

EVALUASI POTENSI TERJADINYA INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN PENGGUNAAN OBAT ANTIBIOTIK DI RUMAH SAKIT AR BUNDA PRABUMULIH

Hairun Niza¹, Sarah Hanifah Az-Zahra Anwar², Rhatih Arimbi^{3*}

Fakultas Farmasi, Universitas Kader Bangsa Palembang^{1,2,3}

*Corresponding Author : rhatih12@gmail.com¹

ABSTRAK

Kombinasi beberapa obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 selama terapi dapat memicu timbulnya masalah interaksi obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi terjadinya interaksi antara obat antidiabetik dan obat antibiotik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di rumah sakit AR Bunda Prabumulih. Data diambil secara retrospektif melalui pengkajian resep secara klinis pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan obat Diabetes Melitus (DM) oral. Analisis data hubungan usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dengan penggunaan obat DM tipe 2, antibiotik, dan interaksi obat menggunakan metode *Chi-square*. Hasil penelitian ditemukan 9 pasien (25%) yang berpotensi mengalami kejadian interaksi obat. Interaksi obat yang paling berpotensi adalah interaksi antara obat glimepirid dan metformin dengan antibiotik levofloxacin yaitu sebanyak 8 pasien (22,2%). Hasil analisis yang dilakukan menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia, jenis kelamin, penyakit penyerta dengan penggunaan obat DM tipe 2, antibiotik, dan interaksi obat ($p > 0,05$).

Kata kunci : antibiotik, antidiabetes, diabetes melitus tipe 2, interaksi obat

ABSTRACT

The combination of several drugs in patients with type 2 diabetes mellitus during therapy can trigger drug interaction problems. This study aims to determine the potential for interactions between antidiabetic drugs and antibiotic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus at AR Bunda Prabumulih hospital. Data was taken retrospectively through clinical prescription review in patients with type 2 diabetes mellitus who used oral diabetes mellitus (DM) drugs. Data analysis of the relationship between age, gender, comorbidities with the use of type 2 DM drugs, antibiotics and drug interactions using the Chi-Square method. The results of the study found 9 patients (25%) who had the potential to experience drug interactions. The most potential drug interaction between glimepiride and metformin with levofloxacin antibiotics, namely 8 patients (22,2%). The results of the analysis conducted stated that there was no relationship between age, gender, comorbidities with the use of type 2 DM drugs, antibiotics, and drug interactions ($p > 0,05$)

Keywords : antibiotic, antidiabetics, drug interaction, type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus di Indonesia diperkirakan pada tahun 2035, menjadi penyebab kematian ketujuh secara global berdasarkan data Kemenkes 2014 (KEMENKES, 2014). Menurut prediksi International Diabetes Federation (IDF), 1 dari 10 orang atau 537 juta orang dewasa (20 hingga 79 tahun) akan mengalami diabetes secara global di tahun 2021. Dengan 19,47 juta orang menderita penyakit ini dan prevalensi diabetes sebesar 10,6%, Indonesia berada pada peringkat kelima secara keseluruhan (IDF, 2021).

American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2023 menyatakan bahwa diabetes melitus adalah kondisi rumit dan kronis yang memerlukan perhatian berkelanjutan serta metode pengurangan risiko multifaktorial untuk pengendalian glukosa (RI, 2014). Diabetes melitus dapat menimbulkan akibat yang signifikan, termasuk maag dan gangren, yang mendapatkan angka kematian yang tinggi. Sekitar 60% hingga 80% penderita diabetes melitus yang menderita maag dan gangren juga sering mengalami infeksi. Dengan angka kematian

sebesar 6,7% pada tahun 2014, komplikasi diabetes melitus masuk 3 besar penyebab kematian di Indonesia (ADA, 2023).

Penderita DM tipe 2 memerlukan antibiotik untuk infeksi, gangren, dan ulkus. Efektivitas pemberian antibiotik empiris dan pasti adekuat terhadap penyembuhan tukak dan gangren sangatlah signifikan. Pola penggunaan antibiotik pada pasien diabetes melitus harus dievaluasi karena pola resistensi bakteri dan antimikroba dapat berubah seiring berjalannya waktu (Marlina, 2020).

Tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien harus diperhitungkan saat meresepkan antibiotik kepada penderita diabetes melitus. Interaksi obat merupakan salah satu masalah yang mungkin timbul akibat mengonsumsi banyak obat selama terapi. Interaksi obat dengan obat antidiabetes berpotensi mengakibatkan hipoglikemia dan hiperglikemia, sehingga pasien tidak dapat mencapai tujuan terapi (kadar glukosa darah) dan bahkan dapat memperburuk kondisinya pada interaksi obat DM oral. Pada pasien diabetes, interaksi obat dapat mengakibatkan kadar gula darah tidak dapat diatur sehingga dapat berdampak pada morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup. Perlunya menjaga manajemen gula darah dengan baik saat mengonsumsi antibiotik karena frekuensi interaksi dapat meningkat akibat jumlah obat yang digunakan.

Masih diperlukan kajian mengenai potensi interaksi obat dalam penatalaksanaan diabetes melitus karena permasalahan interaksi obat masih sering muncul. Untuk memperoleh terapi yang optimal maka diperlukan keterlibatan apoteker dalam memberikan pelayanan terapeutik. Hal ini tertuang dalam Permenkes nomor 72 tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di rumah sakit yang menjelaskan bahwa pelayanan farmasi klinis yang dilakukan oleh apoteker kepada pasien bertujuan untuk meningkatkan *outcome* terapi dan meminimalkan risiko terjadinya efek samping obat guna menjamin pasien *safety* dan kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi terjadinya interaksi antara obat antidiabetik dan obat antibiotik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di rumah sakit AR Bunda Prabumulih.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif dan bersifat observasional. Untuk mengumpulkan data secara retrospektif, maka pasien dengan diagnose diabetes melitus tipe 2 yang mengonsumsi obat Diabetes Melitus (DM) oral di Instalasi Farmasi Rawat Jalan RS AR Bunda Prabumulih antara November 2022 hingga Maret 2023 telah dilakukan review klinis resepnya. Penelitian dilaksanakan di Instalasi Farmasi Rawat Jalan RS AR Bunda Prabumulih dan waktu pengumpulan data dilaksanakan pada bulan April 2023. Populasi penelitian ini terdiri dari seluruh resep diabetes melitus tipe 2 yang ada di instalasi farmasi rawat jalan RS AR Bunda Prabumulih pada bulan November 2022 hingga Maret 2023. Populasi penelitian ini terdiri dari seluruh resep pasien diabetes melitus tipe 2 yang ada di instalasi farmasi rawat jalan RS AR Bunda Prabumulih pada bulan November 2022 hingga Maret 2023. Kriteria inklusi dan eksklusi sampel penelitian ini dipenuhi oleh 50 sampel yang mewakili sebagian kecil dari populasi. Data yang sudah dikumpulkan dianalisis univariat dengan cara menghitung persentase kejadian interaksi obat, kemudian dilakukan analisis bivariat untuk melihat hubungan antara dua variabel dengan menggunakan software SPSS dengan uji *Chi-Square*.

HASIL

Subjek penelitian diambil berdasarkan kriteria pasien yang terdiri dari usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta yang dilihat hubungannya dengan penggunaan obat anti

diabetes, obat antibiotik, dan interaksi obat. Sampel yang digunakan untuk dalam penelitian ini adalah resep tertulis untuk pasien diabetes melitus tipe 2 di fasilitas farmasi rawat jalan RS AR Bunda Prabumulih pada bulan November 2022 sampai dengan Maret 2023. Sampel ini digunakan dengan teknik sampling kuota, dan hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik Penderita DM Tipe 2

No	Kriteria	Jumlah Pasien (n=36)	Persentase (%)
1	Usia		
	1. 36-45 tahun	1	2,8
	2. 46-55 tahun	13	36,1
	3. 56-65 tahun	16	44,4
	4. \geq 65 tahun	6	16,7
2	Jenis Kelamin		
	1. Laki-laki	17	47,2
	2. Perempuan	19	52,8
3	Penyakit Penyerta		
	1. Terdapat penyakit penyerta	36	100
	2. Tidak terdapat penyakit penyerta	0	0

Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa kelompok usia tertua penderita diabetes adalah 56–65 tahun 44,4%, sedangkan kelompok usia termuda adalah 36–45 tahun 2,8%. Dengan proporsi sebesar 36,1%, kelompok usia 46 - 55 tahun merupakan kelompok usia terbesar kedua. Kemudian, dengan proporsi sebesar 16,7%, jumlah penderita diabetes menurun pada usia 65 tahun. Selanjutnya berdasarkan jenis kelamin diketahui pada penderita diabetes perempuan memperoleh lebih besar daripada laki-laki, dimana persentase penderita diabetes perempuan sebanyak 52,8% dan penderita diabetes laki-laki sebanyak 47,2%.

Tabel 2. Penyakit penyerta Penderita DM Tipe 2

No	Penyakit Penyerta	Frekuensi (n=36)	Persentase (%)
1.	Hipertensi + Gangren	6	16,7
2.	Gangren	5	13,9
3.	Ulkus Peptikum	5	13,9
4.	Bronkitis	4	11,1
6.	Thypoid	3	8,3
7.	Sinusitis	3	8,3
8.	ISPA (Batuk)	2	5,6
9.	Diare	2	5,6
10.	TB Paru	1	2,8
11.	Hipertensi + Bronkitis	1	2,8
12.	Hipertensi + Sinusitis	1	2,8
13.	Hipertensi + Diare	1	2,8
14.	Angina Pectoris + Diare	1	2,8
15.	Hipokalemia +ISPA	1	2,8

Tabel 2 menunjukkan jumlah penyakit penyerta yang terbanyak antara lain hipertensi yang disertai gangren sebanyak 16,7%, gangren sebanyak 13,9%, ulkus peptikum atau tukak lambung sebanyak 11,1%, dan bronkitis sebanyak 11,1%.

Tabel 3. Gambaran Potensi Interaksi Obat Atidiabetes Tunggal dan Kombinasi Terhadap Antibiotik

No.	Obat DM	Antibiotik	Terdapat	Tidak	Jenis Interaksi	Frekuensi	Persentase
1.	Metformin	Cefixime	-	√	-	5	13,9
2.	Glimpiride	Cefixime	-	√	-	5	13,9
3.	Metformin	Levofloxacin	√	-	Farmakodinamik	4	11,1
4.	Glimpiride	Levofloxacin	√	-	Farmakodinamik	3	8,3

5.	Pioglitazone	Levofloxacin	√	-	Farmakodinamik	1	2,8
6.	Glimipiride	Cefadroxil	-	√	-	1	2,8
7.	Metformin	Cefadroxil	-	√	-	1	2,8
8.	Glimepiride	Cefixime	-	√	-	13	36,1
9.	Glimepiride	Cefadroxil	-	√	-	1	2,8
10.	Glimepiride	Rifampisin	√	-	Farmakokinetik	1	2,8
11.	Gliclazide +	Cefixime	-	√	-	1	2,8

Tabel 4. Gambaran Potensi Interaksi Obat Antidiabetes Tunggal dan Kombinasi

Potensi Interaksi Obat	Frekuensi	Persentase (%)
1. Terdapat Interaksi	9	25
2. Tidak Terdapat Interaksi	27	75

Tabel 5. Gambaran Potensi Interaksi Obat Secara Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Jenis Interaksi	Frekuensi	Persentase (%)
1. Farmakodinamik	8	22,2
2. Farmakokinetik	1	2,8

Dari tabel 3 dan 4 diketahui bahwa frekuensi potensi terdapat interaksi obat antidiabetik dan antibiotik sebanyak 25% dan tidak terdapat interaksi sebanyak 75%. Berdasarkan tabel 5, potensi interaksi yang kemungkinan terjadi adalah interaksi secara farmakodinamik yaitu sebanyak 22,2% dan interaksi secara farmakokinetik sebanyak 2,8%.

Tabel 6. Hubungan antara Usia, Jenis Kelamin, dan Penyakit penyerta terhadap Interaksi Obat

Kategori	Interaksi Obat		Total	P-Value
	Terdapat	Tidak Terdapat		
Usia				
36-45 tahun	0	1	1	0.396
46-55 tahun	2	11	13	
56-65 tahun	4	12	16	
≥ 65 tahun	3	3	6	
Jenis Kelamin				
Laki-laki	5	12	17	0.563
Perempuan	4	15	19	
Penyakit Penyerta				
Terdapat Penyakit Penyerta	20	16	36	-
Tidak Terdapat Penyakit Penyerta	0	0	0	

Berdasarkan hasil analisa metode chi-square yang dilakukan dengan menggunakan software IMB SPSS 22 yang ditunjukkan pada tabel 5, diperoleh total nilai $p > 0,05$.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah diabetes terbanyak mulai dari usia 45 tahun ke atas, dan jumlahnya menurun di usia 65 tahun ke atas. Menurut Perkeni, individu yang berusia diatas 45 tahun memiliki peluang lebih tinggi terkena penyakit DM karena variabel generatif, termasuk berkurangnya fungsi fisik. Penyakit yang berkaitan

dengan usia menyebabkan penurunan fungsi sel secara terus-menerus pada individu yang terkena. Sel beta yang tersisa seringkali masih berfungsi, namun mereka mengeluarkan lebih sedikit insulin dan memiliki sensitivitas reseptor yang lebih rendah, sehingga meningkatkan kadar gula darah dan memerlukan tes gula darah yang sering. (PERKENI, 2011).

Selanjutnya berdasarkan jenis kelamin diketahui pada penderita diabetes perempuan memperoleh lebih besar daripada laki-laki, hal ini dapat disebabkan karena faktor masa menopause dan premenopause serta faktor lain seperti stress, gaya hidup dan kurangnya aktifitas fisik. (Poluan O. W., 2020).

Berdasarkan penyakit penyerta pada tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh pasien diabetes melitus yang mendapat pengobatan obat anti diabetes dan antibiotik mempunyai penyakit penyerta. Faktor risiko terbesar terjadinya diabetes melitus adalah hipertensi. Hipertensi dapat menyebabkan sel menjadi resisten terhadap insulin atau tidak sensitif terhadap insulin, sehingga memperumit hubungan dengan diabetes tipe 2. Padahal, agar kadar glukosa darah kembali normal, insulin berperan membantu penyerapan glukosa ke dalam sel (Sherwood, 2014).

Untuk penyakit gangren dapat berkembang pada penderita diabetes melitus seiring berjalannya waktu. Pemberian pengobatan antibiotik pada pasien gangren diperkirakan akan membantu mereka pulih dari infeksi bakteri yang disebabkan oleh gangren diabetik. Pada dasarnya, penderita diabetes yang diduga menderita infeksi bakteri mungkin akan mendapat antibiotik sebagai salah satu terapinya dimana infeksi bakteri yang terjadi masih dalam tahap awal dan kuman penyebabnya belum jelas (IDF, 2021).

Diabetes melitus telah dikaitkan juga dengan perubahan keluaran asam lambung, menurut beberapa penelitian. Kekurangan insulin menghalangi sel-sel tubuh mendapatkan energi yang dibutuhkan untuk beraktivitas, sehingga mengganggu neurotransmitter zat kimia yang berkomunikasi antar sel saraf di otak dan menyebabkan tubuh selalu merasa lapar atau menderita polifagia. Antibiotik diperlukan untuk mengatasi penyakit pencernaan tertentu karena dapat meningkatkan risiko infeksi bakteri, jamur, atau amuba pada lambung.

Berdasarkan potensi interaksi obat yang dapat terjadi selama penggunaan obat antidiabetes dan antibiotik dapat berupa interaksi secara farmakokinetik dan farmakodinamik. Menurut literatur, penggunaan obat antidiabetik metformin, glimepiride, dan pioglitazone dapat berinteraksi secara farmakodinamik dengan levofloxacin. Levofloxacin adalah antibiotik golongan fluoroquinolon yang dapat menginduksi hipoglikemia yang dapat mengancam jiwa pada pasien diabetes, dan disglukemia pada individu nondiabetes (Poluan, 2020).

Interaksi metformin dan levofloxacin dapat menurunkan presentase ikatan metformin dan bovine serum albumin (BSA), sehingga dapat menyebabkan adanya peningkatan konsentrasi obat bebas metformin dalam plasma darah, akibatnya sifat farmakokinetik dan farmakodinamik metformin juga berubah (Marlina, 2020). Selanjutnya Interaksi glimepirid dan levofloxacin, berdasarkan penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa interaksi sinergi farmakodinamik levofloxacin dapat meningkatkan efek glimepiride.

Sementara itu, glimepiride, obat antidiabetes, dan rifampisin mungkin memiliki interaksi farmakokinetik. Sulfonilurea anti-diabetic glimepiride adalah substrat isoenzim CYP2C9 (Cytochrome P450 2CY). Menggabungkan glimepiride dengan rifampisin, suatu penginduksi enzim sitokrom P450, dapat menyebabkan peningkatan aktivitas metabolisme glimepiride dengan adanya rifampisin, yang akan mengurangi dampak antidiabetik obat tersebut. Akibatnya, individu yang menggunakan obat antidiabetes sulfonilurea harus meningkatkan jumlahnya saat mengonsumsi obat rifampisin (Perkeni, 2011).

Berdasarkan hasil uji Chi-square pada program SPSS diperoleh total nilai $p > 0,05$, menunjukkan bahwa tidak adanya hubungan yang bermakna antara usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta dengan penggunaan obat DM, penggunaan Obat antibiotik dan Interaksi

Obat. Berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Nazilah (2015) menerangkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia, dan penyakit penyerta dengan interaksi obat. Kemudian penelitian Hariani (2020) juga menjelaskan bahwa terdapat pengaruh yang bermakna antara penyakit penyerta dengan penggunaan obat DM. Hal yang sama juga dijelaskan oleh Ratnasari (2022), bahwa penyakit penyerta mempengaruhi pola penggunaan obat antidiabetik pada pasien DM. Adapun beberapa faktor penyebab perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya yaitu jumlah ukuran sampel yang kecil, perbedaan lokasi penelitian, dan metodologi penelitian yang digunakan berbeda dengan penelitian sebelumnya.

KESIMPULAN

Sesuai dengan penelitian yang dilakukan di rumah sakit AR Bunda Prabumulih untuk menilai kemungkinan interaksi obat pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang mengonsumsi antibiotik, diperoleh kesimpulan yaitu mayoritas penderita diabetes tipe 2 berusia antara 55 dan 65 tahun, persentase potensi kejadian interaksi obat adalah 25%, persentase potensi interaksi obat secara farmakodinamik adalah 22,2% dan secara farmakokinetik adalah 2,8%, obat antidiabetes metformin, glimepiride, dan pioglitazon dengan penggunaan antibiotik levofloxacin berpotensi mengalami interaksi secara farmakodinamik, obat antidiabetes glimepiride dengan penggunaan antibiotik rifampisin berpotensi mengalami interaksi secara farmakokinetik dan berdasarkan literatur dan beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa obat antidiabetes golongan sulfonilurea paling berpotensi menimbulkan interaksi obat. Usia, jenis kelamin, penyakit penyerta tidak memiliki pengaruh yang bermakna dengan penggunaan obat DM tipe 2, antibiotik, dan interaksi obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada Dosen Pembimbing, Kepala Instalasi Farmasi RS AR Bunda Prabumulih dan berbagai pihak terkait, atas izin dan dukungan yang diberikan dalam melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes Melitus. Diabetes Care. 2023.*
- Endang, dkk. Gejala Gastrointestinal Pada Penderita Diabetes Melitus dengan Status Glikemik Tidak Terkontrol. Universitas Mulawarman. 2015.
- Hariani, dkk. Hubungan Lama Menderita dan Komplikasi DM Terhadap Kualitas Hidup Pasien DM Tipe 2 di Wilayah Puskesmas BAtua Kota Makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 15 (1): 56-63;2020.
- International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 10th Edition*. IDF; 2021.
- Julpin pontian, Ressi Susanti, Nurmainah. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Rawat jalan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Ulkus Diabetikum di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. Tesis. 2020.
- Kementrian Kesehatan RI. 2014. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Situasi dan Analisis Diabetes. Jakarta.
- Marlina. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Ulkus Diabetikum Di RSUD dr. Soedarso Pontianak. Fakultas Kedokteran Program Studi Farmasi Universitas Tanjungpura Pontianak; 2020.

- Nazilah, Khoirotun, dkk. Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Inap RSD dr. Soebandi Jember Periode Tahun 2015. Fakultas Farmasi Universitas Jember. 2015.
- Patrick, Davey. *At a Glance Medicine*, Willey-Blackwell, 2014.
- PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta, 2011.
- Permenkes, 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Poluan, O.A, weny I. Wiyono dan Paulina V.Y. Yamlean. *Pharmacon Jurnal Ilmiah farmasi-UNSRAT*, Volume 9: 1, 38-46; 2020.
- Ratnasari, Pande Made Desy, dkk. Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Disertai Dislipidemia di Rumah Sakit X Denpasar. *Jurnal Ilmiah Mahaganesha*: 2022.
- Sherwood, Lauralee. *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem* . Yogyakarta: EGC; 2014.
- Stockley, I. H. *Stokley's Drug Interactions Twelfth Edition*, Pharmaceutical Press, Great Britain; 2019. Tesis; 2020.
- Wael A H Hegazy, PhD, Azza A H Rajab, Amr S Abu Lila. *Anti-diabetics and Antimicrobials Harmony of Mutual Interplay*. Departement of Microbiology and Immunology, Zagazig University, Egypt; 2021