

BAB IV

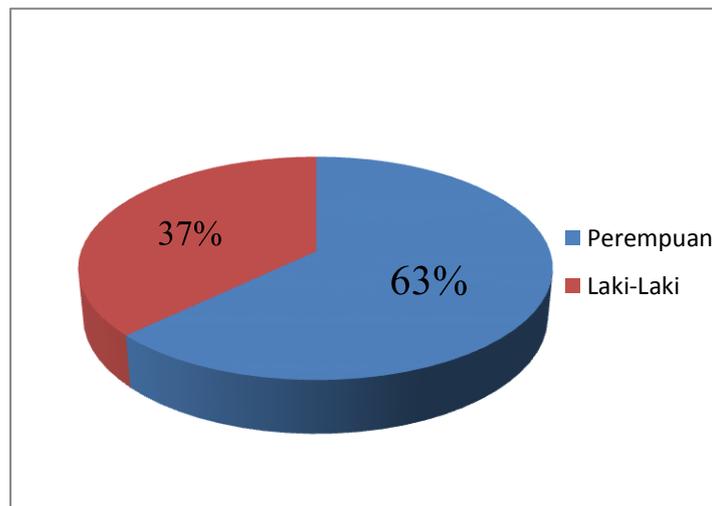
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengidentifikasi *Drug Related Problem* potensial yang berpotensi terjadi pada 35 pasien yang mendapat diagnosa Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Sewon 2 Bantul selama bulan Nopember 2015 sampai dengan Januari 2016. Pengambilan data dengan menggunakan rekonsiliasi obat untuk mengetahui obat lama dan obat baru serta suplemen/vitamin/herbal yang digunakan pasien.

A. Karakteristik Pasien

1. Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin

Data pada gambar 3 menunjukkan bahwa pasien perempuan lebih banyak dari pada pasien laki-laki. Sebanyak 63% pasien DM tipe 2 diketahui berjenis kelamin perempuan dan 37% pasien DM tipe 2 berjenis kelamin laki-laki.



Gambar 3. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

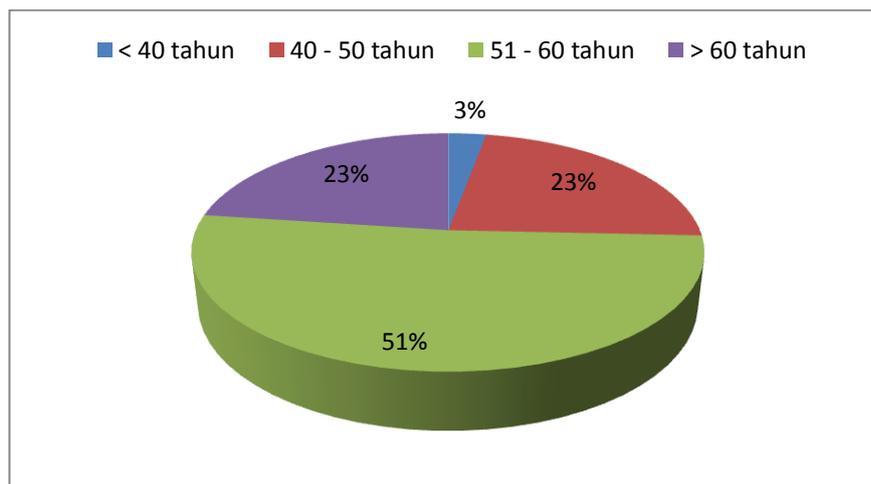
Persentase penderita DM tipe 2 perempuan lebih banyak daripada penderita laki-laki, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Irsal (2008), dimana ditemukan perempuan lebih banyak yang menderita DM sebanyak 49 (51,6%) dan laki-laki yang menderita DM yaitu sebanyak 46 (48,4%). Hal ini dapat terjadi karena pengaruh dari hormon-hormon yang disekresi di ovarium, yaitu progesteron dan estrogen. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Jarret (1968) mendapatkan adanya perubahan toleransi hasil pemeriksaan glukosa selama terjadinya siklus menstruasi. Penelitian ini menunjukkan bahwa responden yang mengalami siklus menstruasi lebih singkat atau pendek akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini dipengaruhi oleh sekresi estrogen, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Walsh (1977) menemukan bahwa menstruasi merupakan faktor penting pengontrol diabetes.

Keterkaitan antara DM dengan gangguan siklus menstruasi disebabkan oleh adanya persamaan hormon yang mengatur kedua mekanisme ini. Terdapat 2 hormon yang memiliki efek antagonis terhadap kadar glukosa darah yaitu hormon estrogen pada yang menyebabkan pelepasan insulin yang merupakan hormon terpenting dalam homeostasis glukosa dalam darah (Alonso-Magdalena *et al.*, 2008) dan hormon progesteron yang memiliki sifat anti-insulin serta dapat menjadikan sel-sel kurang sensitif terhadap insulin sehingga berpotensi menyebabkan resistensi insulin dalam

tubuh(Jovanovic, 2004).Setelah usia 30 tahun perempuan memiliki risiko DM tipe 2 yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Selain itu, perempuan yang menderita DM selama kehamilan memiliki risiko lebih tinggi untuk terjangkitnya DM tipe 2 pada usia lanjut. Hal ini didukung data dari WHO (2010) bahwa pada perempuan setelah mencapai usia 30 tahun, kadar glukosa darah akan naik 1-2 mg%/tahun pada saat puasa dan akan naik sebesar 5,6-13 mg%/tahun pada 2 jam setelah makan.

2. Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

Hasil data distribusi pasien berdasarkan umur yang telah diolah dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

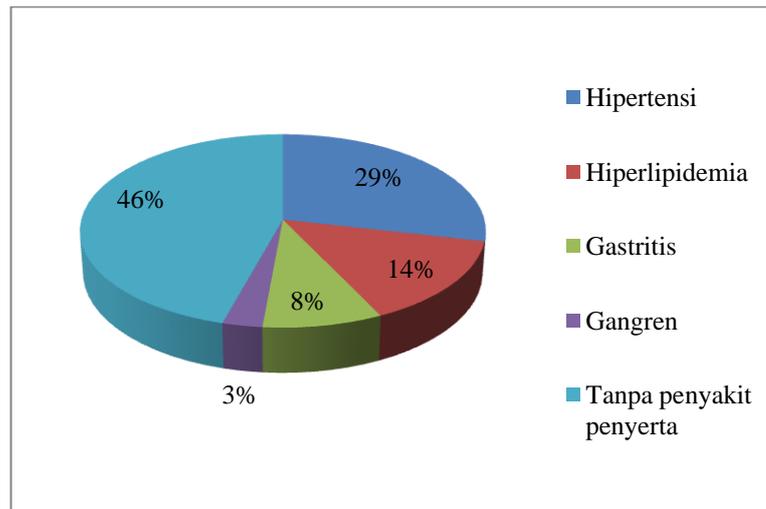
Semakin tua semakin berisiko, umur diatas 40 tahun maka semakin berisiko untuk terkena penyakit diabetes DM disebabkan karena pada umur diatas 40 tahun maka mulai terjadi penurunan fungsi tubuh baik berupa penurunan fungsi metabolik, penurunan

penglihatan, kelemahan, ataupun penurunan sensasi nyeri (Sudoyo, 2006).

Menurut Soegondo., dkk (2007) hampir seluruh orang yang didiagnosa sebagai pengidap DM tipe 2 diketahui setelah berumur di atas 30 tahun. Resiko DM tipe 2 meningkat sejalan dengan bertambahnya umur. Separuh dari kasus baru DM tipe 2 terjadi pada kelompok orang berumur 55 tahun atau lebih. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Zainuddin., dkk (2015), yang menunjukkan bahwa umur yang terbanyak menderita Diabetes Melitus adalah umur ≥ 40 tahun yaitu sebanyak 63,3%. Hal ini disebabkan karena pada usia tersebut terjadi perubahan fisiologis yang secara dratis menurun dengan cepat dalam hal ini menurunnya fungsi-fungsi fisiologi tubuh yang berkaitan dengan sistem metabolisme yang terganggu.

3. Distribusi Pasien Berdasarkan Komorbiditas

Pada penelitian ini ditemukan adanya komorbiditas pada beberapa pasien DM tipe 2. Menurut bahasa, komorbiditas adalah adanya satu atau lebih gangguan (atau penyakit) di samping penyakit primer atau efek dari gangguan tambahan seperti penyakit. Min Zhang, dkk (2008) menemukan bahwa DM tipe 2 adalah salah satu penyakit yang memiliki komorbiditas yang cukup tinggi sehingga perlu perhatian khusus terhadap obat-obatan yang diberikan.



Gambar 5 . Distribusi Pasien Berdasarkan Penyakit penyerta

Hasil penelitian dari 35 pasien, terdapat 54,28% pasien yang memiliki penyakit penyerta. Diketahui sebanyak 45% penyakit penyerta pada penderita DM tipe 2 adalah hipertensi, kemudian penyakit kolesterol sebanyak 14%, tukak lambung sebanyak 8% dan gangren sebanyak 3%.

Hipertensi menjadi penyakit penyerta terbanyak pada penelitian ini, sesuai dengan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2013) mengatakan bahwa lebih dari 50% penderita DM tipe 2 mengalami hipertensi. Hubungan antara hipertensi dengan DM sangat kuat karena beberapa kriteria yang sering ada pada pasien hipertensi yaitu peningkatan tekanan darah, obesitas, dislipidemia dan peningkatan glukosa darah. Dalam kasus diabetes mellitus, terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah akibat mediator-mediator inflamasi dan merusak endotel serta penumpukan *fatty streak* (mediator inflamasi yang menumpuk pada pembuluh darah sehingga mempersempit ruang

gerak aliran darah, sehingga pembuluh darah mengalami penyempitan dan menyebabkan tekanan darah meningkat, (Saseen *and* Carter, 2005). Hipertensi adalah suatu faktor resiko yang utama untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular seperti nefropati dan retinopati (Anonim, 2006).

Selain hipertensi, penyakit penyerta lainnya yaitu meningkatnya kadar kolesterol atau hiperlipidemia. Hal ini disebabkan kolesterol LDL pada penderita DM lebih ganas karena bentuknya lebih padat dan ukurannya lebih kecil (*Small Dense LDL*) sehingga sangat mudah masuk dan menempel pada lapisan pembuluh darah yang lebih dalam atau disebut aterogenik (Elha, 2012). Adapun penyakit penyerta lain seperti gastritis, hal ini disebabkan gangguan metabolisme DM dengan neuropati sering timbul komplikasi pengosongan lambung yang lambat sehingga timbul keluhan nausea, vomitus, perasaan lekas kenyang (Abdullah, 2008).

Terakhir adalah gangren, Diabetes lebih lanjut menimbulkan risiko gangren karena gangren berkembang sebagai komplikasi dari luka terbuka atau sakit. Penderita diabetes selain memiliki kerusakan saraf kecil tangan dan terutama kaki dan jari-jari kaki yang disebut *neuropati perifer*. Hal ini membuat pasien kurang sensitif terhadap kecil cedera yang dapat meninggalkan luka terbuka rentan terhadap infeksi. Karena gula darah tinggi infeksi ini menolak untuk menyembuhkan dan dapat menyebabkan gangren (Ananya, 2012).

Komorbiditas sangat berkaitan dengan DRP, hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Zahara, (2013) didapatkan bahwa Drug Related Problem (DRP) pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Langa berjumlah 32 pasien yang terdiri dari butuh terapi tambahan, terapi obat yang tidak diperlukan, terapi obat yang tidak efektif, dosis terlalu rendah, ADR dan dosis terlalu tinggi. Resiko semakin banyaknya kormobiditas adalah karena dengan adanya penyakit penyerta maka jumlah obat akan ditambah yang mengakibatkan kemungkinan besar terjadinya polifarmasi juga semakin besar.

B. Gambaran Penggunaan Obat Pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2

Berdasarkan hasil rekonsiliasi obat dari 35 responden sepanjang bulan November 2015 sampai Januari 2016 di Puskesmas Sewon 2 Bantul, diketahui hanya terdapat 1 pasien yang merupakan pasien baru terdiagnosis DM tipe 2 dan tidak menjalani proses medikasi obat rutin apapun sehingga baru 1 kali menerima persepean dan 34 pasien lainnya tercatat sebagai pasien lama yang rutin berobat di Puskesmas Sewon 2 Bantul. Gambaran penggunaan obat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Penggunaan obat pasien DM

No	PENGUNAAN OBAT	JUMLAH	PERSENTASE
1	Obat Tunggal	2	6%
2	Kombinasi 2 Obat	8	23%
3	Kombinasi 3 Obat	15	43%
4	Kombinasi >3 Obat	10	28%
JUMLAH		35	100%

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien menggunakan kombinasi 3 obat sebanyak 43%, diikuti penggunaan kombinasi lebih dari 3 obat sebanyak 28% dan, penggunaan kombinasi 2 obat sebanyak 23%, terakhir penggunaan obat tunggal sebanyak 6%. Hadlesman (2015) menyebutkan, bahwa penggunaan obat tunggal pada penyakit DM tipe 2 membutuhkan penambahan obat untuk mengontrol kadar gula darah. Selain itu pengobatan gula darah dengan menggunakan kombinasi obat dapat mengendalikan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) untuk kurun waktu yang lama dari pada pengobatan tunggal. Hemoglobin merupakan suatu zat dalam sel darah merah yang mengangkut oksigen untuk diedarkan ke seluruh tubuh, apabila gula darah tinggi dan tidak terkontrol, maka gula darah akan menumpuk dalam darah kemudian gula darah tersebut bergabung dengan hemoglobin yang disebut hemoglobin terglikasi. Semakin banyak glukosa dalam darah maka HbA1c akan muncul. Keuntungan potensial dari pengobatan kombinasi lainnya adalah bahwa masing-masing obat bekerja dengan cara yang berbeda sehingga dapat memberikan efek yang lebih baik secara maksimal (Buse, 2015).

Obat-obatan DM di Puskesmas Sewon 2 Bantul didominasi golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid, kemudian biguanida yaitu metformin, dan insulin. Selain itu juga penambahan antihipertensi oral seperti golongan ACE inhibitor dan CCB. Penambahan NSAID ditambahkan untuk penderita yang sering merasakan pusing dan nyeri,

selain itu obat lain seperti antasida diberikan kepada pasien dengan tukak lambung. Penambahan Vit B Complex dan golongan statin sebagai antikolesterol ditambahkan untuk penderita dengan keluhan kebas dan sering kesemutan. Obat-obat DM yang sering dikombinasikan seperti glibenklamid dan metformin karena pasien DM tipe 2 memiliki kebutuhan untuk menggunakan obat dengan mekanisme yang berbeda. Tjay & Rahardja (2007) berpendapat bahwa pada pasien DM khususnya tipe 2, glibenklamid yang merupakan derivat kuat yang memiliki khasiat terpenting yaitu hipoglikemik dan seringkali ampuh ketika obat-obatan lain tidak efektif lagi. Dalam penelitian lainnya yang telah dilakukan Sukadi (2013), yang melibatkan 632 pasien, pemberian terapi kombinasi glibenklamid dan metformin terbukti lebih efektif memberikan kontrol gula darah dibandingkan dengan terapi monoterapi, baik dalam menurunkan HbA1c, maupun dalam menurunkan kadar gula darah puasa, dibandingkan dengan monoterapi masing-masing obat.

Selain penggunaan obat-obatan yang telah diresepkan oleh dokter, adapula pasien yang mengonsumsi jamu sebagai suplemen tambahan, yaitu Biomoringa. Biomoringa adalah suplemen tambahan yang berupa jamu tetes. Biomoringa sendiri mengandung ekstrak daun kelor, kulit manggis dan daun sirsak. Namun setelah dilakukan rekonsiliasi obat, pasien sudah tidak mengonsumsi suplemen tambahan lain setelah rutin mengonsumsi obat yang telah diresepkan oleh dokter .

C. Identifikasi DRP (*Drug Related Problem*) Potensial

DRP potensial adalah permasalahan yang diperkirakan akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang sedang digunakan oleh penderita (Sudoyo, dkk., 2004). Identifikasi DRP potensial pada pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon II Bantul melalui proses rekonsiliasi obat pada periode November 2015 sampai Januari 2016 dilakukan terlebih dahulu dengan mengelompokkan kejadian DRP Potensial yang teridentifikasi dari pasien. Terdapat 3 dari 8 jenis DRP yang termasuk ke dalam DRP potensial, diantaranya yaitu interaksi obat, ketidakpatuhan pasien dan ADR.

Tabel 3. Tabel DRP Potensial yang Terjadi

No	DRP Potensial	Jumlah DRP	Persentase
1	Interaksi Obat Potensial	11	31%
2	Ketidakpatuhan Pasien	9	26%
3	ADR	15	43%
JUMLAH		35	100%

1. Interaksi Obat Potensial

Pada penelitian ini, sebagian besar pasien diberikan terapi kombinasi obat yang kemungkinan berpotensi pada terjadinya interaksi obat. Setelah data diolah ditemukan 31% atau sebanyak 11 kasus dari 35 resep.

Tabel 4. Tabel Interaksi Obat Potensial

Obat A	Obat B	Jumlah	Keterangan	Persentase
As.Mefenamat	Glibenklamid	4	Moderat	37%
Insulin	Metformin	3	Moderat	27%
Captopril	Glibenklamid	2	Moderat	18%
Captopril	As.Mefenamat	2	Moderat	18%
JUMLAH		11		100%

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan proses rekonsiliasi obat, terdapat 11 kasus yang berpotensi menyebabkan interaksi obat. Interaksi obat sendiri didefinisikan sebagai perubahan efek suatu obat oleh obat lain yang diberikan sebelumnya atau secara bersamaan yang dapat mengurangi efektivitas atau meningkatkan ketoksikan suatu obat. Selain adanya interaksi antara obat dengan obat, interaksi lainnya dapat terjadi dengan makanan, vitamin atau suplemen yang dikonsumsi secara bersamaan dengan obat (Setawati, 2007).

Menurut Piscitelli (2005), Klasifikasi interaksi obat berdasarkan keparahannya terbagi menjadi 3 yaitu, tingkat keparahan major (dapat menyebabkan kematian), tingkat keparahan moderat (menimbulkan efek sedang) dan tingkat

keparahan minor (tidak begitu bermasalah dan dapat diatasi dengan baik).

Dari hasil data yang diolah interaksi obat potensial keseluruhan ada pada tingkat moderat atau efek sedang. Tingkat keparahan moderat atau sedang yaitu jika salah satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien dan diperlukan adanya monitoring. Efek interaksi pada tingkat moderat mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan, perawatan di rumah sakit atau perpanjangan waktu tinggal di rumah sakit (Bailie, 2004).

Interaksi obat potensial terbanyak dialami oleh pasien yang mengkonsumsi Asam mefenamat dengan Glibenklamid terdapat sebanyak 37% dari total kejadian interaksi obat. DeRuiter (2003) mengatakan bahwa obat-obatan yang dimetabolisme oleh sistem sitokrom P540 (salah satunya asam mefenamat) dapat menurunkan *clearance* dari obat-obatan golongan sulfonilurea (Glibenklamid) dan dapat mempercepat terjadinya hipoglikemia, maka dari itu perlu dilakukan monitoring kadar gula darah setiap kali pasien datang untuk kontrol.

Interaksi obat potensial kedua terjadi antara insulin dan metformin terdapat sebanyak 27% dari total kejadian interaksi obat potensial. Menurut Harkness(2008), efek kedua obat dapat meningkat yang mengakibatkan hipoglikemia maka perlu

diwaspadai gejala yang timbul pada pasien seperti gelisah, pingsan, lesu, berkeringat, bingung, aritmia jantung, takikardia, pandangan nanar hingga gangguan penglihatan. Pada dasarnya penggunaan metformin jarang sekali menyebabkan hipoglikemia, dan penggunaan kombinasi dengan insulin dianjurkan bagi pasien DM dengan kondisi obesitas, namun penggunaan kombinasi metformin dan insulin tetap harus dilakukan *monitoring* untuk menghindari efek samping yang berpotensi terjadi. Untuk memperkecil resiko efek samping, penggunaan kombinasi metformin dan insulin tidak boleh digunakan pada waktu yang sama (Riddle, 2008).

Interaksi obat yang ketiga terjadi antara Captopril dan Glibenklamid sebanyak 18% dari total kejadian interaksi obat potensial. Penggunaan kombinasi glibenklamid dengan golongan ACE inhibitor sebaiknya harus dihindari karena dapat mempercepat terjadinya hipoglikemia, yang diduga disebabkan oleh peningkatan sementara sensitivitas insulin karena efek ACE inhibitor (Carrillo *et al*, 2015).

Interaksi obat yang keempat terjadi antara pemberian captopril dan asam mefenamat sebanyak 18%. Pada interaksi ini, asam mefenamat dapat menurunkan fungsi captopril sebagai antihipertensi. Sesuai penelitian yang telah dilakukan Sultana dkk, (2008) yang melakukan penelitian penggunaan captopril dengan NSAID (salah satunya asam mefenamat) secara *in vitro*

mengatakan bahwa penggunaan *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) dengan captopril dapat membentuk kompleks sehingga harus dihindari penggunaan secara bersamaan.

2. Ketidapatuhan Pasien

Ketidapatuhan pasien pada penelitian ini ditemukan 26% atau sebanyak 9 kasus ketidapatuhan pasien dari total keseluruhan DRP yang terjadi. Setelah dilakukan wawancara mendalam, pasien tidak rutin minum obat karena beberapa alasan yaitu pasien malas untuk kontrol rutin ke puskesmas dan pasien sering lupa minum obat.

Salah satu faktor yang berperan dalam kegagalan pengontrolan glukosa darah pasien DM adalah ketidapatuhan pasien terhadap pengobatan. Kepatuhan pengobatan adalah kesesuaian diri pasien terhadap anjuran atas medikasi yang telah diresepkan yang terkait dengan waktu, dosis, dan frekuensi (Lubis, 2011). Ketidapatuhan terhadap pengobatan DM saat ini masih menjadi masalah yang cukup penting dalam pengelolaan DM. Beberapa studi melaporkan bahwa tingkat kepatuhan penderita DM tipe 2 sekitar 64-78%. Hal ini disebabkan oleh regimen terapi yang umumnya lebih bersifat kompleks dan polifarmasi, serta efek samping obat yang timbul selama pengobatan. Suatu penelitian menyatakan bahwa kepatuhan pasien DM tipe 2 yang diterapi dengan sulfonilurea sekali sehari adalah 94% sedangkan dengan

regimen sulfonilurea dua atau tiga kali sehari adalah 57% (Coppel, 2008).

3. *Adverse Drug Reaction (ADR)*

Adverse Drug Reaction (ADR) didefinisikan sebagai keadaan/kondisi tidak sesuai harapan/tujuan yang muncul setelah pemberian obat yang sesuai dan cara yang sesuai dengan tujuan pengobatan, (Riedl, 2003).

Pada penelitian setelah dilakukan proses rekonsiliasi obat, ditemukan 43% kasus ADR atau sebanyak 15 kasus dari keseluruhan DRP yang terjadi. Beberapa obat ditemukan berpotensi menimbulkan ADR yaitu pada pemberian resep obat-obatan *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs*(NSAIDs) yang terus menerus pada pasien dengan indikasi sering mengalami pusing dan nyeri. Menurut *Drug Information Service* (2012) menyebutkan bahwa penggunaan NSAIDs jangka panjang dapat menimbulkan beberapa efek yang merugikan, salah satunya efek samping gastrointestinal merupakan komplikasi yang terbanyak. Hal ini karena NSAID pada gastrointestinal mempunyai efek secara langsung yang mana secara alamiah obat ini merupakan bahan asam sehingga menimbulkan efek secara sistemik yang menghambat sekresi mukus, bikarbonat dan prostaglandin. Efek samping penggunaan NSAID pada gastro intestinal yang terbanyak berturut-turut adalah perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus

atau perforasi dan obstruksi serta dispepsia, sedangkan komplikasi yang agak jarang ulkus dan striktur pada usus halus. Lesi pada gastrointestinal bagian atas baik berupa peradangan atau ulkus adalah komplikasi yang paling sering dijumpai pada penggunaan NSAID kemungkinan ini karena mekanisme kerja NSAID menghambat kedua jenis iso-enzim COX, COX-1 yang berguna bagi proteksi lambung juga mengalami penghambatan, akibatnya terjadi penurunan faktor proteksi lambung-duodenum (Warne *et al*, 1999).