac.id

Metodologi Penelitian

Dalam penelitian ini terlebih dahulu dilakukan studi pendahuluan melalui pengambilan data pasien diabetes melitus tipe 2 dari rekam medik periode Januari-September 2009. Dari data jumlah pasien tersebut, ditetapkan kriteria pasien yang akan diteliti, kriteria penggunaan obat, dan kategori *DTPs* yang dijadikan fokus penelitian. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data resep pasien periode September- November 2009 secara studi retrospektif. Setelah itu, dilakukan pengumpulan data rekam medik sebagai pelengkap data kondisi pasien. Kemudian dilakukan analisis untuk mengidentifikasi kejadian *DTPs*.

Desain Penelitian

Kriteria Pasien

Kriteria pasien dalam penelitian adalah pasien yang diikutsertakan dalam penelitian, yaitu seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan yang menggunakan obat antidiabetes oral.

Kriteria Penggunaan Obat

Kriteria penggunaan obat adalah kriteria yang ditetapkan untuk dijadikan acuan dalam mengevaluasi penggunaan obat antidiabetes oral.

Kriteria penggunaan obat yang disusun meliputi indikasi, dosis, efek samping, dan kontraindikasi. Pustaka acuan yang digunakan adalah *American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information 2008*, *Drug Facts and Comparison 2008*, dan *Drug Interactions 2005*.

Desain Penelitian

Desain studi terdiri atas dua jenis pengkajian yaitu retrospektif dan konkuren. Pada penelitian ini desain retrospektif diambil dari data bulan September sampai Oktober 2009. Sedangkan, penelitian konkuren diambil dari data selama bulan November 2009.

Penelitian dilakukan dengan cara mengkaji resep obat yang diberikan pada pasien dan mengkaji data rekam medis untuk melihat status kesehatan pasien dan informasi lain yang tidak terdapat pada resep.

Pengumpulan Data, Analisis, dan Penarikan Kesimpulan

Data penelitian diambil dari pengkajian resep dan rekam medik pasien selama 3 bulan. Bagian resep yang dikaji meliputi nama obat, kekuatan obat, dosis yang diterima pasien, dan cara pemakaian. Dari rekam medik pasien, data yang dikaji meliputi identitas pasien, riwayat penyakit, riwayat pengobatan, diagnosis akhir, obat yang diberikan, dan kondisi pasien selama perawatan. Data yang telah terkumpul

diorganisasikan kemudian dianalisis untuk penarikan kesimpulan.

Hasil dan Pembahasan

Pasien diabetes melitus yang melakukan kunjungan rawat jalan selama periode September-November 2009 sebanyak 63 orang dimana jumlah pasien dewasa (<65 tahun) yang lebih banyak dibandingkan pasien geriatri (>65 tahun). Kondisi ini menunjukkan bahwa penyakit diabetes melitus dapat berkembang sejak usia muda dan lebih banyak dipengaruhi oleh *lifestyle* (pola hidup). Meskipun prevalensi terkena DM tipe 2 meningkat berdasarkan usia, gangguan ini diakui meningkat pada usia remaja (>16 tahun). Hal ini berhubungan dengan adipositas dan gaya hidup yang kurang dinamis, ditambah lagi kecenderungan penyakit turunan (AHFS 2008).

Jumlah resep terbanyak setelah antidiabetes adalah vitamin, meliputi kombinasi vitamin B1, B6, dan B12; mecobalamin; vitamin K; dan suplemen kesehatan lain. Resep vitamin B kompleks dan mecobalamin, berkaitan dengan komplikasi mikrovaskular penyakit diabetes berupa neuropati perifer. Persentase resep vitamin yang lebih tinggi pada pasien geriatri ini menunjukkan bahwa bertambahnya usia menambah resiko komplikasi neuropati perifer. Permintaan vitamin B kompleks lebih erat lagi kaitannya dengan penggunaan Metformin HCl, yang efek sampingnya berupa penurunan kadar vitamin B12 dalam serum (AHFS 2008).

Identifikasi Masalah-masalah Terapi Obat

Dalam menganalisis *Drug Therapy Problems (DTPs)*, dilakukan evaluasi kondisi tiap pasien terhadap kategori DTPs.

1. Kebutuhan Terapi Obat Tambahan

Terdapat 2 pasien yang membutuhkan obat tambahan, tertera pada Tabel 1.

Migrain merupakan gangguan sakit kepala primer yang dikarakterisasi dari sakit kepala berdenyut dengan episode berulang. Pada migrain akut, pasien perlu diterapi dengan analgesik seperti parasetamol, aspirin, ibuprofen, dan naproksen. Adapun pasien dengan migrain parah, pasien perlu diterapi dengan triptan, dihidroergotamin, atau ergotamin tartrat (AHFS 2008).

Untuk pasien kedua, dokter mendiagnosis pasien DM tipe 2 dan selulitis. Pasien menerima obat glimepirid 1 mg dan metformin 500 mg, yang ditujukan untuk DM tipe 2. Untuk diagnosis selulitis, tidak diberikan penanganan lebih lanjut.

Tabel 1. Kebutuhan Terapi Obat Tambahan

Kebutuhan Obat	Σ	%
AINS atau jika perlu triptan, dihidroergotamin, atau ergotamine tartrat	1	50
Antibiotik beta-laktam atau quinolon	1	50
Total	2	100

Keterangan: Σ: Jumlah pasien
%: Persentase dalam kelompok DTPs

Selulitis merupakan suatu penyakit infeksi yang awalnya menyerang bagian epidermis dan dermis, dan dapat menyebar secara berurutan sampai superficial fascia. Selulitis dapat disebabkan oleh bakteri aerob dan anaerob, namun yang seringkali menjadi penyebab adalah *S. aureus* dan *S. pyogenes*.

Pada pasien diabetes, selulitis yang terjadi merupakan selulitis akut, disebabkan oleh infeksi flora bakteri campuran aerob dan anaerob. Selulitis akut pada pasien diabetes dapat terjadi pada bagian kulit yang berdekatan dengan trauma, bagian setelah pembedahan abdomen atau perineum, atau sebagai akibat dari imun pasien yang menurun karena insufisiensi vaskular. Terapi yang disarankan untuk pasien dengan diagnosis selulitis adalah antibiotik golongan beta-laktam dan golongan quinolon, yang jenisnya disesuaikan dengan jenis bakteri penyebabnya (Minor 2008).

2. Terapi Obat Yang Tidak Diperlukan

Terapi obat dinilai tidak perlu bagi pasien jika tidak ada atau tidak cukup alasan indikasi pengobatan yang valid. Akan tetapi, penting bagi seorang farmasis untuk mengingat bahwa pengobatan ditujukan untuk beberapa alasan, tidak hanya mengobati penyakit atau menghilangkan gejala, tetapi juga terapi profilaksis, preventif, dan tujuan diagnosis (Cipolle 1998).

Pada penelitian ini terdapat 6 pasien yang menerima obat dengan alasan medikasi yang kurang jelas (Tabel 2) yaitu 3 pasien menerima terapi antibiotik, 1 pasien menerima simvastatin, dan 1 pasien lainnya menerima kombinasi metampiron-diazepam.

Tabel 2. Pasien dengan Terapi Obat Yang Tidak Perlu

Obat yang Tidak Diperlukan	Σ	%
Levofloksasin	1	16,67
Kombinasi Metampiron-Diazepam	1	16,67
Simvastatin	2	33,33
Sefiksिम	2	33,33
Total	6	100

Keterangan: Σ: Jumlah pasien
%: Persentase dalam kelompok DTPs

Tiga pasien yang menerima antibiotik diketahui tidak memiliki tanda infeksi yang cukup misalnya demam lebih dari 3 hari atau kadar leukosit yang tinggi. Pasien yang menerima simvastatin diketahui tidak memiliki diagnosis hiperkolesterolemia dan tidak memiliki faktor resiko lain yang menyebabkan pasien perlu mengonsumsi simvastatin.

3. Dosis Kurang

Pemberian dosis yang terlalu rendah (subdosis) menyebabkan tertundanya keberhasilan terapi, yang dapat berakibat pada perkembangan penyakit menjadi lebih parah dan meningkatkan biaya pengobatan (Cipolle 1998).

Tabel 3. Dosis Kurang (Subdosis)

Dosis Pemberian	Σ	Rekomendasi Dosis berdasarkan AHFS 2008
Glimepirid 1 mg setengah tablet sekali sehari	3	Glimepirid 1 mg sekali sehari 1 tablet
Gliklazid 30 mg sekali sehari	1	Kekuatan obat ditingkatkan dalam rentang 40-80 mg
Glucovance® 1,25/250 sekali sehari	1	Regimen dosis ditingkatkan menjadi dua kali sehari
Total	5	

Keterangan: Σ: Jumlah pasien

Pada penelitian ini terdapat 5 pasien yang menerima dosis obat antidiabetes terlalu rendah, yang dijelaskan pada Tabel 3.

4. Dosis Lebih

Dosis tinggi yang diberikan pada pasien dapat menyebabkan timbulnya efek samping obat, namun tergantung dosis dan efeknya dapat diprediksikan (Cipolle 1998). Terdapat 1 pasien yang menerima dosis obat lebih. Pasien memiliki kadar glukosa darah puasa (GDP) 98 mg/dl dan menerima obat kombinasi metformin-glibenklamid 1,25/250 mg 2 kali sehari.

Kombinasi metformin-glibenklamid dengan regimen dosis tersebut hanya boleh diberikan untuk pasien dengan GDP > 200 mg/dl sebagai dosis inisiasi. Untuk dosis pemeliharaan, dosis dapat ditingkatkan perlahan. Dengan kondisi gula darah pasien yang relatif normal, maka frekuensi pemberian 2 kali sehari dinilai melebihi dosis pemberian yang seharusnya dan dapat menimbulkan efek samping hipoglikemi.

5. Reaksi Obat Merugikan

Reaksi obat merugikan (*Adverse Drug Reactions*) meliputi semua efek negatif yang tidak diinginkan dari pengobatan yang tidak dapat diprediksi, berdasarkan

dosis atau konsentrasi suatu zat atau obat yang diketahui sifat farmakologinya (Fish 2008).

Reaksi obat merugikan pada penelitian ini dilihat dari catatan pada rekam medik dan resep obat tambahan yang tidak berkaitan dengan diagnosis dokter. Pencatatan reaksi obat merugikan dapat diperoleh dari laporan langsung pasien atau dari penelusuran resep obat tambahan. Reaksi obat merugikan terjadi pada 16 pasien dengan rincian kejadian dipaparkan pada tabel 4.

Tabel 4. Reaksi Obat Merugikan Obat Antidiabetes Oral

Reaksi Obat Merugikan	Σ	%
Pusing dan nyeri pada perut	1	5,88
Mual	1	5,88
Jumlah sputum abnormal	4	23,53
Gangguan pada lambung	7	41,18
Penurunan kadar vitamin B12 dalam serum	4	23,53
Total	17	100

Keterangan: Σ: Jumlah kejadian

%; Persentase dalam kelompok DTPs

Menurut AHFS 2008, metformin diketahui mengakibatkan efek samping pada gastrointestinal berupa diare, mual, muntah, kembung, kurangnya kemampuan mencerna makanan, dan rasa tidak nyaman di perut (perut terasa penuh atau rasa nyeri). Sebanyak 3,8-5,5% efek samping pusing dilaporkan dari penggunaan metformin tunggal atau metformin yang dikombinasi dengan glibenklamid. Glimepirid juga berperan dalam timbulnya efek samping tersebut, walaupun dalam jumlah <1% atau frekuensi yang tidak terdefinisi.

Reaksi obat merugikan juga dapat terjadi karena pasien menerima obat yang tidak aman untuk dirinya, sehingga adanya reaksi obat merugikan diamati dari resep obat tambahan yang tidak berkaitan dengan indikasi. Pada penelitian ini, obat yang diberikan untuk menangani reaksi obat merugikan adalah ambroksol HCl, obat antiulcer dan penekan asam lambung, serta suplemen vitamin B kompleks.

Pemberian ambroksol HCl dikaitkan dengan reaksi obat merugikan dari obat antidiabetes subgolongan sulfonilurea berupa *phlegm*. *Phlegm* adalah suatu kondisi jumlah mukus yang abnormal, khususnya mukus yang dikeluarkan lewat mulut (dahak). Fungsi ambroksol HCl sebagai mukolitik berguna untuk mengatasi efek samping tersebut.

Reaksi obat merugikan *phlegm* terjadi pada 4 pasien. Pada salah satu pasien, efek samping tersebut jelas teramati dari penurunan dosis dan penambahan obat

ambroksol HCl. Pasien tersebut mengonsumsi antidiabetes kombinasi glibenklamid 1,25 mg dan metformin 250 mg digunakan 2 kali sehari, N-diklofenak 50 mg, dan kombinasi vitamin B. Sebulan kemudian, pasien menerima antidiabetes yang sama dengan regimen yang diturunkan menjadi sekali sehari dan mendapat ambroksol HCl sebagai obat tambahan.

Reaksi obat merugikan lain yang diamati dari penelitian adalah efek samping pada gastrointestinal berupa gangguan lambung yang dialami oleh 7 pasien. Metformin diketahui menimbulkan efek samping berupa kelainan konsistensi feses, konstipasi, dan dyspepsia (1-5%); mual/muntah (6%-25%); dan kembung (12%). Sedangkan 1-2% efek samping glibenklamid berupa mual, rasa penuh pada perut, dan dyspepsia (AHFS 2008). Selain metformin dan glibenklamid, efek samping pada gastrointestinal juga ditimbulkan dari penggunaan glimepirid.

Reaksi obat merugikan yang timbul dari obat-obat tersebut ditangani dengan pemberian obat antiulcer dan penekan asam lambung. Obat yang diberikan dari subgolongan Antihistamin H-2 yaitu ranitidin, dan Inhibitor Pompa Proton yaitu lansoprazol, pantoprazol, dan natrium rabeprazol.

Reaksi obat merugikan lainnya berupa reaksi hematologi, yaitu penurunan kadar vitamin B12 dalam serum akibat penggunaan metformin. Metformin diketahui menimbulkan efek samping tersebut sebesar 7-9% pada penggunaan tunggal, dan 6% pada kombinasi metformin dengan sulfonilurea, pada percobaan klinik yang terkontrol selama 29 minggu (AHFS 2008). Meski tidak diukur kadar vitamin B dalam serum pasien, namun dokter memberikan suplemen vitamin B kompleks. Selain berkaitan dengan reaksi obat merugikan, pemberian vitamin B kompleks ditujukan juga untuk penanganan komplikasi neuropati perifer.

Reaksi obat merugikan juga dapat timbul sebagai hasil dari interaksi obat yang merugikan. Dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya reaksi obat merugikan sebagai hasil dari interaksi obat yang digunakan pasien.

6. Interaksi Obat

Interaksi obat dikatakan terjadi jika efek obat berubah akibat adanya penggunaan obat lain, obat herbal, makanan, minuman, atau beberapa zat kimia yang terdapat di lingkungan. Istilah interaksi obat digunakan untuk menyatakan reaksi fisikokimia dari obat yang terjadi pada cairan intravena, sehingga inkompabilitas tidak disebut sebagai interaksi obat (Stockley 2008).

Interaksi obat berdasarkan mekanismenya dibagi menjadi 2, yaitu interaksi farmakodinamika dan interaksi farmakokinetika. Interaksi farmakodinamika

merupakan interaksi yang dapat mengubah efek obat karena sifat kerja obat yang saling mempengaruhi misalnya kerja sinergis atau antagonis. Sedangkan interaksi farmakokinetika adalah interaksi yang terjadi selama fase farmakokinetika secara menyeluruh, juga pada absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan eliminasi (Mutschler 1991).

Dalam menilai interaksi obat, perlu dilihat 2 aspek penting yaitu insidensi potensial dan insidensi kasus klinik di lapangan. Insidensi interaksi obat potensial berkaitan dengan interaksi yang dapat diprediksi secara teori di lapangan, namun belum dapat dijadikan dasar pertimbangan klinik jika belum ada studi yang menyatakan interaksi tersebut signifikan secara klinik.

Pada penelitian ini terjadi 12 kejadian interaksi obat pada 11 pasien, namun signifikansi kliniknya rendah. Hanya 1 interaksi obat dengan signifikansi mayor yaitu interaksi obat rifampisin dan glibenklamid. Rifampisin merupakan induktor enzim CYP2C9, dimana glibenklamid sebagai substratnya. Induksi P-glikoprotein juga berperan dalam interaksi ini. Interaksi obat pada pasien dirangkum dalam Tabel 5.

Tabel 5. Insidensi Interaksi Obat

Interaksi Obat	Σ	%	Signifikansi Klinik
Interaksi Farmakodinamika			
Furosemid + Glimepirid	2	16,67	Tidak signifikan
Furosemid + Glibenklamid	1	8,33	Tidak signifikan
Aspirin + Glibenklamid	1	8,33	Tidak signifikan
Aspirin + Metformin	1	8,33	Tidak signifikan
Ramipril + Glibenklamid + Metformin	1	8,33	Tidak signifikan
Interaksi Farmakokinetika			
Ranitidin + Glimepirid	1	8,33	Tidak signifikan
Ranitidin + Glibenklamid	4	33,33	Tidak signifikan
Rifampisin + Glibenklamid	1	8,33	Signifikan (<i>moderate</i>)
Total	12	100	

Keterangan: Σ: Jumlah kejadian

%; Persentase dalam kelompok *DTPs*

Kesimpulan

Dari hasil penelitian retrospektif pada 63 pasien diabetes melitus tipe 2 yang menjalani rawat jalan, dapat disimpulkan bahwa 41 pasien (65,08%) mengalami *DTPs* dengan rincian terapi obat tambahan (4,88%), terapi obat yang tidak diperlukan (16,63%), dosis kurang (12,20%), reaksi obat merugikan (39,02%), dosis lebih (2,44%), dan interaksi obat (26,83%). Masalah terapi obat yang paling tinggi adalah reaksi obat merugikan.

Daftar Pustaka

American Society of Health-System Pharmacists, 2008, AHFS Drug Information, G. K. McEvoy, et al (Eds.), The American Society of Health-System Pharmacists Inc., Bethesda, 3181-3193, 3235-3289, 3247-3254

Cipolle, R. J., Strand, L. M., and P. C. Morley, 1998, *Pharmaceutical Care Practice*, 2nd ed., McGrawHill, New York, 73-104

Fish, D. N., Pendland, S. L., and L. H. Danziger, 2008, *Skin and Soft-Tissue Infections*, in: *Pharmacotherapy-A Pathophysiology Approach*, Joseph T. Dipiro (Eds.), 7th ed., McGraw Hill, New York, 1807-1808

Minor, D. S. and M. R. Wofford, 2008, *Headache Disorders*, in: *Pharmacotherapy-A Pathophysiology Approach*, Barbara G. Wells (Eds.), 7th ed., McGraw Hill, New York, 1005-1009

Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, 5th ed., terjemahan M. B. Widiyanto dan A. S. Rianti, Penerbit ITB, 88-90.

PB PERKENI, 2006, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia Tahun 2006*, PERKENI, Jakarta.

Stockley, I. H. and K. Baxter (Eds.), 2008, *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Adverse Interactions, their Mechanisms, Clinical Importance and Management*, 8th ed., Pharmaceutical Press, London, 471, 476, 483, 485, 487, 492, 496, 499, 501, 502.