

**KAJIAN REAKSI OBAT MERUGIKAN (ROM)
DAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT INAP
RSU PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
PERIODE APRIL - JUNI 2010**

SKRIPSI



Oleh :

DWI TANAYA FAJARANTHY.S

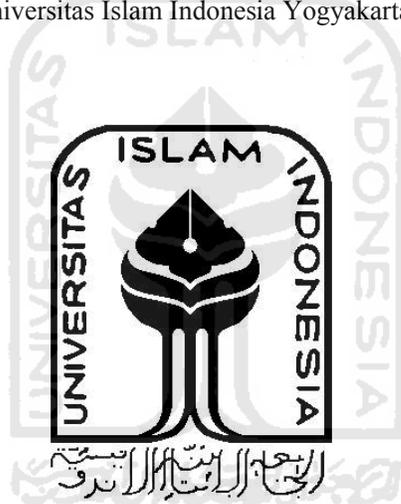
06613180

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGJAKARTA
NOVEMBER 2011**

**KAJIAN REAKSI OBAT MERUGIKAN (ROM)
DAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT INAP
RSU PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
PERIODE APRIL - JUNI 2010**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

DWI TANAYA FAJARANTHY.S

06613180

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

2011

SKRIPSI

**KAJIAN REAKSI OBAT MERUGIKAN (ROM)
DAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT INAP
RSU PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
PERIODE APRIL - JUNI 2010**

Yang diajukan oleh



Pembimbing Utama


(Dra. Inayati, M.Si, Apt)

Pembimbing Pendamping


(Suci Hanifah, M.Si, Apt)

SKRIPSI

**KAJIAN REAKSI OBAT MERUGIKAN (ROM)
DAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT INAP
RSU PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
PERIODE APRIL - JUNI 2010**

Oleh :

DWITANAYA FAJARANATHY.S

06613180

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia
Tanggal : 3 November 2011

Ketua penguji : Dra. Inayati, M.Si, Apt

Anggota : 1. Suci Hanifah, M.Si, Apt

2. Dra. Tri Murti Andayani, Sp. FRS., Apt

3. Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.si., Apt



Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Yandi Syukri M.Si., Apt.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.



Yogyakarta, 3 November 2011

Penulis,

Dwi Tanaya Fajaranthys

Assalamu'alaikum Wr. Wb

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap..."

(Q.S A I-I nsyirah: 6-8)

Halaman Persembahan

“ Ya Allah... Terimakasih untuk hadiah terindah ini
Sebuah hadiah yang terisimewa sampai hamba tiba disini
Semoga perjalanan hamba berikutna akan semakin istimewa.. Aamiin”



- ✿ Papa dan mama tercinta, kupersembahkan karya kecil ini sebagai ungkapan rasa hormat dan baktiku, semoga ini bukan akhir dari usaha ananda untuk membahagiakan kalian yang tercinta, tapi merupakan awal dari usaha itu, terimakasih yang tak terhingga untuk atas setiap tetes keringat yang dikucurkan, air mata serta bisikan doa yang selalu diberikan untukku.
- ✿ Abang dan adikku tersayang, Priantama Wahyu Nugroho.s dan Astarina Ayu Ningtyas.s yang memberikanku semangat untuk dapat segera bangkit, ketika aku terjatuh dan tersandung oleh hidup sehingga aku dapat terus bertahan dan berjuang kembali untuk menggapai citaku.
- ✿ Sahabat terbaikku dan yang paling setia Nias yang selalu ada sejak pertama kali aku menginjakkan kaki di UII, PESTA, Masta, penelitian, dikelas, bahkan dalam keadaan terburukku, semoga persaudaraan kita tetap terjaga selamanya.
- ✿ Sahabatku Lulun, susah senang kita bersama didalam pakis-2, kapan kita bongkar celengan receh kita lagi... Ferry n Paprika,, ayo Semangat!!
- ✿ Kakak- kakakku, kak yesa, kak jo, kak dedek terimakasih telah menjadi bagian dalam perjalananku, dan terimakasih telah mengajarkanku segala hal yang baik dan buruk.
- ✿ Teman-temanku yang tergabung dalam HENA Butter-fly, IPG, KKN42 CK, Morfin, Kelas C community, ISCP, Aqua six, Big-ol production, the BoeCoer, SPI, anak-anak skin head Jakarta, DR-SMA n3 Medan, anak-anak parto dan yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semuanya, terimakasih atas ilmu dan pengalaman sangat bermanfaat yang telah di share.

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah dengan mengucap puji dan syukur kehadiran Allah SWT, atas segala karunia dan hidayah-Nya sehingga skripsi dengan judul **“Kajian Reaksi Obat Merugikan (ROM) dan Interaksi Obat Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus di Instalasi Rawat Inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta Periode April - Juni 2010”** ini dapat diselesaikan.

Penyusunan skripsi ini dimaksudkan guna memenuhi salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis mendapatkan bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang terhormat kepada :

1. Ibu Dra. Inayati, M.Si., selaku Dosen Pembimbing Utama Skripsi yang telah bersedia meluangkan waktu ditengah kesibukan untuk membimbing, membantu dan memberikan dukungan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Suci Hanifah, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Pendamping Skripsi yang telah memberikan bimbingan, penjelasan, pengarahan dan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Ibu Dra. Tri Murti Andayani, Sp, FRS., Apt selaku Dosen Penguji Skripsi yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan pengarahan kepada penulis hingga selesainya skripsi ini.
4. Ibu Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M. si., Apt selaku Dosen Penguji Skripsi yang telah memberikan saran, masukan dan koreksi yang berguna bagi skripsi ini.
5. Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

6. M. Hatta Prabowo. M,Si., Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
7. Segenap civitas akademika Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah begitu banyak memberikan bekal ilmu kepada penulis.
8. Tenaga kesehatan RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang telah membantu jalannya penelitian.
9. Ayah dan Ibu tercinta yang selalu memberikan do'a, cinta dan kasih sayang yang tiada henti.
10. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Mengingat pengetahuan penulis masih jauh dari sempurna, maka di dalam penyusunan skripsi ini mungkin masih banyak dijumpai kekurangan-kekurangan, karenanya dengan kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari pembaca. Penulis berharap, semoga skripsi ini dapat diterima sebagai sumbangan dari penulis untuk kemajuan ilmu pengetahuan pada umumnya dan bagi almamater pada khususnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 3 November 2011

Dwi Tanaya Fajaranthy.s

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	
1. Reaksi Obat Merugikan (ROM)	4
a. Definisi	4
b. Epidemiologi	6
c. Klasifikasi	6
d. Faktor risiko	9
e. Pencegahan	10
f. Penanganan	11
g. Monitoring	11

2. Interaksi Obat.....	13
a. Definisi	13
b. Epidemiologi	13
c. Klasifikasi	14
d. Faktor risiko	19
e. Penanganan	19
f. Makna klinis interaksi obat.....	20
3. Diabetes melitus	20
a. Pengobatan diabetes melitus	25
b. Antidiabetik oral	26
c. Terapi insulin	32
d. Terapi kombinasi	35
4. Profil Rumah Sakit	35

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	38
B. Waktu dan Tempat Penelitian	38
C. Populasi dan Sampel	38
D. Definisi Operasional Variabel	39
E. Cara Penelitian	40
1. Jalannya penelitian	40
2. Pengumpulan data	40
F. Pengolahan dan Analisis data	41

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Karakteristik Pasien	43
1. Karakteristik Berdasarkan Usia	43
2. Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin.....	44
B. Profil Penggunaan Obat	45
1. Antidiabetik	45
2. Golongan dan macam-macam jenis anti diabetik	46

C. Reaksi Obat Merugikan (ROM)	58
1. Kejadian reaksi obat merugikan	48
2. Reaksi obat merugikan tiap jenis antidiabetik	49
a. Metformin	52
b. Glibenklamid	53
c. Glimepirid	55
d. Insulin	57
D. Interaksi Obat	58
1. Interaksi Obat Potensial	58
a. Persentase interaksi obat potensial	58
b. Pola mekanisme interaksi obat potensial	59
c. Kejadian interaksi obat potensial	60
d. Level signifikansi obat	63
2. Interaksi Obat Aktual	64
a. Persentase interaksi obat aktual	64
b. Kejadian interaksi obat aktual	65
c. Tingkat keparahan	68
E. Keterbatasan Penelitian	70

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	71
---------------------	----

B. Saran	72
----------------	----

DAFTAR PUSTAKA	73
----------------------	----

LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Distribusi jumlah dan persentase pasien yang terdiagnosa DM berdasarkan jenis kelamin pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010.....	45
Gambar 2.	Distribusi jumlah dan persentase pasien yang menggunakan antidiabetik tunggal dan kombinasi pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010.....	46
Gambar 3.	Distribusi persentase pasien yang mengalami ROM dan tidak mengalami ROM.....	49
Gambar 4.	Persentase kejadian reaksi obat merugikan berdasarkan jenis antidiabetik pada pasien DM.....	50
Gambar 5.	Persentase ROM berdasarkan derajat kepastian algoritma naranjo.....	51
Gambar 6.	Perbandingan jumlah dan persentase pasien yang berpotensi mengalami interaksi antidiabetik	59
Gambar 7.	Persentase kejadian interaksi obat aktual pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april-juni tahun 2010.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Klasifikasi diabetes melitus.....	22
Tabel II.	Kriteria pengendalian diabetes melitus.....	25
Tabel III.	Klasifikasi senyawa terapi oral untuk diabetes melitus.....	26
Tabel IV.	Penggolongan insulin berdasarkan mula dan masa kerja.....	33
Tabel V.	Interaksi Insulin dengan obat lain.....	34
Tabel VI.	Distribusi jumlah dan persentase pasien diabetes melitus berdasarkan usia yang menjalani rawat inap di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010.....	44
Tabel VII.	Distribusi jumlah dan persentase penggunaan antidiabetik berdasarkan jenis pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta April hingga Juni tahun 2010.....	47
Tabel VIII.	Distribusi jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan Metformin.....	52
Tabel IX.	Jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan Glibenklamid.....	54
Tabel X.	Distribusi jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan glimepirid.....	55
Tabel XI.	Jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan insulin.....	57
Tabel XII.	Pola mekanisme dan level signifikansi interaksi obat yang terjadi pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta periode April-Juni 2010.....	60
Tabel XIII.	Persentase jumlah kejadian interaksi obat berdasarkan level signifikansi yang terjadi pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april hingga juni tahun 2010.....	64

Tabel XIV. Kejadian interaksi obat aktual yang terjadi pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan April hingga Juni tahun 2010.....	65
Tabel XV. Daftar tingkat keparahan pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan April – Juni tahun 2010.....	68



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Rekapitulasi Catatan Medis Dan Keluhan Pasien.....	78
Lampiran 2. Algoritma Naranjo.....	100
Lampiran 3. Data Hasil Perhitungan Skor Naranjo Reaksi Merugikan Antidiabetik.....	101
Lampiran 4. Data Hasil Perhitungan Skor Naranjo Interaksi Antidiabetik.....	103
Lampiran 5. Interaksi Obat Antidiabetik	104
Lampiran 6. Data Reaksi Obat Merugikan Dan Interaksi Obat.....	108
Lampiran 7. Surat Keterangan RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta.....	110



**KAJIAN REAKSI OBAT MERUGIKAN (ROM)
DAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK
PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT INAP RSU PKU
MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
PERIODE APRIL - JUNI 2010**

INTISARI

Reaksi obat merugikan dan interaksi obat merupakan bagian dari *Drug Related Problems* (DRPs) yang secara nyata maupun potensial berpengaruh terhadap perkembangan kesehatan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui persentase reaksi merugikan dan interaksi antidiabetik di instalasi rawat inap RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April sampai Juni 2010. Penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan penelitian potong lintang deskriptif dan pengumpulan data secara prospektif yang dinilai dengan algoritma naranjo. Kriteria subyek penelitian berupa pasien yang menggunakan obat antidiabetik dengan dosis yang sesuai dan masa rawat inap minimal 3 hari. Hasil penelitian yang dilakukan pada 53 pasien diabetes melitus, menunjukkan persentase pasien yang mengalami reaksi merugikan antidiabetik aktual adalah 23 % dengan derajat kepastian *possible* (44,44 %) dan *probable* (55,56 %). Reaksi obat merugikan setelah penggunaan Glimepirid terjadi sebesar 40 % dengan keluhan yang paling banyak dialami adalah mual dan muntah sebesar 40%. Persentase interaksi antidiabetik potensial sebesar 15% dan interaksi antidiabetik aktual sebesar 3,78 %. Interaksi obat yang paling sering terjadi secara potensial adalah interaksi antara antidiabetik dan furosemid dengan signifikansi tingkat 5.

Kata kunci: antidiabetik, reaksi obat merugikan, interaksi obat, prospektif.

**STUDY OF ADVERSE DRUG REACTION (ADR)
AND INTERACTION OF ANTIDIABETIC
FOR HOSPITALIZED DIABETES MELLITUS PATIENTS
AT PUBLIC HOSPITAL PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA
PERIOD OF APRIL – JUNE 2010**

ABSTRACT

Adverse drug reaction and drug interaction are a part of *Drug Related Problems* (DRPs), which are real or potential effect on patient health development. This study aims to determine the percentage of adverse drug reaction and antidiabetic interaction at public hospital PKU Muhammadiyah Yogyakarta during april until june 2010. This research was an observational with cross sectional descriptive method and data were collected prospectively appraising with Naranjo algorithm. Criteria for subjects study are patients taking antidiabetic with an appropriate dose and period of hospitalization at least 3 days. The Results of research conducted on 53 patients with diabetes mellitus, showing the percentage of patients who experienced actual adverse drug reactions antidiabetic was 23% with possible degree of certainty (44,44%) and probable (55,56%). Adverse drug reactions after usage of glimepirid 40% with the most complaints are experienced nausea and vomiting is 40%. Percentage of potential antidiabetic interaction is 15% and the actual interaction antidiabetic is 3,78%. The most frequent drug interactions can potentially occur is the interaction between antidiabetic and furosemide with level 5 signification.

Key Word: antidiabetic, adverse drug reaction, drug interaction, prospective.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia.¹⁾ DM diakui pemerintah sebagai salah satu masalah kesehatan masyarakat yang berdampak terhadap produktivitas dan dapat menurunkan sumber daya manusia serta menjadi beban ekonomi yang berarti pada sistem pelayanan kesehatan. Prevalensi penyakit DM di dunia terus meningkat, pada tahun 1995 prevalensinya 4% dan diperkirakan pada tahun 2025 menjadi 5,4%. Data WHO menyebutkan, angka kejadian DM di Indonesia mendekati 4,6% padahal di negara berkembang DM menyerang masyarakat yang berada pada usia produktif, yaitu sekitar 45 sampai 65 tahun. Menurut data WHO, biaya yang harus dikeluarkan sebagai akibat implikasi ekonomis komplikasi diabetes kurang lebih mencapai 46.207 dolar AS per tahun.³⁾

Indonesia merupakan peringkat keempat dengan jumlah penderita DM terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia pada tahun 2003 diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun adalah sebesar 133 juta jiwa. Selanjutnya berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan pada tahun 2030 nantinya akan terdapat 194 juta penduduk yang berusia di atas 20 tahun dengan asumsi prevalensi DM sebesar 20,1 juta jiwa penyandang diabetes.¹²⁾

Dalam penanganan diabetes, sering terjadi polifarmasi dan penggunaan jangka panjang obat antidiabetik yang berisiko timbulnya masalah-masalah yang berkaitan dengan obat. Selain itu kondisi fisiologis pasien juga dapat menimbulkan risiko reaksi obat merugikan, karena itu perlu dilakukan usaha untuk mengurangi angka kejadian reaksi obat merugikan. Hal ini dilakukan agar pelayanan pengobatan dapat menghasilkan *outcome* terapi yang diharapkan.

Reaksi obat merugikan (ROM) atau *Adverse Drug Reactions (ADRs)* seringkali menyebabkan hambatan-hambatan dalam pelaksanaan pelayanan kesehatan karena penggunaan obat merupakan masalah nyata yang sedang dihadapi farmasi klinis saat ini. Diperkirakan 41% pasien yang menggunakan obat-obat yang diresepkan pertama kali akan mengalami reaksi obat merugikan.⁴⁾ Lebih dari 3% kematian pasien rawat inap di rumah sakit disebabkan oleh ROM dengan mortalitas 5%. Berdasarkan laporan yang diterima oleh *Committee on safety of medicines (CSM)* di Inggris tahun 1995 disebutkan bahwa ada 476 laporan tentang ROM yang diduga fatal.⁵⁾

Kategori dalam ROM mencakup efek samping obat dan interaksi obat. Efek samping obat merupakan kategori ROM yang paling sering muncul, sedangkan interaksi obat sering disebut sebagai penyebab potensial dari masalah-masalah yang berkaitan dengan obat, namun merupakan kejadian yang paling sedikit dan paling jarang pelaporannya.⁷⁾

Berdasarkan data Badan POM RI, dalam tahun 2008 telah dilaporkan sejumlah kasus obat merugikan. Dari laporan tersebut didapatkan data kejadian reaksi obat merugikan dominan terjadi karena pemakaian antibiotik yakni sebanyak 23%, penggunaan analgesik dan antipiretik sebesar 20%, dan penggunaan obat lain termasuk obat antidiabetik sebanyak 24%. Sementara itu, jenis efek samping obat yang sering dilaporkan adalah efek samping pada kulit yakni Rash makulopapular 31%, rash 32%, *steven's Johnson syndrome* 14%. Laporan tersebut diterima dari beberapa tenaga kesehatan di Rumah Sakit, Puskesmas, dan Praktek Umum.⁶⁾

Penelitian secara retrospektif mengenai interaksi obat oleh Rahmita, mengungkapkan bahwa pada periode Januari - Juni 2005 terdapat 45,39% kejadian interaksi obat pada pasien diabetes yang dirawat di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta. Interaksi obat yang sering muncul berupa interaksi antara glibenklamid dengan kaptopril sebanyak 6,04%, insulin dengan kaptopril 6,04% dan tolbutamid dengan furosemid sebanyak 3,85%.

Berdasarkan hal tersebut dilakukan penelitian prospektif untuk mengetahui macam reaksi obat merugikan (ROM) antidiabetik serta berapa jumlah dan

persentase kejadian ROM dalam hal efek samping terapi antidiabetik yang bermakna klinis dan interaksi antidiabetik baik yang aktual maupun potensial terjadi pada pasien diabetes melitus di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta tahun 2010.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola kejadian reaksi obat merugikan (ROM) aktual dari antidiabetik pada pasien diabetes di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April hingga Juni tahun 2010?
2. Bagaimana pola interaksi antidiabetik yang terjadi pada pasien diabetes baik yang aktual maupun potensial di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April hingga Juni tahun 2010?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pola kejadian reaksi obat merugikan (ROM) aktual dari antidiabetik pada pasien diabetes di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April hingga Juni tahun 2010.
2. Mengetahui pola interaksi antidiabetik yang aktual maupun potensial pada pasien diabetes di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April hingga Juni tahun 2010.

D. Manfaat Penelitian

1. Dapat digunakan sebagai bahan masukan bagi RS PKU Muhammadiyah dalam meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian dalam hal pencegahan terjadinya reaksi obat merugikan (ROM) dan interaksi obat (IO) antidiabetik.
2. Sebagai sarana pembelajaran bagi peneliti dengan melihat langsung kondisi aktual berkaitan dengan pencegahan dan penanganan kejadian reaksi obat merugikan (ROM) dan interaksi obat (IO) pada pasien diabetes.
3. Sebagai sumber informasi untuk penelitian-penelitian selanjutnya terkait dengan pencegahan dan penanganan kejadian reaksi obat merugikan (ROM) dan interaksi obat (IO) pada pasien diabetes.

BAB II STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Reaksi Obat Merugikan (ROM)

a. Definisi

Efek samping obat ditakrifkan oleh Depkes RI (2006) adalah setiap respon obat yang merugikan dan tidak diharapkan yang terjadi karena penggunaan obat dengan dosis atau takaran normal pada manusia untuk tujuan pencegahan, diagnosis, ataupun pengobatan penyakit. World Health Organization (WHO) juga menyatakan efek samping obat sebagai respon terhadap suatu obat yang berbahaya yang tidak diinginkan dan terjadi pada dosis yang digunakan untuk profilaksis, diagnosis ataupun terapi.

Penggunaan obat yang tidak rasional dapat menyebabkan berkurangnya kualitas pengobatan yang akhirnya dapat menyebabkan kenaikan mortalitas dan morbiditas pasien. Mengurangi ketersediaan obat vital yang akhirnya menyebabkan meningkatnya biaya pengobatan, risiko terjadinya efek samping yang tidak diinginkan seperti kejadian reaksi obat merugikan (ROM), resistensi obat, serta psikososial pada pasien yang menyebabkan sugesti untuk selalu menggunakan obat pada saat sakit.

Menurut *World Health Organization* (1998), definisi penggunaan obat rasional adalah pasien menerima pengobatan yang tepat (*appropriate*), sesuai indikasi dalam dosis yang sesuai, pada periode waktu yang adekuat dan biaya yang murah.⁸⁾ Proses untuk melakukan terapi rasional adalah sebagai berikut:

- a) Mendefinisikan masalah pasien
- b) Tentukan tujuan dari terapi
- c) Tentukan terapi yang paling tepat berdasar efikasi dan keamanan obat
- d) Memulai terapi

- e) Memberikan informasi, instruksi dan peringatan mengenai terapi pada pasien
- f) Monitoring terapi.⁸⁾

Adverse Drug Reactions (ADRs) atau reaksi obat merugikan (ROM) merupakan salah satu dari beberapa kategori dalam *Drug Related Problems* (DRPs) yang dapat menghambat pasien untuk mendapatkan keuntungan dari pengobatannya. Farmasis, Dokter, dan Epidemiologis telah mendeskripsikan ROM secara lebih luas dibanding dengan kategori yang ada dalam *Drug Related Problems* (DRPs) yang lain.⁷⁾

The Minnesota pharmaceutical care project selama 3 tahun telah mendokumentasikan hampir 10.000 pasien yang telah menerima *pharmaceutical care*, dan 37% pasien teridentifikasi mengalami kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) dengan sebagian besarnya mengalami lebih dari satu kategori DRPs. Selama masa pengobatan kategori DRPs tersebut, didapatkan data terbesar kejadian yang berkaitan dengan indikasi yang tidak diterapi (23%), kondisi yang memerlukan regimen obat aditif/sinergis, atau terapi obat yang digunakan untuk mencegah timbulnya penyakit baru. Diikuti kejadian reaksi obat merugikan (ROM) yang menempati peringkat kedua kejadian terbesar (21%). Dilanjutkan dengan dosis sub terapi (16%), pemilihan obat yang tidak tepat (15%), kegagalan dalam penerimaan obat (11%), penggunaan obat tanpa indikasi (8%) dan yang paling jarang terjadi adalah kejadian overdose (6%).⁷⁾

Reaksi obat merugikan (ROM) dalam praktek *pharmaceutical care* didefinisikan sebagai pengaruh efek yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh pengobatan yang tidak dapat diprediksi berdasarkan dosis atau konsentrasi yang bergantung pada agen/farmakologi obat yang diketahui.⁷⁾ Beberapa penyebab umum pasien mengalami Reaksi obat merugikan (ROM) adalah:

- a. Pasien menerima obat yang dianggap tidak aman,
- b. Pasien mengalami reaksi alergi obat
- c. Pemberian obat yang tidak tepat

- d. Interaksi dengan obat lain
- e. Dosis obat yang dinaikkan/diturunkan terlalu cepat
- f. Pasien mengalami efek yang tidak di inginkan yang tidak dapat di prediksi sebelumnya.⁷⁾

b. Epidemiologi

Perkiraan kejadian ROM sangat bervariasi, hal ini dikarenakan adanya perbedaan metodologi yang digunakan untuk mendeteksi kejadian ROM, termasuk karena perbedaan dalam definisi ROM. Berdasarkan data dari Harvard Medical Practice menunjukkan 3,7% dari 30.195 pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami efek samping obat. Dari semua kejadian yang diamati ditemukan 1% kejadian yang bersifat fatal, 12% mengancam jiwa, 30% serius, dan 57% signifikan. Golongan obat yang paling sering terlibat adalah golongan analgesik, antibiotik, sedative, sitotoksik, obat kardiovaskular, antikoagulan, antipsikotik, antidiabetik dan elektrolit.⁹⁾

Gambaran secara umum mengenai kejadian ROM adalah sebagai berikut²⁴⁾:

1. 10-20% pasien rawat inap diperkirakan akan mengalami ROM
2. 0,3-8% pasien rawat inap disebabkan oleh ROM
3. 0,24-5% kematian di rumah sakit terjadi karena ROM.

c. Klasifikasi

Salah satu klasifikasi ROM yang umum dibedakan atas, ROM tergantung dosis (tipe A-Meningkatkan efek obat) dan ROM tidak tergantung dosis (tipe B- Reaksi yang aneh). Adapun kelompok lain dalam pengklasifikasian ROM, namun kelompok ini dianggap sebagai sub-kelas dari ROM tipe A dan B. Yakni tipe C (Reaksi kronis, berhubungan dengan dosis dan waktu), tipe D (Reaksi tertunda, yang tergantung waktu), tipe E (Akhir penggunaan terapi) dan tipe F (Gagal terapi). Adapun sistem klasifikasi alternatif, menyatakan terdapat 3 kelompok utama dari ROM

yakni ROM tipe A (Aksi obat), tipe B (Reaksi pasien) dan tipe C (Efek statistik).³¹⁾ Berikut penjelasan masing-masing tipe ROM:

1. Reaksi tipe A

Reaksi tipe A meliputi reaksi normal, tetapi respon terhadap obat tersebut tidak diinginkan. Contohnya: hipoglikemia karena sulfonilurea dan hipotensi ortostatik karena obat anti hipertensi. Kebanyakan reaksi tipe A ini merupakan efek farmakologi sekunder dari obat, seperti efek antikolinergik dengan antihistamin dan trisiklik antidepresan (TCA). Reaksi tipe A selalu tergantung dosis dan dapat di prediksi dan biasanya telah di setuju sebelum obat di pasarkan. Reaksi tipe A mungkin terjadi dalam waktu yang lama (long-latency), seperti karsinogenesis atau efek pada sistem reproduksi. Sebagai contoh adalah terjadinya vaginal *adenocarcinogenesis* pada anak-anak perempuan, yang semasa hamil ibunya selalu terpejan *diethylstilbestrol*. Reaksi tipe ini memiliki tingkat insidensi dan morbiditas yang tinggi, namun tingkat mortalitasnya rendah. Manajemen terapi yang dilakukan untuk reaksi obat tipe ini adalah dengan penyesuaian dosis.⁹⁾

2. Reaksi Tipe B

Reaksi tipe B adalah reaksi yang tidak terkait oleh aksi farmakologis suatu obat yang bersangkutan dengan tingkat morbiditas yang rendah. Reaksi ini bisanya disebabkan oleh reaksi immunologi dan mekanisme farmakogenetik. Reaksi tipe B tidak terkait dengan dosis dan kejadiannya jarang , namun reaksi ini cenderung menyebabkan penyakit serius atau kematian. Reaksi imunologi seperti anafilaksis akibat penisilins termasuk dalam kategori ini. Contoh lain termasuk anemia aplastik karna kloramfenikol dan hipertermia malignant karena agen anastesi. Karena sifatnya, obat-obat yang tergolong reaksi tipe B cenderung ditarik dari peredaran. Management terapi untuk obat dengan ROM tipe ini adalah penghentian obat.⁹⁾

3. Reaksi Tipe C

ROM tipe C merupakan efek yang tidak diharapkan akibat penggunaan obat yang terkait dengan penggunaan jangka panjang. ROM ini terjadi karena terjadinya pemaparan obat secara terus menerus terhadap suatu organ atau jaringan tubuh sehingga melampaui kemampuan tubuh untuk mentolerir keberadaan obat tersebut didalam tubuh. Diantara contoh ROM tipe C ini adalah kejadian nefritis interstisial akibat penggunaan fenasetin jangka panjang, atau kejadian toksisitas ocular akibat penggunaan obat antimalaria jangka panjang. Penggunaan obat untuk pengobatan penyakit-penyakit menahun sangat potensial menimbulkan ROM tipe ini. Penanganan untuk kejadian reaksi tipe ini adalah dengan cara mengurangi dosis atau menghentikan obat, namun penghentian obat membutuhkan waktu yang lama.³¹⁾

4. Reaksi Tipe D

ROM tipe ini merupakan efek yang tidak diharapkan akibat penggunaan obat yang bersifat efeknya tertunda, dalam artian bahwa efek yang tidak diharapkan tersebut terjadi setelah selang waktu yang lama sejak obat digunakan. Efek yang terjadi tidak selalu melibatkan adanya akumulasi obat dalam tubuh atau penggunaan obat jangka panjang maupun paparan obat pada saat kritis. Jarang terjadi dan seringkali terkait dengan dosis. Contoh paling umum pada ROM tipe D ini adalah efek teratogenik atau karsinogenik. Penanganan untuk reaksi tipe D sering kali sulit.³¹⁾

5. Reaksi Tipe E

Reaksi tipe ini jarang terjadi dan terjadi segera setelah penarikan obat. Contoh untuk reaksi tipe E adalah sindrom penarikan opiat (kecanduan) dan lonjakan hipotensi pada penarikan klonidin.

Penanganan untuk kejadian ini adalah dengan pemberian obat kembali dan melakukan penarikan obat secara berkala.³¹⁾

d. Faktor risiko

Faktor risiko yang mendorong terjadinya ROM adalah:

1. Yang berasal dari pasien (faktor intrinsik)
 - a) Faktor fisiologik meliputi umur, jenis kelamin, kehamilan, keadaan jasmani dan lain-lain
 - b) Faktor patologik yaitu penyakit yang diderita oleh pasien, terutama yang mempengaruhi perubahan proses kinetik atau dinamika obat, misalnya penyakit hepar, ginjal, jantung, malnutrisi dan lain-lain.
 - c) Faktor genetik
 - d) Faktor alergik

2. Yang berasal dari obat

Formulasi obat, dosis, cara pemberian, dan sifat fisikokimiawi dan farmakokinetik obat. Berikut beberapa golongan obat yang paling sering menimbulkan ROM:

1. Obat-obat Antineoplastik
 2. Obat-obat Kardiovaskular
 3. Obat-obat Sistem Saraf Pusat
 4. Obat-obat Antikoagulan
 5. Obat-obat Antibiotika
 6. Obat-obat penurun gula darah
 7. Obat-obat Antihipertensi
 8. Obat-obat NSAID/Analgetik
 9. Obat-obat Diagnostik
3. Faktor ekstrinsik lain

Yang disebabkan oleh karena adanya interaksi obat dan faktor-faktor ekstrinsik lain, misalnya karena obat yang diberikan bersamaan, konsumsi alkohol dan lain-lain.²⁴⁾

e. Pencegahan

Tindakan pencegahan atau upaya untuk menghindari efek samping yang tergantung dosis adalah dengan cara menyesuaikan dosis dengan kemampuan masing-masing pasien (individualisasi dosis). Sehingga kadar obat yang tercapai akan tetap dalam lingkup terapeutik yang aman untuk obat tersebut. Sedangkan untuk pencegahan efek samping yang tidak tergantung dosis, upaya yang paling umum dilakukan adalah menghindari pemakaian suatu obat pada individu yang memang mempunyai kepekaan abnormal terhadap obat yang bersangkutan, dan diganti dengan obat alternatif yang aman.²⁴⁾

British National Formulary mendeskripsikan beberapa cara mencegah ROM, antara lain:

1. Jangan menggunakan obat bila tidak diindikasikan dengan jelas.
Jika pasien sedang hamil, jangan menggunakan obat-obatan kecuali jika benar-benar diperlukan.
2. Alergi dan Idiosinkrasi merupakan penyebab penting ROM.
Perlu ditanyakan kepada pasien, apakah pasien pernah mengalami reaksi serupa sebelumnya.
3. Tanyakan jika pasien sedang menggunakan obat-obat lainnya termasuk obat yang digunakan sebagai swamedikasi, hal ini dapat menyebabkan interaksi obat.
4. Usia dan penyakit hati atau ginjal dapat mengubah metabolisme dan ekskresi obat sehingga diperlukan dosis yang lebih kecil. Faktor genetik mungkin juga berpengaruh pada variasi dalam metabolisme obat.
5. Resepkan obat sesedikit mungkin dan berikan petunjuk yang jelas pada pasien usia lanjut dan pasien yang kurang memahami petunjuk resep.
6. Jika memungkinkan, gunakan obat yang sudah dikenal. Dengan menggunakan suatu obat baru, perlu diwaspadai risiko timbulnya ROM.

7. Jika memungkinkan terjadinya ROM yang serius, pasien perlu di peringatkan.⁴⁾

f. Penanganan

1. Melakukan modifikasi dosis
2. Bila perlu dilakukan penghentian obat
3. Obat diganti dengan obat lain
4. Untuk ROM yang tergantung dosis, modifikasi atau eliminasi dapat mengurangi faktor pemicu terjadinya ROM. Meningkatkan kecepatan eliminasi obat kurang perlu
5. Untuk ROM karena alergi dan idiosinkratik, hentikan penggunaan obat dan jangan dicoba kembali. Ganti obat dengan obat dari golongan lain.³⁴⁾

g. Monitoring

Pelaporan ROM biasanya dilakukan secara retrospektif. Monitoring dengan cara ini bersifat terbatas. ROM Concurrent, memungkinkan praktisi untuk mengelola dan memantau dalam mode kejadian yang sedang berlangsung dengan harapan untuk meminimalkan reaksi dan biaya yang terkait. Pemantauan prospektif ROM lebih disukai. Dengan cara ini reaksi yang berpotensi dapat dihindari atau diminimalkan dan dengan demikian biaya dapat menjadi lebih efektif. Apoteker memiliki kesempatan untuk perawatan pasien dengan melihat potensi ROM yang dapat dihindari.³⁵⁾

Reaksi obat merugikan yang perlu dilaporkan diantaranya adalah Setiap reaksi efek samping yang dicurigai akibat obat, interaksi obat terutama efek samping yang selama ini tidak pernah/belum pernah dihubungkan dengan obat yang bersangkutan. Setiap reaksi efek samping serius diantaranya reaksi anafilaktik, diskrasia darah, perforasi usus, aritmia jantung, seluruh jenis efek fatal, kelainan congenital, perdarahan lambung, efek toksik pada hati, efek karsinogenik, kegagalan ginjal,

edema laring, efek samping berbahaya seperti sindroma steven johnson, serangan epilepsi dan neuropati serta setiap reaksi ketergantungan yang umumnya berkaitan dengan obat golongan opiate, walaupun demikian berbagai obat lain juga dapat menimbulkan reaksi ketergantungan fisik dan atau psikis.⁶⁾

Tersedia berbagai algoritma yang membakukan hubungan antara kejadian merugikan dengan suatu obat yang dicurigai, salah satunya adalah algoritma Naranjo. Algoritma Naranjo adalah kuisisioner yang digunakan untuk mengidentifikasi kemungkinan terjadinya reaksi obat merugikan dalam suatu obat yang digunakan untuk terapi penyakit, profilaksis, ataupun modifikasi fungsi fisiologis pasien. Penilaian derajat kepastian dengan menggunakan algoritma Naranjo dapat dilihat pada lampiran 2. Nilai dari algoritma naranjo berkisar antara 0-10. Nilai 9 atau 10 menunjukkan kejadian ROM pasti (*definitely*) terjadi; nilai 5-8 bermakna dapat mungkin (*probable*) terjadi ROM; nilai 1-4 berarti mungkin (*possible*) terjadi ROM. Hasil dari penilaian derajat kepastian dalam algoritma Naranjo:

- a. Pasti (*definite*)
 - i) Hubungan sementara yang jelas antara pemberian obat dan reaksi, urutan waktu pemberian obat dan terjadinya reaksi adalah wajar.
 - ii) Adanya data pendukung hasil laboratorium
 - iii) Kejadian berhenti dengan menghentikan obat
 - iv) Kejadian kembali, dengan pemberian obat itu kembali
 - v) Kejadian itu berkaitan dengan apa yang diketahui tentang obat.³⁶⁾
- b. Dapat mungkin (*probable*)
 - i) Urutan waktu pemberian obat dan terjadinya reaksi adalah wajar.
 - ii) Berkaitan dengan apa yang diketahui tentang obat itu.
 - iii) Perbaikan setelah penghentian obat jika tidak ada obat lain yang dihentikan.
 - iv) Tidak secara wajar diterangkan oleh penyakit pasien

- v) Suatu reaksi yang tidak biasa dari obat dengan tidak adanya faktor lain.³⁶⁾
- c. Mungkin (*possible*)
 - i) Urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar.
 - ii) Berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu.
 - iii) Dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain.
 - iv) Sembuh setelah penghentian obat
 - v) Hubungan sementara antara pemberian obat dan reaksi tidak jelas.³⁶⁾

2. Interaksi obat

a. Definisi

Interaksi obat adalah peristiwa ketika kerja obat dipengaruhi oleh obat lain yang diberikan bersamaan atau hampir bersamaan. Interaksi obat paling tidak melibatkan dua jenis obat yaitu obat objek dan obat presipitan. Obat objek adalah obat yang efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain, sedangkan obat presipitan adalah obat yang mempengaruhi efek obat lain.²⁴⁾ Obat dapat berinteraksi dengan makanan, zat kimia yang masuk dari lingkungan atau dengan obat lain. Interaksi antar obat dapat berakibat menguntungkan atau merugikan. Terjadinya interaksi obat seringkali disebabkan oleh penggunaan beberapa obat sekaligus (polifarmasi) yang umum diberikan pada pasien-pasien dengan kondisi kronis. Interaksi obat menjadi berbahaya bila obat tersebut dapat meningkatkan toksisitas ataupun menurunkan efek suatu obat. Penelitian klinis mengenai interaksi obat ditunjukkan sebagai antagonis, sinergis dan idiosinkratik.^{33,}

b. Epidemiologi

Banyak penelitian yang gagal membedakan antara interaksi obat yang mungkin terjadi dan kejadian interaksi obat yang benar-benar merugikan atau membahayakan pasien. Sehingga angka-angka yang dilaporkan terlalu tinggi. Kejadian interaksi obat yang mungkin terjadi diperkirakan sekitar 2,2% dalam penelitian pasien rawat inap di rumah

sakit, dan sekitar 9,2% pada pasien di masyarakat. Dari kemungkinan tersebut, hingga 11,1% pasien yang benar-benar mengalami gejala yang diakibatkan oleh interaksi obat. Pada suatu penelitian selama 10 minggu, dari 691 pasien yang masuk rumah sakit, ditemukan 68 (9,8%) pasien masuk rumah sakit karena penggunaan obat dan 3 (0,4%) pasien disebabkan oleh interaksi obat.²³⁾

c. Klasifikasi

Menurut David S. Tatro (2001), ketika evaluasi dilakukan, beberapa obat saling berinteraksi dimana hal yang paling utama adalah interaksi yang berpengaruh secara signifikan terhadap klinis. Untuk itu, interaksi obat dapat dibedakan menjadi:

1. Berdasarkan level kejadiannya, interaksi obat terdiri dari *establish* (Sangat mungkin terjadi), *probable* (interaksi bias saja terjadi), *suspected* (interaksi obat mungkin terjadi, terdapat beberapa data, namun membutuhkan studi yang lebih lanjut), *possible* (interaksi obat mungkin terjadi tetapi data masih sangat terbatas), serta *unlikely* (Interaksi obat tidak terjadi).
2. Berdasarkan onsetnya, interaksi obat dapat dibedakan menjadi dua yaitu interaksi obat dengan onset cepat (Interaksi obat terlihat dalam 24jam), dan interaksi obat dengan onset lambat (efek terlihat setelah beberapa hari bahkan beberapa minggu).
3. berdasarkan keparahannya, interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi mayor (dapat menyebabkan kematian), moderate (efek sedang), dan minor (tidak begitu bermasalah dan dapat diatasi dengan baik).
4. berdasarkan signifikasinya, interaksi obat dapat terbagi menjadi :
 - a) Signifikansi tingkat 1
interaksi memiliki keparahan mayor dan terdokumentasi *suspected*, *probable*, *establish*.

a) Signifikansi tingkat 2

Interaksi dengan tingkat signifikansi ini memiliki tingkat keparahan moderat dan terdokumentasi *suspected, probable, establish*.

b) Signifikansi tingkat 3

Interaksi dengan signifikansi tingkat tiga memiliki tingkat keparahan minor dan terdokumentasi *suspected*.

c) Signifikansi tingkat 4

Interaksi ini memiliki tingkat keparahan mayor atau moderat dan terdokumentasi *possible*.

d) Signifikansi tingkat 5

Interaksi dalam signifikansi ini yaitu tingkat keparahan minor yang terdokumentasi *possible* dan *unlikely*.²⁵⁾

Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan menjadi tiga mekanisme yaitu Interaksi farmasetik/inkompatibilitas, interaksi dengan mekanisme farmakokinetika, dan interaksi dengan mekanisme farmakodinamik.³²⁾

1) Interaksi Farmasetik atau inkompatibilitas

Interaksi ini terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat. Contoh, pencampuran penisilin dan aminoglikosida akan menyebabkan hilangnya efek farmakologik yang diharapkan.³²⁾

2) Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi apabila absorpsi, distribusi atau eliminasi (metabolisme atau ekskresi) obat objek diubah atau dipengaruhi oleh obat presipitan.

a. Absorpsi

Interaksi yang berkaitan dengan absorpsi biasanya kurang penting atau tidak bermakna klinis.³³⁾ Interaksi jenis ini meliputi:

1. Perubahan PH saluran cerna

Dalam kondisi kosong, PH lambung rendah (1-3) karena lambung memproduksi asam. Kondisi lambung yang alkalis ini dapat menyebabkan fraksi obat yang terionisasi meningkat sehingga absorpsinya berkurang.³²⁾

2. Interaksi langsung

Interaksi secara fisik/kimiawi antar obat dalam lumen saluran cerna sebelum absorpsi dapat mengganggu proses absorpsi. Interaksi ini dapat dihindarkan/sangat dikurangi jika obat yang berinteraksi diberikan dengan jarak waktu minimal 2 jam.²³⁾

3. Perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus (Motilitas Saluran Cerna)

Kecepatan pengosongan lambung biasanya hanya mempengaruhi kecepatan jumlah obat yang diabsorpsi. Ini berarti kecepatan pengosongan lambung hanya mengubah tinggi kadar puncak dan waktu untuk mencapai kadar tersebut tanpa mengubah bioavailabilitas obat.³²⁾

4. Waktu transit dalam usus

Biasanya hanya mempengaruhi absorpsi obat dalam cairan saluran cerna atau sukar diabsorpsi sehingga memerlukan waktu untuk melarutkan dan diabsorpsi, serta obat yang diabsorpsi secara aktif hanya di satu segmen usus. Obat yang memperpendek waktu transit dalam usus (metoklopramid, laksansia, antacid dan garam Mg) sehingga mempengaruhi jumlah absorpsi obat tersebut.³²⁾

5. Kompetisi untuk mekanisme absorpsi obat

Obat yang merupakan analog dari zat makanan, diabsorpsi melalui mekanisme transporter membran yang sama untuk transporter untuk zat makanan tersebut. Oleh karena itu, absorpsi obat dapat dihambat secara kompetitif oleh zat makanan yang bersangkutan.³²⁾

6. Perubahan flora usus

Pemberian anti bakteri spektrum luas akan mengubah atau mensupresi flora normal usus sehingga dapat meningkatkan atau mengurangi efektifitas obat-obat tertentu.³²⁾

7. Efek toksik pada saluran cerna

Terapi kronik dengan obat-obatan tertentu (asam mefenamat, neomisin, dan kolkisin) dapat menimbulkan sindrom malabsorpsi yang menyebabkan absorpsi obat lain terganggu.³²⁾

8. Mekanisme tidak diketahui

Beberapa obat mengurangi jumlah absorpsi obat lain dengan mekanisme yang tidak diketahui.³²⁾

b. Distribusi: Ikatan dengan protein

Ikatan obat dengan protein menyebabkan peningkatan konsentrasi obat tak terikat di plasma. Interaksi ini bermakna klinis bila obat objek merupakan obat yang fraksi terikat proteinnya tinggi (>90%) seperti amitriptilin, warfarin, fenitoin, propranolol, kuinidin dan verapamil.³³⁾

c. Metabolisme

Interaksi obat yang terkait dengan metabolisme terjadi ketika metabolisme dari obat objek dihambat atau ditingkatkan oleh obat presipitan. Terdapat dua fase dalam metabolisme obat. Fase I reaksi metabolik (dealkilasi, deaminasi, hidroksilasi atau sulfoksidasi) dibawa keluar oleh isozim (CYP450) yang merupakan objek dari interaksi. Fase II reaksi konjugasi (asetilasi, metilasi, glukuronidasi, sulfatasi) yang tidak dipengaruhi oleh interaksi. Metabolisme induksi adalah penurunan jumlah obat di tubuh, dan menurunkan efek obat. Metabolisme inhibisi berarti menghambat/memacu salah satu campuran reaksi oksidasi atau metabolit spesifik lain.^{32,33)}

d. Ekskresi

Obat dieliminasi melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubuler aktif. Jadi, obat yang mempengaruhi ekskresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma terutama obat yang tanpa lebih dahulu di metabolisme di hati.²³⁾

3) Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi. Hal ini dapat terjadi akibat kompetisi pada reseptor yang sama atau interaksi obat pada sistem fisiologi yang sama. Interaksi ini dapat terjadi secara langsung atau tidak langsung.^{23,33)} Interaksi farmakodinamik langsung terjadi ketika dua obat berperan dalam satu tempat yang sama (antagonis atau sinergis) atau dapat juga berperan pada dua tempat berbeda, namun menimbulkan efek yang sama. Sedangkan interaksi farmakodinamik yang tak langsung adalah interaksi farmakologikal, terapeetik atau efek toksik dari obat presipitan dalam suatu jalur yang dapat merubah efek terapeetik ataupun efek suatu obat objek.^{32,33)}

d. Faktor risiko

Efek keparahan interaksi obat dapat sangat bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lainnya. Berbagai faktor pemicu interaksi obat antara lain:

- 1) Usia
- 2) Polifarmasi
- 3) Gangguan organ (fungsi hati dan ginjal)
- 4) Penderita penyakit akut
- 5) Pasien dengan penyakit tidak stabil
- 6) Genetik
- 7) Pasien yang dirawat oleh lebih dari satu orang dokter.²³⁾

e. Penanganan

Waspada terhadap pasien yang memperoleh obat-obat yang diduga dapat berinteraksi dengan obat lain merupakan langkah awal dari penatalaksanaan kejadian interaksi obat. Langkah berikut adalah dengan memberitahukan kepada dokter dan mendiskusikan berbagai langkah yang di ambil untuk meminimalkan berbagai efek samping yang mungkin terjadi.²³⁾ Strategi penatalaksanaan interaksi obat meliputi:

a) Menghindari kombinasi obat yang berinteraksi

Jika risiko interaksi pemakaian obat lebih besar daripada keuntungannya, maka perlu di fikirkan untuk penggantian obat.

b) Penyesuaian dosis

Apabila hasil interaksi obat meningkatkan atau menurunkan efek obat, lakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut.

c) Pemantauan pasien

Adanya pemantauan pasien jika terdapat kombinasi obat yang sling berinteraksi. Keputusan ini tergantung dari karakteristik pasien, penyakit lain yang di derita pasien, waktu mulai menggunakan obat

yang menyebabkan interaksi dan waktu timbulnya reaksi interaksi obat.

d) Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Dilakukan apabila interaksi obat tidak bermakna klinis atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal.²³⁾

f. Makna Klinis Interaksi Obat

Dikatakan interaksi obat yang bermakna klinis adalah bila terjadi peningkatan efek toksik, atau terjadi penurunan efek dibawah ambang batas efektifitas. Serta bila kondisi terapeutik mengakibatkan perubahan yang tidak diinginkan atau komplikasi terhadap kondisi pasien.²³⁾ contoh obat yang interaksinya bermakna klinis:

1. Obat yang rentang terapinya sempit
Antiepilepsi, digoksin, litium, siklosporin, teofilin, warfarin.
2. Obat yang memerlukan pengaturan dosis teliti
Antidiabetik oral, antihipertensi.
3. Penginduksi enzim
Asap rokok, barbiturate, fenitoin, griseofulvin, karbamazepin.
4. Penghambat enzim
Amiodaron, diltiazem, eritromisina, fluoksetin, ketokonazol.²³⁾

3. Diabetes melitus

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperlikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang di sebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropati.^{10,15)} Insulin dihasilkan oleh kelenjar pankreas yakni di pulau Langerhans. Pulau Langerhans memiliki 3 sel, yakni: sel alfa(α), beta(β), dan delta(Δ). Sel- α berjumlah 25% dari total keseluruhan sel dari pulau

Langerhans dan berkontribusi dalam sekresi glukagon, sel- β berjumlah 60% dari total serta berkontribusi dalam sekresi insulin dan amilin, sedangkan sel- Δ mensekresikan somatostatin dan berjumlah 10%.¹³⁾

Manifestasi klinis diabetes melitus berupa hiperglikemia dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Jika terjadi hiperglikemi berat yang melebihi ambang ginjal, maka akan timbul glikosuria yang mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin (*poliuria*) dan timbul rasa haus (*polidipsia*). Rasa lapar yang semakin besar (*polifagia*) akan timbul sebagai akibat hilangnya glukosa bersama urin sehingga pasien akan mengeluh lelah dan mengantuk. Kekurangan relatif atau absolut insulin dapat menyebabkan penurunan ambilan glukosa oleh jaringan dan dapat menimbulkan konsekuensi yang serius seperti lipolisis dan proteolisis otot yang menyebabkan penurunan berat badan dan kelemahan, hingga asidosis karena akumulasi aseton dalam darah akibat peningkatan kadar asam lemak bebas dan gliserol yang disebut juga sebagai kejadian ketoasidosis.^{11,14,21)} Sebagian besar pasien secara klinis di klasifikasikan sebagai penderita diabetes tipe 1 (DM tipe 1, biasanya dikenal dengan diabetes bergantung insulin atau IDDM), dan diabetes tipe 2 (DM tipe 2, biasanya dikenal dengan diabetes tidak bergantung insulin atau NIDDM). Diabetes melitus atau intoleransi karbohidrat juga menyebabkan kondisi atau sindrom tertentu lainnya.²²⁾

Pada tahun 2007, diperkirakan prevalensi diabetes di Amerika Serikat adalah 7,8% (23,6 juta penduduk). Lebih dari 90% kasus adalah diabetes tipe 2. Peningkatan prevalensi diabetes disebabkan oleh peningkatan obesitas pada suatu populasi, geriatri, dan adanya faktor risiko lainnya.¹⁶⁾ Prevalensi penyakit diabetes di dunia terus meningkat, pada tahun 1995 prevalensinya 4,0% dan diperkirakan pada tahun 2025 menjadi 5,4%. Data WHO menyebutkan, angka kejadian diabetes di Indonesia mendekati 4,6%, di negara berkembang diabetes menyerang masyarakat yang berada pada usia produktif, yaitu sekitar 45 sampai 65 tahun.³⁾

Tabel I. Klasifikasi Diabetes Melitus (ADA, 2011)

1.	Diabetes Melitus Tipe 1 Destruksi sel β umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut a. Melalui proses imunologik (Otoimunologik) b. Idiopatik
2.	Diabetes Melitus Tipe 2 Bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin
3.	Diabetes Melitus Tipe Lain a. Defek genetik fungsi sel β : Kromosom 12, HNF-1 α (dahulu disebut MODY 3), Kromosom 7, glukokinase (dahulu disebut MODY 2) Kromosom 20, HNF-4 α (dahulu disebut MODY 1) Kromosom 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1 ; MODY4) Kromosom 17, HNF-1 β (MODY5) Kromosom 2, <i>NeuroD1</i> (MODY6) DNA mitokondria b. Defek genetik kerja insulin Resisten insulin tipe A, <i>Leprechaunism</i> , <i>Rabson-Mendenhall syndrome</i> , Diabetes lipoatropi c. Penyakit eksokrin pankreas: Pankreatitis Trauma/Pankreatektomi Neoplasma <i>Cistic Fibrosis</i> Hemokromatosis Pankreatopati fibro kalkulus d. Endokrinopati: Akromegali, Sindroma <i>Cushing</i> , Glukagonoma, Fenokromositoma, Hipertiroidisme, Somatostatinoma, Aldosteronoma e. Diabetes karena obat/zat kimia Glukokortikoid, hormon tiroid, asam nikotinat, pentamidin, vacor, tiazid, dilantin, interferon, agonis β -adrenergik f. Diabetes karena infeksi Sindroma <i>Stiff-man</i> , reseptor antibodi Anti-insulin, Lain-lain g. Diabetes Imunologi (jarang) h. Sidroma genetik lain: Sindroma <i>Down</i> , <i>Klinefelter</i> , <i>Turner</i> , <i>wolfram</i> , <i>Huntington</i> , <i>Chorea</i> , <i>Prader Willi</i> , Lain-lain
4.	Diabetes Melitus Gestasional Diabetes mellitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk DM Tipe 2

Menurut data WHO, diabetes merupakan penyebab utama kebutaan pada dewasa umur 20 sampai 74 tahun, dan berperan dalam berkembangnya penyakit menjadi gagal ginjal terminal. Kurang lebih 82.000 orang mengalami amputasi ekstremitas bawah setiap tahunnya, dan 75% pasien meninggal dengan diabetes tipe 2 karena gangguan kardiovaskuler.¹⁴⁾ Keluhan dan gejala yang khas ditambah hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu >200 mg/dl atau glukosa darah puasa >126 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Bila hasil pemeriksaan glukosa darah meragukan, maka perlu dilakukan pemeriksaan TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral). Impaired fasting glucose (IFG) adalah jika glukosa plasma sekurangnya 100mg/dl (5,6 mmol/L) tetapi tidak lebih dari 126 mg/dl (7,0 mmol/L). IGT (Impaired glucose tolerance) didefinisikan sebagai kadar glukosa dalam 2jam (≥ 140 mg/dl), tetapi tidak lebih dari 200mg/dl selama TTGO.^{17,20)}

Komplikasi diabetes terjadi akibat gangguan metabolik akut (hipo- atau hiperglikemia) atau pada tahap lanjut, akibat kerusakan mikro- dan makrovaskular, dimana risikonya tergantung pada control terhadap kadar glukosa dan faktor risiko vaskuler konvensional.¹⁸⁾

1. Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular diabetes melitus ditandai dengan adanya penyakit pembuluh darah kecil dan kejadian ini membutuhkan waktu 10 tahun atau lebih untuk dapat terjadi.¹⁸⁾

a) Retinopati (penyakit mata)

Satu dari tiga orang dengan diabetes mengalami penyakit mata dan 5% mengalami kebutaan pada umur 30 tahun. Retinopati terjadi akibat penebalan membrane basal kapiler yang menyebabkan pembuluh darah mudah bocor, pembuluh darah tertutup (iskemi retina dan pembuluh darah baru) dan edema macula.¹⁸⁾

b) Nefropati

Kejadian ini terjadi 15-25 tahun setelah diagnose pada 35-45% pasien dengan diabetes tipe 1 dan <20% pasien dengan diabetes tipe 2. Terjadi hiperfiltrasi glomerulus yang menyebabkan penebalan difus pada membrane basal glomerulus, bermanifestasi sebagai mikroalbuminuria (albumin dalam urin 30-300mg/hari), proteinuria hingga terjadi kegagalan ginjal.¹⁸⁾

c) Neuropati

Keadaan ini terjadi melalui beberapa mekanisme, termasuk kerusakan pada pembuluh darah kecil yang member nutrisi pada saraf perifer, dan metabolisme gula yang abnormal. Manifestasi yang terjadi berupa Neuropati sensoris perifer, mononeuropati, amiotropi dan neuropati autonom.¹⁸⁾

2. Komplikasi Makrovaskuler

Diabetes merupakan faktor risiko mayor pembentukan aterosklerosis. Penyakit jantung koroner meningkat tiga sampai lima kali lipat, dan penyakit pembuluh darah perifer meningkat hingga 40 kali. Diabetes berjalan sinergis dengan faktor risiko makrovaskular lainnya.¹⁸⁾

Penyakit kaki merupakan akibat dari penyakit pembuluh darah perifer (kaki yang dingin dan nyeri), neuropati perifer (kaki hangat, sering hanya dengan nyeri ringan), dan kecenderungan untuk terinfeksi, sehingga terbentuk ulkus, infeksi (selulitis dan osteomielitis), gangren dan kaki Charcot (kaki hangat/ panas dengan kerusakan sendi).¹⁸⁾

a. Pengobatan Diabetes Melitus

Tujuan umum dari manajemen terapi diabetes melitus adalah menurunkan risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, memperbaiki gejala diabetes, menurunkan mortalitas dan meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁵⁾ Pemantauan status metabolisme penderita diabetes melitus merupakan hal yang penting dan sebagai bagian dari pengelolaan diabetes melitus. Berikut rekomendasi beberapa kriteria yang digunakan untuk pengendalian DM :

Tabel II. Kriteria pengendalian diabetes melitus¹⁰⁾

Kriteria	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah puasa (mg/dl)	80-109	110-125	≥ 126
Glukosa darah 2 jam (mg/dl)	110-114	145-179	≥ 180
A1C	< 6,5	6,5-8	> 8
Kolesterol total (mg/dl)	< 200	200-239	≥ 240
Kolesterol LDL (mg/dl)	< 100	100-129	≥ 130
Kolesterol HDL (mg/dl)	< 45		
Trigliserida (mg/dl)	< 150	150-159	≥ 200
IMT (kg/m ³)	18,5-22,9	23-25	> 25
Tekanan Darah (mmHg)	< 130/80	130-140/80-90	> 140/90

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus untuk jangka pendek adalah menghilangkan keluhan dan gejala, mempertahankan rasa nyaman dan tercapainya target pengendalian glukosa darah. Tujuan jangka panjangnya yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit minkroangiopati dan neuropati, dan yang terakhir adalah penurunan morbiditas dan mortalitas dini penderita diabetes melitus tipe 2.⁴⁰⁾ Penatalaksanaan diabetes mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas 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.¹⁴⁾

b. Antidiabetik oral

Obat-obat antidiabetik oral terutama ditujukan untuk membantu penanganan pasien diabetes melitus tipe-2. Pemilihan obat hipoglikemik oral yang tepat sangat menentukan keberhasilan terapi diabetes.⁴⁰⁾ Klasifikasi obat oral untuk menangani penyakit diabetes melitus dapat dilihat pada table III:

Tabel III. Klasifikasi senyawa terapi oral untuk diabetes melitus.¹⁹⁾

Nama Generik	Dosis (mg)	Rekomendasi dosis awal (mg/hari)		Dosis terapeutik (mg)	Dosis maksimum (mg/hari)	Durasi (jam)
		Dewasa	Tua			
Sulfonilurea						
Asetohesamid	250;500	250	125-250	500	1500	12-18
Klorpropamid	250	250	100	250	500	24-72
Tolazamid	100;250;500	100-250	100	250	1000	12-24
Tolbutamid	250;500	1000-2000	500-1000	1000	3000	6-12
Glipizid	5;10	5	2,5-5	5	40	20
Glyburid	1,25;2,5;5	5	1,25-2,5	5	20	24
Glyburid micronized	1,5;3;6	3	1,5-3	3	12	24
Glimepirid	1;2;3	1-2	0,5-1	2	8	24
Derivate meglitinid						
Nateglinid	60;120	120 dg makan	120 dg makan	TP	120 mg 3xsehari	4
Repaglinid	0,5;1,2	0,5-1 dg makan	0,5-1 dg makan	TP	16	4
Biguanide						
Metformin	500;850;1000	500 mg 2 dd	Perhatikan fungsi ginjal	TP	2550	24
Metformin lepas lambat	500;750	500-1000 mg dg makan	Perhatikan fungsi ginjal	TP	2550	24
Tiazolidinedione						
Pioglitazon	15;30;45	15	15	TP	45	24
Rosiglitazon	2;4;8	2-4	2	TP	8 mg/hari atau 4mg 2xsehari	24
Penghambat reseptor α-Glukosidase						
Akarbose	25;50;100	25 mg 1-3 dd	25 mg 1-3 dd	TP	25-100 mg 3xsehari	1-3
Miglitol	25;50;100	25 mg 1-3 dd	25 mg 1-3 dd	TP	25-100 mg 3xsehari	1-3
Produk kombinasi						
Gliburid/Metformin	1,25/250 2,5/500 5/500	2,5-5/500 2 dd	1,25/250 2 dd Perhatikan fungsi ginjal	TP	20 pada gliburid; 2000 pada metformin	Kombinasi terapi
Glipizid/Metformin	2,5/250 2,5/500 5/500	2,5-5/500 2 dd	2,5/250 2 dd Perhatikan fungsi ginjal	TP	20 pada glipizid; 2000 pada metformin	Kombinasi terapi
Rosiglitazon/Metformin	1/500 2/500 4/500 2/1000	1-2/500 2 dd	1/500 2 dd	TP	8 pada rosiglitazon; 2000 pada metformin	

TP = Tidak ada penyesuaian

Berdasarkan cara kerjanya, agen antidiabetik oral dibagi menjadi 3 golongan yaitu: pemicu sekresi insulin (Sulfonilurea dan Glinid), penambah sensitivitas terhadap insulin (Biguanid dan Tiazolidindion) dan penghambat reseptor α -glukosidase.

i. Sekretagogue

Obat ini digunakan pada pasien diabetes melitus tipe 2. Mekanisme utama dari Sulfonilurea adalah menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas. Reseptor spesifik pada permukaan sel β pankreas mengikat Sulfonilurea pada potensi insulinotropiknya (Gliburid memiliki afinitas terbesar dan Tolbutamid memiliki afinitas yang paling kecil). Hal ini dibuktikan dengan aktivasi reseptor pada kanal kalium, menghasilkan depolarisasi sel β . Depolarisasi inilah akan mengizinkan kalsium masuk ke sel dan aktif memacu pelepasan insulin.²⁸⁾

Sulfonilurea generasi pertama adalah Tolbutamid, Chlorpropamide dan Tolazomide. Tolbutamid diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme di dalam hati. Masa kerjanya relatif singkat dengan waktu paruh eliminasi 4-5 jam, dan karena itu merupakan sulfonilurea yang paling aman digunakan untuk pasien diabetes usia lanjut. Tolbutamid paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya 500 mg sebelum makan dan sebelum tidur; namun beberapa pasien hanya memerlukan satu atau dua tablet sehari.¹⁰⁾

Chlorpropamide memiliki waktu paruh 32 jam dan dimetabolisme dengan lambat di hati menjadi produk yang masih mempertahankan aktifitas biologisnya. Chlorpropamide kontraindikasi pada pasien dengan insufisiensi hati atau ginjal. Rata-rata dosis pemeliharaan adalah 250 mg sehari, yang diberikan dalam dosis tunggal pada pagi hari.¹⁰⁾

Tolazolamid memiliki kekuatan yang sebanding dengan klorpropamid tetapi masa kerjanya lebih pendek. Tolazolamid lebih

lambat diabsorpsi dibanding dengan sulfonilurea lainnya, dan efeknya pada glukosa darah tidak segera tampak dalam beberapa jam. Waktu paruhnya sekitar 7 jam. Apabila diperlukan lebih kurang dari 500mg/hari, maka dosis tersebut harus dibagi dan diberikan dua kali sehari.²⁸⁾

Sulfonilurea generasi kedua adalah Gliburide, Glipizide dan Glimepiride. Obat tersebut digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular ataupun pada pasien usia lanjut, karena hipoglikemia yang sangat berbahaya.¹⁰⁾

Gliburide dimetabolisme di hati menjadi produk dengan aktifitas hipoglikemik yang sangat rendah. Tidak dianjurkan memberi dosis pemeliharaan lebih dari 20mg per hari.¹⁰⁾

Glipizide memiliki waktu paruh yang lebih pendek (2-4 jam) dari agen yang lebih kuat. Dosis awal yang dianjurkan 5mg/ hari yang diberikan dalam dosis tunggal. Untuk mendapatkan efek maksimal pada penurunan hiperglikemia pasca-prandial, agen tersebut dikonsumsi 30 menit sebelum sarapan. Terapi Glipizide merupakan kontraindikasi pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau ginjal yang mempunyai risiko tinggi untuk terjadi hipoglikemia.²⁸⁾ Efek samping terhadap kardiovaskular berupa edema dan syncope, pada system saraf pusat menyebabkan ansietas, depresi, pusing, mengantuk, sakit kepala, hipoestesi, insomnia, gugup, nyeri. Efek samping terhadap kulit berupa eksim, eritema, erupsi makulopapular, fotosensitifitas, pruritus, rash, dan kemerahan. Pada sistem endokrin dan metabolik, terjadi reaksi menyerupai disulfiram, hipoglikemi, hiponatremi, SIADH (jarang). Pada GI terjadi gangguan anorexia, konstipasi, diare epigastrik fullness, flatulence, gastralgia, heartburn, nausea, vomiting. Dari segi hematologi akan berefek pada agranulositopenia, anemia aplastik, diskriasias darah, anemia hemolitik, leucopenia, pansitopenia, trombositopenia. Efek samping terhadap hati berupa jaundice kolestatik dan porfiria hati. Terhadap neuromuscular dan skeletal terjadi efek samping berupa arthralgia, keram kaki,

myalgia, dan tremor. Efek samping pada system ocular dapat menyebabkan pandangan kabur. Terjadi pula efek diuretik yang bersifat minor terhadap fungsi renal. Dari segi respirasi dapat menyebabkan rhinitis. Diaphoresis dan abdominal pain.²⁶⁾

Glimepirid disetujui oleh FDA untuk digunakan sekali sehari sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan insulin untuk menurunkan glukosa darah pada pasien diabetes yang tidak mengontrol kadar glukosa darah mereka dengan cara diet dan olahraga. Satu dosis tunggal sebesar 1 mg terbukti efektif dan dosis harian maksimal yang dianjurkan adalah 8 mg. Glimepirid memiliki masa kerja yang panjang dengan paruh waktu 5 jam, sehingga memungkinkan pemberian dosis sekali sehari dan karenanya dapat meningkatkan kepatuhan untuk menggunakan obat.¹⁰⁾ efek samping yang dapat di timbulkan oleh penggunaan glimepirid adalah pusing, sakit kepala, hipoglikemia, mual, lemah, dengan persentase lebih dari 1%. Efek samping yang jarang atau kejadian kurang dari 1% berupa agranulositosis, anoreksia, anemia palastik, jaundice kolestatik, konstipasi, diare, reaksi menyerupai disulfiram, efek diuretic, edema, epigastrik fullness, nyeri GI, eritema, heartburn, hepatitis, hipoglikemia, hiponatremia, leucopenia, tes fungsi hati yang abnormal, pansitopenia, fotosensitivitas, pruritus, rash, SIADH, trombositopenia, urtikaria, vaskulitis akibat alergi, perubahan akomodasi penglihatan, muntah.²⁶⁾ Interaksi obat potensial yang terjadi pada penggunaan antidiabetik golongan sulfonilurea dapat dilihat pada lampiran 5

b) Turunan Meglitinid

Repaglinid merupakan turunan asam benzoat dan tidak berkaitan dengan senyawa sulfonilurea. Repaglitinida menstimulasi pelepasan insulin dengan cara menutup kanal kalium bergantung-ATP pada sel β pankreas. Obat ini diabsorpsi cepat dari saluran gastrointestinal. Waktu paruh obat ini sekitar 1 jam. Repaglitinida

terutama dimetabolisme di hati, sehingga harus digunakan hati-hati pada pasien insufisiensi hati. Efek samping utama repaglitinida adalah hipoglikemia.¹³⁾ efek samping yang sering terjadi dalam penggunaan repaglinid berupa sakit kepala, hipoglikemia, ISK, iskemik, nyeri dada, diare, konstipasi, kerusakan gigi, infeksi saluran urin, athralgia, nyeri punggung, sinusitis, bronchitis dan alergi. Sedangkan efek samping yang jarang terjadi berupa alopeksia, reaksi anafilaksis, aritmia, anemia hemolitik, disfungsi hepatic, hepatitis, hipertensi, jaundice, leucopenia, MI, palpitasi, pancreatitis, Steven-Johnson syndrome, dan trombositopenia.²⁶⁾

Nateglinida merupakan perangsang sekresi insulin turunan D-Fenilalanin yang efektif secara oral. Efek terapeutik utama obat ini adalah mengurangi peningkatan glikemik setelah makan bagi pasien DM tipe 2. FDA menyetujui bahwa Nateglitinida digunakan pada pasien DM tipe 2 dan paling efektif jika diberikan antara 1 sampai 10 menit sebelum makan dengan dosis 120 mg. Nateglitinida terutama dimetabolisme di hati, sehingga harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan insufisiensi hati. Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada pasien gagal ginjal.¹³⁾ reaksi efek samping yang sering muncul berupa pusing, hipoglikemia, peningkatan asam urat, berat badan menurun, artropati, infeksi saluran nafas bawah, *flu-like syndrome*, hepatitis kolestatik, jaundiece, peningkatan enzim hati, rash, pruritus, dan urtikaria.²⁶⁾

c) Biguanid

Metformin menghambat produksi glukosa di hati, terutama dengan menghambat glukoneogenetik. Terutama digunakan pada pasien yang menderita obesitas karena menurunkan berat badan. Obat ini menurunkan kadar lipid plasma dengan menurunkan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL) dan trigliserida.

Secara umum obat ini ditoleransi dengan baik dan memperbaiki pengendalian glukosa baik sebagai obat tunggal maupun dikombinasikan dengan sulfonilurea. Peningkatan berat badan dan hipoglikemia bisa membatasi penggunaannya dalam kombinasi dengan insulin. Obat ini harus dihindari oleh penderita gangguan ginjal (kreatinin serum $> 120 \mu\text{mol/L}$) karena risiko asidosis laktat. Defisiensi vitamin B12 kadang-kadang bisa terjadi akibat menurunnya absorpsi.²⁹⁾ Interaksi obat yang potensial terjadi karena penggunaan metformin dapat dilihat pada lampiran 5.

Efek samping yang sering muncul akibat penggunaan metformin adalah mual-muntah, diare, flatulensi, lemah, dada tidak nyaman, palpitasi, flushing, sakit kepala, menggigil, pusing, *lightheadedness* (ringan), rash, hipoglikemia, ketidaknyamanan abdomen, konstipasi, dyspepsia/heartburn, perubahan rasa, myalgia, infeksi saluran nafas bawah, penurunan tingkat B₁₂ (7%), peningkatan diaphoresis, *flu-like syndrome*, kelainan kuku. Sedangkan yang jarang terjadi atau kejadian kurang dari 1% adalah asidosis laktat, leukocytoclastic vasculitis, anemia megaloblastik dan pneumonitis.²⁶⁾

d) Tiazolidindion

Obat ini meningkatkan sensitivitas terhadap insulin dengan terikat pada reseptor PPAR- γ nuklear dan meningkatkan transkripsi gen-gen tertentu yang sensitif terhadap insulin. Obat ini diberikan dalam kombinasi dengan Metformin atau Sulfonilurea. Tiazolidindion tidak mempunyai keuntungan yang dapat dilihat dari terapi- terapi yang lebih lama dan keamanan penggunaan jangka panjang tidak diketahui.²²⁾

e) Inhibitor α - Glikosidase

Ada dua obat golongan Inhibitor α -Glikosidase yaitu Akarbosa dan Miglitol. Golongan ini menghambat enzim (Maltase, Isomaltase, Sukrase dan Glukoamilase) di usus halus, menunda pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks. Efek samping saluran pencernaan seperti flatulen, perut kembung, rasa yang tidak nyaman di bagian perut dan diare sangat umum terjadi dan terbatas pada penggunaan Inhibitor α - Glikosidase ini. Dosis Akarbosa dan Miglitol hampir sama, yaitu dosis awal yang rendah (25 mg dengan makanan per hari), kemudian ditingkatkan (sampai beberapa bulan) menjadi 50 mg tiga kali sehari pada pasien dengan berat badan ≤ 60 kg atau 100 mg tiga kali sehari pada pasien dengan berat badan > 60 kg. Kedua obat ini digunakan ketika gigitan makanan yang pertama sehingga obat dapat segera menghambat aktifitas enzim. Inhibitor α -Glikosidase dikontraindikasikan pada pasien dengan short-bowel syndrome or inflammatory bowel disease dan tidak dapat di metabolisme pada pasien dengan serum kreatinin > 2 mg/dL.

a. **Terapi Insulin**

Insulin adalah polipeptida yang mengandung 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai (A dan B) yang dihubungkan dengan ikatan disulfida. Suatu prekursor, yang disebut proinsulin, dihidrolisis dalam granula penyimpanan untuk membentuk insulin dan peptida C residual. Granula menyimpan insulin sebagai kristal yang mengandung zink dan insulin.²²⁾ Insulin berperan dalam penyimpanan lemak seperti glukosa (termasuk sumber energi) ke target sel yang khusus dan mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi metabolik dari bermacam- macam jaringan.¹⁰⁾

Disamping fungsinya membantu transport glukosa masuk ke dalam sel, insulin mempunyai pengaruh yang sangat luas terhadap metabolisme, baik metabolisme karbohidrat dan lipid, maupun metabolisme protein dan

mineral. insulin akan meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis, serta meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel. Itu sebabnya, gangguan fungsi insulin dapat menyebabkan pengaruh negatif dan komplikasi yang sangat luas pada berbagai organ dan jaringan tubuh.¹⁴⁾

a. Penggolongan Sediaan Insulin

Insulin dari manusia diproduksi dengan teknik rekombinasi DNA (biosintetik insulin dari manusia) sebagai Humulin dan sebagai Novolin. Pembagian insulin meliputi formulasi reguler (R), NPH (N), Lente (L), atau Ultralente (U). Empat tipe insulin yang tersedia meliputi: Insulin masa kerja singkat (*Short-acting/Insulin*), Insulin masa kerja sedang (*Intermediate-acting*), Insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat dan Insulin masa kerja panjang (*Long-acting insulin*).¹⁷⁾ Tabel IV menggambarkan penggolongan insulin berdasarkan mula dan masa kerjanya.

Tabel IV. Penggolongan insulin berdasarkan mula dan masa kerja¹⁴⁾

Jenis sediaan Insulin	Mula kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa kerja (jam)
Masa kerja Singkat <i>Shortacting/Insulin</i>	0,5	1-4	6-8
Masa kerja Sedang	1-2	6-12	18-24
Masa kerja Sedang, Mula kerja cepat	0,5	4-15	18-24
Masa kerja panjang	4-6	14-20	24-36

Dosis insulin pada diabetes melitus tipe 2 yang secara signifikan resisten terhadap insulin diperlukan dosis yang lebih besar. Dosis yang sangat besar dipercaya mendasari resistensi insulin dan sensitifitas penggunaan insulin oral. Efek samping insulin pada kardiovaskular berupa palpitasi dan takikardi, pada CNS dapat menyebabkan fatigue, sakit kepala, hipotermia, dan kebingungan. Urtikaria dan kemerahan merupakan efek samping yang terjadi pada kulit. Endokrin dan metabolic dapat terjadi

hipoglikemia dan hipokalemi, sedangkan pada gastrointestinal dapat menyebabkan kelaparan, dan mual. Neuromuscular dan skeletal dapat mengalami tremor dan paresthesia. Pandangan mata kabur, anafilaksis, alergi local dan sistemik juga dapat terjadi akibat penggunaan insulin.²⁶⁾ interaksi obat yang mungkin terjadi pada penggunaan insulin dapat dilihat pada tabel V.

Tabel V. Interaksi insulin dengan obat lain^{25,27,29,30)}

Obat	Interaksi Obat	Level signifikansi	Efek potensial	Penatalaksanaan
Insulin	β-Bloker (cardioselektif: acebutolol, atenolol, betaxolol, esmolol, metoprolol)	5	Meningkatkan efek hipoglikemi insulin	Berdasarkan dokumen yang ada. Tidak diperlukan intervensi klinis
Insulin	β-Bloker (cardioselektif: acebutolol, atenolol, betaxolol, esmolol, metoprolol)	2	Memperpanjang efek hipoglikemi dengan menutupi gejala hipoglikemi	Gunakan β-Bloker dengan kardioselektifitas atau aktifitas simpatomimetik interinsik bila mungkin
Insulin	Clofibrat	3	Meningkatkan respon hipoglikemi insulin	Monitoring gejala dan tanda hipoglikemi. turunkan dosis insulin bila perlu dan lakukan monitoring gula darah
Insulin	Diltiazem	4	Menurunkan efektifitas hipoglikemik insulin	Tidak ada perhatian khusus yang diberikan, bila diduga terjadi interaksi, usulkan peningkatan dosis insulin.
Insulin	Etanol	1	Meningkatkan efek hipoglikemi insulin	Gunakan etanol secara tidak berlebihan dan dengan makanan
Insulin	Fenfluramin	2	Fenfluramin potensial terhadap efek hipoglikemi insulin	Monitoring konsentrasi gula darah dengan teliti dan sesuaikan regimen insulin jika diperlukan untuk menghindari hipoglikemi
Insulin	MAOI (isocarboxazid, pargilin, tranilsipromin, fenelzin)	2	Penggunaan bersama MAOI berespon potensial terhadap insulin dan menunda kesembuhan dari hipoglikemi	Monitoring seksama kadar gula dalam darah dan sesuaikan dosis insulin sesuai kebutuhan
Insulin	Salisilat (aspirin, Na.salisilat, salsalat, Na.tiosalisilat, bismuth subsalisilat, kolin salisilat, Mg.Salisilat)	2	Penurunan glukosa plasma dari insulin	Monitoring konsentrasi gula darah dan perbaiki regimen insulin bila diperlukan
Insulin	Tetrasiklin (Demeklosiklin, Doxisiklin, metasiklin, minosiklin, oxitetrasiklin, tetrasiklin)	4	Kemampuan insulin untuk menyebabkan hipoglikemi meningkat	Monitoring seksama konsentrasi gula darah pada pasien DM; perbaiki regimen insulin bila di perlukan untuk menghindari hipoglikemi

b. Terapi kombinasi

Pemberian antidiabetik oral maupun insulin selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respons kadar glukosa darah. Bersamaan dengan pengaturan diet dan kegiatan jasmani, bila diperlukan dapat dilakukan pemberian antidiabetik oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Terapi dengan antidiabetik oral kombinasi, harus dipilih dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja berbeda. Bila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai, dapat pula diberikan kombinasi tiga antidiabetik oral dari kelompok yang berbeda atau kombinasi antidiabetik oral dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinik dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai dipilih terapi dengan kombinasi tiga antidiabetik oral.³⁷⁾

Untuk kombinasi antidiabetik oral dan insulin, yang banyak dipergunakan adalah kombinasi antidiabetik oral dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Dengan pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat diperoleh kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar jam 22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Bila dengan cara seperti di atas kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol, maka obat hipoglikemik oral dihentikan dan diberikan insulin saja.³⁷⁾

4. Profil Rumah Sakit

RSU PKU Muhammadiyah adalah salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta yang merupakan amal usaha Pimpinan Persyarikatan Muhammadiyah. Merupakan rumah sakit terakreditasi 12 bidang

pelayanan kesehatan yang digunakan sebagai tempat pendidikan bagi calon dokter dan perawat.³⁸⁾ Menurut PerMenKes RI No: 159b/MenKes/Per/II/1988 yang dimaksud dengan rumah sakit adalah sarana upaya kesehatan yang menyelenggarakan kegiatan pelayanan kesehatan serta dapat dimanfaatkan untuk pendidikan tenaga kesehatan dan penelitian. Pelayanan kesehatan yang diberikan berupa pelayanan rawat jalan, rawat inap, gawat darurat yang mencakup pelayanan medik dan penunjang medik. Adapun visi dan misi didirikannya Yogyakarta ialah sebagai berikut:

a. Visi

Menjadi rumah sakit Islam yang berdasarkan pada Al Qur'an dan As Sunah Rasulullah SAW dan sebagai rujukan terpercaya di Daerah Istimewa Yogyakarta dan Jawa Tengah dengan kualitas pelayanan kesehatan yang islami, profesional cepat, nyaman, dan bermutu, setara dengan kualitas rumah sakit-rumah sakit terkemuka di Indonesia dan Asia.

b. Misi

- 1) Mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi semua lapisan masyarakat melalui pendekatan pemeliharaan, pemulihan kesehatan secara menyeluruh sesuai dengan peraturan atau ketentuan perundang-undangan.
- 2) Mewujudkan peningkatan mutu bagi tenaga kesehatan melalui sarana pelatihan dan pendidikan yang diselenggarakan secara profesional dan sesuai tuntunan ajaran islam.

Selain visi dan misi tersebut, pertumbuhan dan perkembangan. Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta juga dimaksudkan untuk mendukung tersedianya sarana serta jasa pelayanan kesehatan yang berkualitas bagi semua lapisan masyarakat.³⁸⁾ Adapun tugas dan fungsi rumah sakit yaitu:

a. Tugas Pokok

Tugas pokok rumah sakit adalah melakukan upaya kesehatan secara berdaya guna dan berhasil guna dengan mengutamakan upaya penyembuhan dan pemulihan yang dilaksanakan secara serasi dan terpadu dengan upaya peningkatan dan pencegahan serta melakukan upaya rujukan.³⁹⁾

b. Fungsi Rumah Sakit

Adapun fungsi rumah sakit adalah:

- (1) Menyelenggarakan pelayanan medik
- (2) Pelayanan penunjang medik dan non medik
- (3) Pelayanan dan asuhan keperawatan
- (4) Pelayanan rujukan
- (5) Pendidikan dan pelatihan
- (6) Pelatihan dan pengembangan, dan
- (7) Administrasi umum dan keuangan.³⁹⁾

B. Keterangan Empiris

Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh gambaran mengenai macam reaksi obat merugikan (ROM) dan Interaksi obat (IO) antidiabetik serta persentase kejadian Adverse ROM dan IO di bangsal kelas II RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010 yang meliputi efeksamping dan interaksi obat yang bermakna klinis.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat observasional dengan rancangan penelitian potong lintang deskriptif. Pengambilan data dilakukan menggunakan metode prospektif dari data rekam medis dan hasil wawancara pasien yang dinilai dengan algoritma naranjo. Penelitian ini dilakukan pada pasien diabetes di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April sampai Juni 2010.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April sampai Juni 2010 di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Pengambilan data dilakukan setiap hari pada pukul 14.00 hingga 16.30 WIB.

C. Populasi dan Sampel

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien diabetes melitus yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Populasi terjangkau adalah pasien diabetes melitus yang mendapatkan terapi Antidiabetik dan menjalani rawat inap di bangsal kelas II Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan April sampai Juni 2010. Sampel diambil dari populasi terjangkau. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang menggunakan obat antidiabetik dengan dosis yang sesuai di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan masa rawat inap minimal 3 hari. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien yang menolak berpartisipasi atau tidak merespon terhadap pertanyaan algoritma Naranjo.

D. Batasan Operasional Variabel

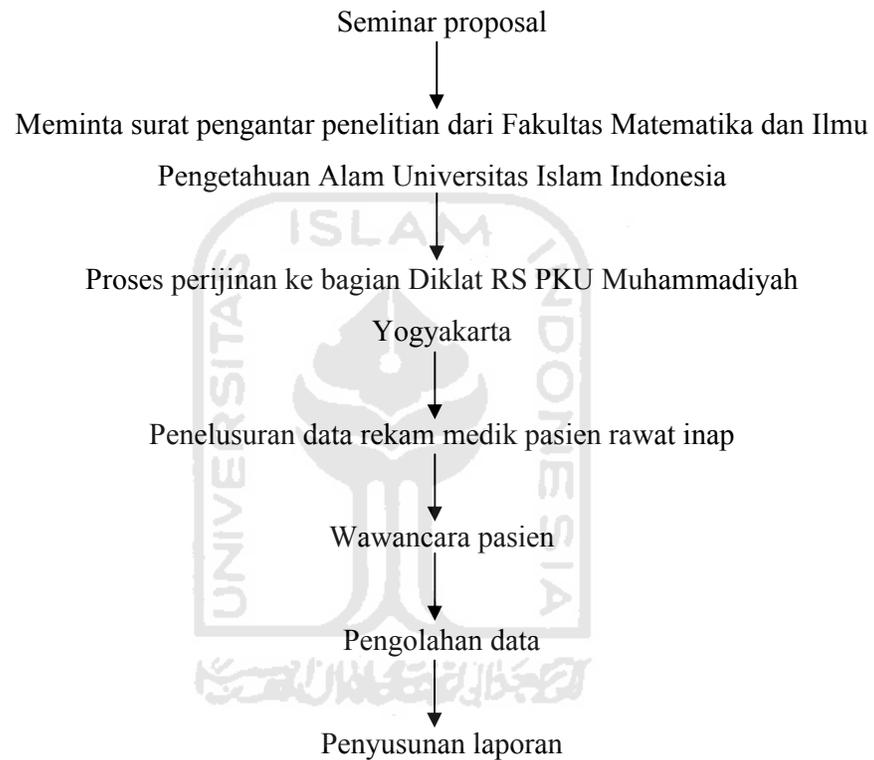
Untuk memperoleh keseragaman penelitian, berdasarkan teori- teori yang telah dipaparkan sebelumnya maka disusunlah batasan-batasan variabel operasional yang digunakan dalam penelitian ini. Adapun batasan operasional dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pasien dalam penelitian ini adalah semua sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Antidiabetik adalah senyawa yang digunakan dalam pengobatan diabetes mellitus berupa antidiabetik oral dan insulin berdasarkan catatan rekam medis.
3. Reaksi obat merugikan (ROM) adalah respon terhadap antidiabetik yang berbahaya yang tidak diinginkan baik tipe A maupun tipe B berdasarkan algoritma naranjo.
4. ROM antidiabetik adalah efek samping yang terjadi berkaitan dengan terapi obat yang sedang diberikan pada pasien (aktual).
5. Algoritma naranjo, Skala Naranjo, atau Naranjo nomogram adalah kuesioner yang dirancang oleh *Naranjo et al.* untuk menentukan kemungkinan apakah ADR sebenarnya disebabkan oleh obat dan bukan dari faktor-faktor lain. Probabilitas ditetapkan melalui skor dan di sebut *Doubtful, Possible, Probable* atau *Definite*.
6. Interaksi obat (IO) pada penelitian ini adalah interaksi yang terjadi karena penggunaan antidiabetik dengan obat lain yang diberikan pada hari yang sama sehingga terjadi modifikasi efek terapi antidiabetik.
7. Gambaran interaksi obat secara potensial adalah pola mekanisme IO dan level signifikansi pasien yang menggunakan antidiabetik dengan kemungkinan berinteraksi dengan obat lain atau antidiabetik lain berdasarkan literatur tatro (2001) dan stokley (2008).
8. Gambaran IO secara aktual adalah kejadian IO dilihat dari ada tidaknya kejadian klinis yang terkait dengan hipoglikemi dan hiperglikemi pasien.

E. Cara Penelitian

1. Jalannya penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam 3 tahap, yakni pengajuan proposal dan pengurusan ijin penelitian, proses penelusuran data dan analisis hasil. Jalannya penelitian secara singkat dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Skema jalannya penelitian

2. Pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan secara prospektif dan disajikan secara deskriptif. Data diperoleh dari hasil wawancara dengan dokter dan pasien serta dengan mencatat informasi penting dari rekam medis yang telah dibuat oleh praktisi medis di RSU PKU Muhammadiyah

Yogyakarta selama bulan April hingga Juni tahun 2010. Informasi penting yang digunakan adalah:

- a. Data dari rekam medik berupa:
 - i. Data pasien meliputi usia dan jenis kelamin
 - ii. Data penyakit yakni diagnosis, riwayat penyakit dan data laboratorium.
 - iii. Data obat yang digunakan yaitu dosis, frekuensi dan jarak waktu pemberian obat.
- b. Data wawancara meliputi:
 - i. Keluhan subjektif
 - ii. Waktu penggunaan obat

F. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari rekam medik pasien dianalisis secara deskriptif untuk mendapatkan informasi yang meliputi:

1. Karakteristik pasien meliputi usia dan jenis kelamin
 - a. Usia pasien, dibagi berdasarkan beberapa kelompok usia. Persentase jumlah pasien pada kelompok usia tertentu dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$= \frac{\text{Jumlah pasien pada interval usia tertentu}}{\text{Jumlah total pasien}} \times 100\%$$
 - b. Jenis kelamin, dibagi berdasarkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Persentase masing-masing jenis kelamin dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$= \frac{\text{Jumlah pasien tiap jenis kelamin}}{\text{Jumlah total pasien}} \times 100\%$$
2. Kejadian Reaksi obat merugikan (ROM) khususnya efek samping obat yang bermakna klinis.

3. Tahap-tahap penentuan kejadian Reaksi obat merugikan (ROM) yaitu:
 - a. Penelusuran data obat yang digunakan pasien berdasar rekam medis dan catatan perawat
 - b. Identifikasi ROM secara teoritis berdasarkan algoritma naranjo menggunakan data-data dari rekam medik
 - c. Diskusi antara peneliti bersama klinisi untuk menetapkan ROM yang bermakna klinis/aktual.
4. Persentase kejadian ROM dihitung dari jumlah tiap penyebab ROM dibagi dengan jumlah kejadian ROM seluruhnya dikalikan dengan 100%.
5. Kejadian interaksi obat ditentukan berdasarkan studi literatur *Drug Interaction Fact* (Tatro,2001), *Drug Interaction* (Stockley, 2008) untuk mengetahui:
 - a. Persentase kasus terjadinya Interaksi Obat

$$= \frac{\text{Jumlah pasien yang mengalami Interaksi Obat}}{\text{Total Jumlah pasien}} \times 100\%$$
 - b. Pola mekanisme Interaksi Obat

$$= \frac{\text{Jumlah Interaksi Obat tiap pola mekanisme}}{\text{Jumlah total kejadian Interaksi Obat}} \times 100\%$$
 - c. Level signifikansi Interaksi Obat

$$= \frac{\text{Jumlah kejadian Interaksi Obat tiap level signifikansi}}{\text{Jumlah total jenis Interaksi Obat}} \times 100\%$$

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran tingkat kejadian reaksi merugikan dan interaksi obat pada pasien DM yang menjalani rawat inap di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Penelitian dilakukan di bangsal kelas II RSUD PKU Muhammadiyah di Jl. Kyai H. Ahmad Dahlan No. 20 Yogyakarta.

Proses pengambilan data dilakukan dengan mengambil informasi penting dari rekam medis pasien yang menggunakan antidiabetik yang dibutuhkan untuk menganalisa potensi reaksi obat merugikan (ROM) dan interaksi obat, kemudian mewancarai pasien satu per satu mengenai penggunaan obat serta keluhan pasien setelah menggunakan obat. Sebagai data penunjang, data yang dikumpulkan melalui rekam medik meliputi catatan karakteristik pasien, riwayat penggunaan obat, dan data laboratorium yang mencakup data kadar gula darah sewaktu (GDS).

Dari hasil penelusuran data selama rentang waktu antara April 2010 sampai dengan Juni 2010, diketahui sebanyak 62 pasien di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi. Sembilan pasien dieklusi karena pasien tidak dapat merespon pertanyaan sehingga diperoleh 53 pasien. Data yang diperoleh disajikan dan diuraikan secara deskriptif untuk menggambarkan tingkat kejadian reaksi obat merugikan dan interaksi obat.

A. Karakteristik Pasien

1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Menurut Rachmah (2006) umur merupakan salah satu faktor risiko penyakit diabetes melitus. Hampir setiap studi menunjukkan bahwa prevalensi gangguan toleransi glukosa dan diabetes melitus meningkat seiring dengan peningkatan usia. Lima puluh empat pasien terdistribusi dalam 3 kelompok usia yaitu <45 tahun, antara 45-65 tahun, dan >65 tahun. Pengelompokan usia ini dilakukan untuk mengetahui pada rentang usia berapa kasus diabetes melitus banyak terjadi. *World Health*

Organization (WHO) menyebutkan bahwa setelah seseorang mencapai usia 30 tahun, maka kadar glukosa darah akan naik sekitar 5,6-13% per tahun pada 2 jam setelah makan. Distribusi pasien yang terdiagnosa DM berdasarkan usia ditunjukkan pada tabel VI.

Tabel VI. Distribusi jumlah dan persentase pasien diabetes melitus berdasarkan usia yang menjalani rawat inap di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010

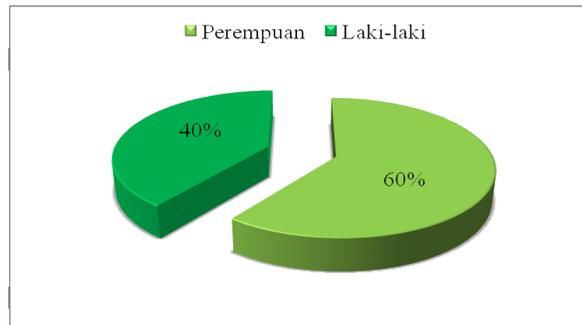
Umur	Laki-laki	Perempuan	Total	Persentase (%)
< 45 Tahun	4	6	10	18,87
45-65 Tahun	12	18	30	56,60
> 65 Tahun	5	8	13	24,53
Jumlah	21	32	53	100

*Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah pasien sesuai kelompok usia dengan total jumlah pasien.

Hasil penelitian menunjukkan kelompok yang paling banyak terserang DM adalah kelompok usia 45-65 tahun yaitu 56,60% dari total 53 pasien. Pada tabel VI juga dapat terlihat jelas bahwa pasien yang paling sedikit terdiagnosa DM berada pada rentang usia dibawah 45 tahun dengan persentase 18,87%. Rachmah (2006) menjelaskan kenaikan kadar glukosa darah pada usia lanjut disebabkan karena 4 faktor. Faktor-faktor tersebut adalah perubahan komposisi tubuh, turunnya aktifitas fisik yang mengakibatkan penurunan jumlah reseptor insulin, pola makan pada usia lanjut, dan resistensi insulin.

2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelaminnya untuk mengetahui perbandingan jumlah pasien yang didiagnosa DM yang terjadi antara pasien laki-laki dan perempuan. Distribusi pasien yang terdiagnosa DM berdasarkan jenis kelamin ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Distribusi jumlah dan persentase pasien yang terdiagnosa DM berdasarkan jenis kelamin pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010.

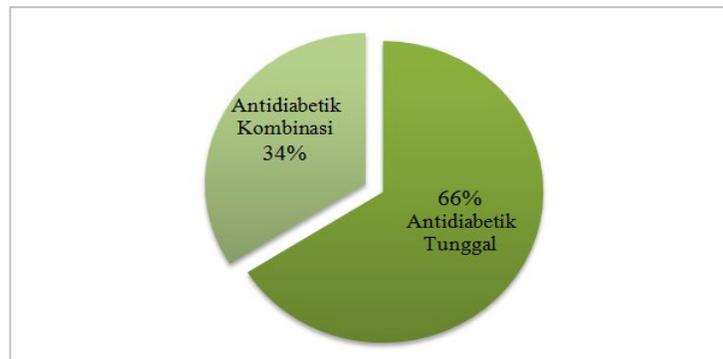
Hasil penelitian pada gambar 1 menunjukkan bahwa jumlah pasien yang banyak menjalani rawat inap dengan diagnosa diabetes melitus pada bulan April hingga Juni tahun 2010 adalah pasien perempuan dengan persentase 60% (32 pasien). Laki-laki jumlahnya lebih kecil yaitu 21 pasien atau 40% dari total 53 pasien. Jumlah ini Sesuai dengan pernyataan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 bahwa telah terjadi pergeseran jumlah penderita diabetes dengan angka yang lebih dominan kaum perempuan (6,4%) dibanding laki-laki (4,9%) namun PERKENI menyatakan bahwa jenis kelamin tertentu bukan merupakan faktor risiko terjadinya DM.¹²⁾

B. Profil Penggunaan Obat

Secara garis besar, diabetes melitus diterapi dengan dua macam penatalaksanaan yaitu terapi tanpa obat dan terapi dengan obat. Terapi dengan obat dapat dilakukan dengan pemberian insulin, antidiabetik oral, ataupun kombinasi dari keduanya.

1. Antidiabetik

Berdasarkan data penelitian diperoleh kelompok pasien yang menerima terapi antidiabetik tunggal dan terapi kombinasi 2 atau lebih antidiabetik. Distribusi pasien yang menerima terapi secara spesifik dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Distribusi jumlah dan persentase pasien yang menggunakan antidiabetik tunggal dan kombinasi pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010.

Pada gambar 2 dapat dilihat dengan jelas bahwa sebanyak 67% atau 35 pasien diberikan terapi antidiabetik tunggal dan untuk terapi kombinasi dua atau lebih antidiabetik adalah 33% atau 18 pasien DM. Hal ini sesuai dengan PERKENI yaitu kombinasi oral memberi kemungkinan untuk membentuk aksi yang saling melengkapi dan berpotensi menunda progresivitas penyakit dan menunda atau mencegah perkembangan komplikasi. Keberhasilan terapi diabetes melitus tergantung dari pemilihan obat yang tepat. Terapi dapat dilakukan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dari beberapa jenis obat dengan mekanisme kerja yang berbeda, tergantung dari tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien secara umum. Meskipun sebagian besar pasien diabetes melitus tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30 % ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi antidiabetik oral.

2. Golongan dan Macam-macam Jenis Antidiabetik

Menurut ADA, antidiabetik yang sesuai untuk pasien diabetes melitus yang masih ringan maupun menengah tingkat keparahannya adalah golongan sulfonilurea dan atau golongan biguanid.¹⁾ Adapun persentase pasien yang mendapatkan terapi berdasarkan golongan antidiabetik yang diberikan dapat dilihat pada Tabel VII.

Tabel VII. Distribusi jumlah dan persentase penggunaan antidiabetik berdasarkan jenis pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta bulan April hingga Juni tahun 2010.

Obat	Σ	%*
Metformin	20	37,72
Glibenklamid	2	3,76
Glikazid	1	1,89
Glimepirid	1	1,89
Insulin	8	15,07
Metformin + Glimepirid	1	1,89
Metformin→Glibenklamid	1	1,89
Metformin→Metformin+ Glimepirid	1	1,89
Metformin→Metformin+ Insulin	1	1,89
Metformin+Insulin→Insulin→Metformin→Metformin+Insulin→Metformin	1	1,89
Metformin+Insulin→Metformin→Insulin→Vildagliptin+Insulin→Vildagliptin	1	1,89
Glibenklamid+Metformin	2	3,76
Glibenklamid→Insulin	1	1,89
Glibenklamid→Metformin→Glibenklamid+Metformin→Metformin	1	1,89
Glikazid→Glikazid+Insulin→Glikazid	1	1,89
Glimepirid→Glimepirid+Metformin	1	1,89
Glimepirid→Glimepirid+Insulin→Glimepirid	1	1,89
Glimepirid→Glimepirid+Insulin→Insulin	1	1,89
Glimepirid+Metformin→Glimepirid→Insulin	1	1,89
Glimepirid+Insulin→Glimepirid→Insulin	1	1,89
Insulin→Metformin	1	1,89
Insulin→Metformin+Glimepirid	1	1,89
Insulin→Glimepirid+Insulin→Glimepirid	1	1,89
Insulin→Glibenklamid+Metformin+Insulin→Glibenklamid+Metformin	1	1,89
Insulin→Metformin→Insulin+Metformin→Metformin	1	1,89
Total	53	100

* Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah penggunaan masing-masing antidiabetik dengan total jumlah pasien pengguna masing-masing antidiabetik.

Tabel VII menunjukkan golongan bigunid yaitu metformin merupakan antidiabetik yang paling banyak digunakan pada pasien diabetes mellitus yang dirawat di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta periode April-Juni 2010 yakni mencapai angka 37,72%. Metformin HCl merupakan *first line* terapi dari diabetes melitus dan lebih baik dibandingkan sulfonilurea. Metformin HCl memiliki aksi farmakologis dengan meningkatkan *uptake* glukosa ke jaringan.¹⁵⁾ Hal serupa juga tampak pada penggunaan insulin dengan porsi 15,07%. Selain itu, penggunaan kombinasi sulfonilurea-biguanid dan insulin-

biguanid juga banyak digunakan karena dapat menurunkan mortalitas pasien dan efektif dapat mengontrol kadar gula darah sehingga berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien .¹²⁾

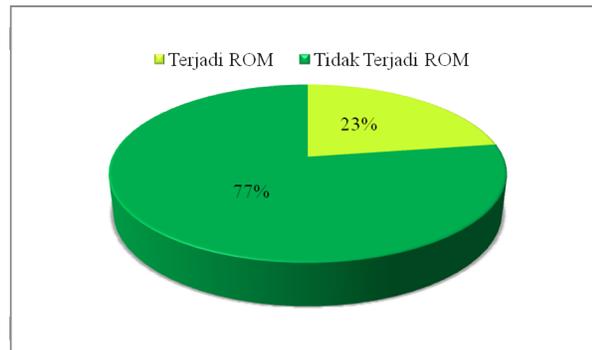
Terapi antidiabetik golongan sulfonilurea bekerja dengan cara menstimulasi pelepasan insulin dari sel β -pankreas sehingga pasien harus mempunyai sel β -pankreas yang berfungsi parsial agar obat ini dapat bekerja maksimal. Hampir seluruh obat golongan ini dieksresikan melalui empedu dan usus sehingga dapat diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan ginjal yang agak berat.¹⁵⁾

Pada terapi farmakologi DM, apabila satu macam antidiabetik oral tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah maka dianjurkan menggunakan kombinasi daripada meningkatkan dosis. Hal ini dilakukan untuk menurunkan risiko munculnya efek samping dan toksisitas.¹⁵⁾ Diabetes melitus merupakan suatu keadaan hiperglikemik karena keabnormalan sistem tubuh. Berbagai referensi menyatakan bahwa terapi DM tidak hanya dengan obat tetapi akan optimal jika disertai dengan terapi non obat seperti edukasi, diet dan olahraga.¹⁾

C. Reaksi Obat Merugikan

1. Kejadian reaksi obat merugikan

Food and Drug Administration (FDA) mengartikan reaksi obat merugikan sebagai setiap kejadian yang merugikan dalam penggunaan suatu obat. Sebenarnya RSUD Muhammadiyah telah membentuk program *patient safety* yang tidak hanya berfokus pada monitoring reaksi obat merugikan, tapi juga hal-hal lain yang dapat meningkatkan keselamatan pasien. Namun dalam perjalanannya hingga saat ini program ini masih kurang intensif. Untuk mengetahui pola reaksi obat merugikan pada pasien diabetes melitus di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta, maka penelitian inipun dilakukan. Distribusi jumlah dan persentase pasien yang mengalami ROM dan tidak mengalami ROM dapat dilihat pada gambar berikut.

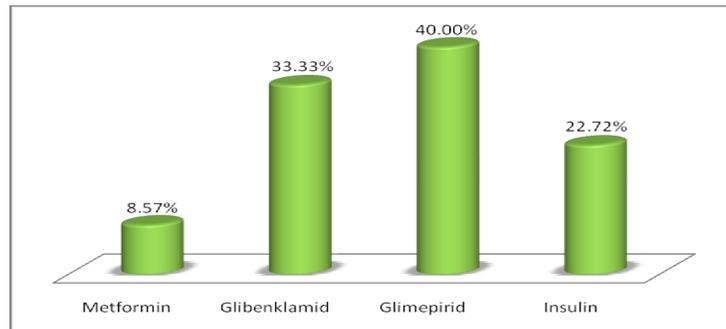


Gambar 3. Distribusi persentase pasien yang mengalami ROM dan tidak mengalami ROM.

Penggunaan antidiabetik pada pasien Diabetes melitus di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April-Juni 2010 menyebabkan kejadian ROM sebesar 23% atau sebanyak 12 pasien, sedangkan sisanya sebesar 41 pasien (77%) tidak mengalami reaksi obat merugikan akibat penggunaan antidiabetik. Data keluhan yang didapat, selanjutnya dianalisa dengan algoritma Naranjo sehingga didapatkan skor rata-rata untuk tiap ROM. Hal ini dilakukan untuk melihat derajat kepastian untuk ROM yang disebabkan oleh suatu obat.

2. Reaksi obat merugikan pada tiap jenis antidiabetik.

Selama bulan April-Juni 2010, antidiabetik yang digunakan pada pasien diabetes melitus di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta adalah obat golongan biguanid (metformin), golongan sulfonilurea (glimepirid, glikazid, glibenklamid) dan insulin. Terdapat 35 pasien yang menggunakan metformin, 9 pasien yang menggunakan glibenklamid, 10 pasien menggunakan Glimepirid dan 22 pasien yang menggunakan insulin sebagai terapi diabetesnya. Gambar 4 memperlihatkan persentase reaksi obat merugikan masing-masing antidiabetik.

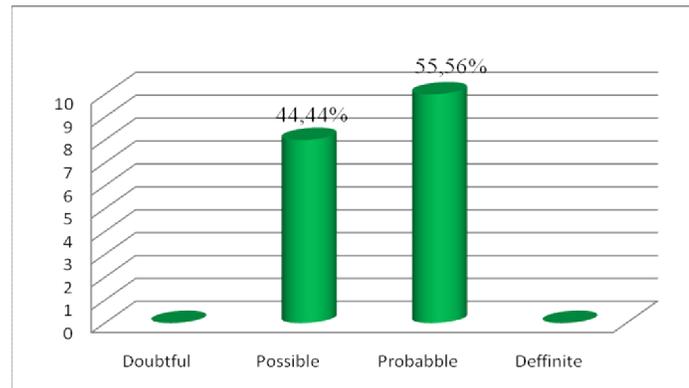


*Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah pasien yang mengalami ROM masing-masing antidiabetik dengan total pasien yang mendapat antidiabetik.

Gambar 4. Persentase kejadian reaksi obat merugikan berdasarkan jenis antidiabetik pada pasien DM

Gambar 4 menunjukkan bahwa antidiabetik yang paling banyak menimbulkan ROM adalah glimepirid dengan persentase 40% (4 pasien) dan yang paling sedikit adalah metformin dengan persentase sebesar 8,57% (3 pasien). Hal ini terjadi karena minimnya penggunaan glimepirid baik secara tunggal maupun kombinasi sebagai terapi diabetes sedangkan penggunaan metformin yang tinggi baik secara tunggal maupun kombinasi, namun menyebabkan persentase kejadian reaksi obat merugikan yang diakibatkan oleh obat ini menjadi paling sedikit dibandingkan penggunaan obat antidiabetik oral lainnya seperti glibenklamid.

Jumlah kejadian reaksi obat merugikan memiliki derajat kepastian yang ditetapkan dengan menggunakan algoritma naranjo dan ditemukan 18 kejadian reaksi obat merugikan dalam penggunaan antidiabetik dengan total 12 pasien yang mengalami ROM. Persentase ROM berdasarkan derajat kepastian algoritma naranjo dapat dilihat dari gambar berikut.



*Persentase ini dihitung dengan membandingkan jumlah kejadian reaksi obat merugikan dengan total kejadian ROM antidiabetik yaitu 18 kejadian

Gambar 5. Persentase ROM berdasarkan derajat kepastian algoritma naranjo.

Dari gambar diatas dapat dilihat bahwa ROM antidiabetik yang terjadi memiliki derajat kepastian *possible* (kemungkinan kecil terjadinya ROM) dan *probable* (kemungkinan besar terjadinya ROM). Hal ini bermakna bahwa sebesar 44,44% ROM yang terjadi pada pasien DM di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta adalah ROM dengan derajat kepastian *Possible*. Artinya ROM tersebut memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain. ROM yang paling tinggi tingkat kejadiannya adalah ROM dengan derajat kepastian *Probable* (55,56%). Artinya, ROM yang paling banyak terjadi adalah ROM yang berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu, urutan waktu pemberian obat dan terjadinya reaksi adalah wajar serta suatu reaksi yang tidak biasa dari obat dengan tidak adanya faktor lain. Berikut ini akan diuraikan mengenai ROM masing-masing antidiabetik:

a. Metformin

Metformin adalah jenis antidiabetik oral yang paling banyak digunakan pada pasien DM di RSUD Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April hingga Juni tahun 2010. ROM yang paling banyak ditimbulkan oleh penggunaan metformin adalah Mual-Muntah. Jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan antidiabetik golongan biguanid ini dapat dilihat pada tabel VIII.

Tabel VIII. Distribusi jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan Metformin

No. Pasien	ROM	N	Persentase (%)	Skor Naranjo rata-rata
16, 26, 31.	Mual-Muntah	3	8,57	+4
26	Nyeri perut	1	2,85	+5
Total				8,57 %

N = Jumlah pasien

* Persentase dihitung dari jumlah pasien dari masing-masing reaksi merugikan dibandingkan dengan total pasien yang diberikan metformin yaitu 35 pasien

Tabel VIII menunjukkan bahwa ROM yang dirasakan pasien yang disebabkan oleh metformin adalah mual-muntah dan nyeri gastrik. Derajat kepastian untuk keluhan mual dan muntah adalah *Possible*. Ini bermakna bahwa mual-muntah yang terjadi pada pasien DM akibat penggunaan metformin adalah ROM yang memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain. Umumnya ROM akibat penggunaan metformin tidak diterapi dan akan menurun seiring semakin seringnya penggunaan obat, namun pada pasien dengan nomor urut 26 dilakukan pengurangan dosis untuk menurunkan keluhan ini.

Nyeri perut memiliki skor rata-rata naranjo yang bermakna *probable*, hal ini berarti bahwa kejadian ROM yang terjadi suatu reaksi yang tidak biasa dari metformin dengan tidak adanya faktor lain. Pada pasien dengan nomor urut 26, ROM berupa nyeri perut timbul sesaat

setelah pemberian kedua metformin. Penurunan dosis dilakukan untuk menangani keluhan ini, namun keluhan muncul kembali pada hari keenam setelah penggunaan obat. Untuk keluhan ini pasien tidak diberikan terapi tambahan.

Keluhan mual-muntah dan nyeri perut, selain disebabkan oleh ROM dapat pula terjadi karena kondisi patologis pasien. Hiperglikemia pada pasien DM mempengaruhi saraf – saraf perifer, tidak terkecuali saraf usus yang merupakan kejadian neuropati otonom yang sering diartikan sebagai kejadian gastroparesis diabetik. Gastroparesis diabetik adalah suatu kondisi dimana pengosongan makanan dari lambung tertunda, menyebabkan kelainan motilitas, rasa, sekresi dan penyerapan pada usus. Dampak klinis yang terlihat dapat berupa kembung, cepat kenyang, distensi, nyeri perut, mual, atau muntah. Berdasarkan klasifikasi tipe ROM, kejadian obat merugikan yang dialami pasien pengguna metformin termasuk kedalam kelas ROM tipe A, karena kejadian mual-muntah dan nyeri perut masih terkait dengan dosis metformin.

b. Glibenklamid

Dari 9 pasien yang menggunakan glibenklamid (Glyburid) untuk terapi DM di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta, sebanyak 3 pasien atau 33% diduga mengalami reaksi obat merugikan. Ketiga pasien tersebut mengalami keluhan mual dan muntah setelah pemberian glibenklamid. Tabel IX menunjukkan jumlah, persentase dan skor naranjo untuk keluhan yang diduga sebagai ROM dari penggunaan antidiabetik golongan sulfonilurea ini.

Tabel IX. Jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan Glibenklamid

No. Pasien	ROM	N	Persentase (%)	Skor Naranjo rata-rata
08, 14, 19.	Mual	3	33,33	+4
Total			33,33%	

N = Jumlah pasien

* Persentase dihitung dari jumlah pasien dari masing-masing reaksi merugikan dibandingkan dengan total pasien yang diberikan glibenklamid yaitu 9 pasien.

Data persentase didapatkan dari perbandingan jumlah pasien yang diduga terjadi ROM akibat glibenklamid dengan jumlah seluruh pasien yang menggunakan glibenklamid (9 pasien) untuk pengobatan diabetesnya. Pada pasien nomor 08, timbulnya mual terjadi sesaat setelah pemberian glibenklamid yakni pada hari pertama, namun meskipun obat diturunkan dosisnya pada hari kedua keluhan mual belum dapat terkoreksi, akan tetapi setelah penggantian dengan metformin pada hari keempat keluhan mual sudah tidak terlihat lagi. Berbeda dengan kasus pada pasien dengan nomor urut 14, keluhan mual yang terjadi pada hari pertama kemungkinan karena adanya diagnosa dispepsia pada pasien sehingga penggunaan glibenklamid dikombinasi dengan ranitidin untuk mengurangi keluhan mual tersebut. Pada pasien 19, keluhan mual timbul setelah hari ke-tujuh pemberian kombinasi glibenklamid-metformin (*Glucovance*) namun meskipun pengurangan dosis atau penghentian penggunaan obat tidak dilakukan, mual sudah tidak dikeluhkan oleh pasien.

Umumnya ROM akibat penggunaan glibenklamid ditangani dengan penyesuaian dosis dan tidak diberikan tambahan terapi untuk mengurangi keluhan pasien. Rata-rata skor naranjo menunjukkan bahwa derajat kepastian untuk keluhan mual dan muntah adalah *Possible*. Ini bermakna bahwa ROM yang terjadi pada pasien DM akibat penggunaan glibenklamid adalah ROM yang memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain.

Berdasarkan klasifikasi tipe reaksi obat merugikan, kejadian mual dan muntah yang dialami ketiga pasien yang menggunakan glibenklamid adalah reaksi obat merugikan tipe A, karena keluhan mual yang terjadi masih tergantung dengan dosis glibenklamid.

c. Glimepirid

Penggunaan antidiabetik golongan sulfonilurea dengan jenis glimepirid digunakan sebanyak 10 pasien selama menjalani rawat inap di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan diagnosa diabetes melitus. Terdapat 4 pasien yang mengalami reaksi obat merugikan akibat penggunaan glimepirid dengan persentase terbesar mengalami keluhan mual dan muntah yakni sebesar 40%. Tabel X menunjukkan distribusi jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai kejadian ROM aktual akibat penggunaan glimepirid.

Tabel X. Distribusi jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan glimepirid.

No. Pasien	ROM	N	Persentase (%)	Skor Naranjo rata-rata
02, 16, 27, 34.	Mual-Muntah	4	40	+4
16	Efek diuretik	1	10	+3
16	Hipoglikemi	1	10	+3
Total			40%	

N = Jumlah pasien

* Persentase dihitung dari jumlah pasien dari masing-masing reaksi merugikan dibandingkan dengan total pasien yang diberikan glimepirid yaitu 10 pasien

Persentase kejadian ROM dengan keluhan sering kencing yang diduga sebagai kejadian efek diuretik dan hipoglikemi masing-masing sebesar 10%. Seluruh kejadian ini bernilai *Possible* yang bermakna ROM yang terjadi pada pasien DM akibat penggunaan glimepirid adalah ROM yang memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain.

Pasien dengan nomor urut 02 mengalami mual pada hari pertama penggunaan *metrix* (glimepirid) namun penghentian sementara penggunaan obat ini dapat mengurangi efek obat yang tidak menyenangkan tersebut. Pasien dengan nomor urut 16 mengalami mual dan muntah pada hari pertama pemberian *Amaril* (glimepirid), di hari ke-2 pasien menjadi sering kencing yang diduga karena efek samping antidiabetik yang memiliki kemampuan sebagai diuretik, hari ke-3 pasien mengalami hipoglikemi hingga mencapai kadar gula darah sewaktu 43 mg/dL, namun pada kasus ini tidak dilakukan pengurangan dosis maupun penghentian penggunaan obat. Selain karena penggunaan obat, keluhan sering kencing sering ditemui pada pasien DM. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor patologis pasien yang memungkinkan terjadinya peningkatan osmolaritas. Kejadian hiperosmolaritas ini, selanjutnya akan menyebabkan air berpindah dari ekstrasvaskular ke intravaskular dan mengakibatkan cairan tereabsorpsi di ginjal yang akhirnya akan meningkatkan frekuensi urinasi.

Pasien dengan nomor urut 27 merasakan mual dan muntah pada hari ke-3 setelah penggunaan glimepirid, namun tidak dilakukan pengurangan dosis ataupun penghentian obat melainkan memberikan obat dalam dua dosis terbagi. Hal ini dianggap tepat, karena setelah pemberian obat dengan dosis terbagi keluhan mual dan muntah berkurang dan tidak terlihat lagi di hari keempat penggunaan obat. Pasien dengan nomor urut 34 mengalami mual dan muntah sesaat setelah pemberian glimepirid, namun pengurangan dosis yang dilakukan pada hari kedua menyebabkan keluhan berkurang dan penggunaan obat tetap diteruskan. Secara keseluruhan, ROM akibat penggunaan glimepirid pada pasien DM yang dirawat di PKU Muhammadiyah Yogyakarta tidak diberikan terapi tambahan untuk mengurangi keluhannya. Berdasarkan klasifikasi tipe reaksi obat merugikan, kejadian mual, muntah, efek diuretik dan hipoglikemi yang dialami pasien yang menggunakan glimepirid adalah

reaksi obat merugikan tipe A, karena keluhan-keluhan tersebut masih terkait dengan dosis dan efek farmakologi Glimepirid.

d. Insulin

Insulin merupakan agen hipoglikemik yang paling banyak digunakan pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April-Juni tahun 2010. Banyaknya penggunaan obat jenis ini menyebabkan meningkatnya persentase kejadian reaksi obat merugikan akibat penggunaan insulin. Jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan insulin dapat dilihat pada tabel XI.

Tabel XI. Jumlah, persentase dan skor Naranjo mengenai ROM akibat penggunaan insulin.

No. Pasien	ROM	N	Persentase (%)	Skor Naranjo rata-rata
02, 15, 16, 25, 30.	Hipoglikemia	5	21,73	+6
Total			21,73%	

N = Jumlah pasien

* Persentase dihitung dari jumlah pasien dari masing-masing reaksi merugikan dibandingkan dengan total pasien yang diberikan insulin yaitu 23 pasien

Hipoglikemia adalah keadaan dimana kadar glukosa darah sewaktu mengalami penurunan hingga <70 mg/dl. Pada pasien 02, hipoglikemia terjadi pada hari ke-dua pemberian insulin. Penurunan kadar glukosa darah pada pasien ini mencapai kadar 48 mg/dl yang terjadi pada sore hari namun pasien segera diberikan asupan gula yang cukup hingga pada malam hari kadar gula dalam darah pasien kembali stabil dilakukan juga pengurangan dosis pada hari berikutnya. Pada pasien dengan nomor urut 15, 16, 25 dan 30, hipoglikemia timbul sesaat setelah pemberian insulin. Pasien 15 mengalami penurunan kadar glukosa darah mencapai 49 mg/dl, pasien 16 hingga 43 mg/dl, pasien 25 dengan kadar glukosa darah 47 mg/dl dan pasien 30 dengan penurunan yang tidak begitu signifikan yakni

69 mg/dl. Hipoglikemi pada pasien nomor 16 mungkin juga terjadi karena adanya interaksi antara antidiabetik oral dan obat lain yang digunakan oleh pasien sebagai terapinya.

ROM berupa hipoglikemi memiliki derajat kepastian *Probable*. Hal ini berarti hipoglikemia yang disebabkan oleh penggunaan insulin adalah ROM yang memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan suatu reaksi yang tidak biasa dari metformin dengan tidak adanya faktor lain. Berdasarkan klasifikasi tipe ROM, kejadian obat merugikan yang dialami pasien akibat penggunaan insulin termasuk kedalam kelas ROM tipe A, karena kejadian hipoglikemia masih terkait dengan efek farmakologi insulin.

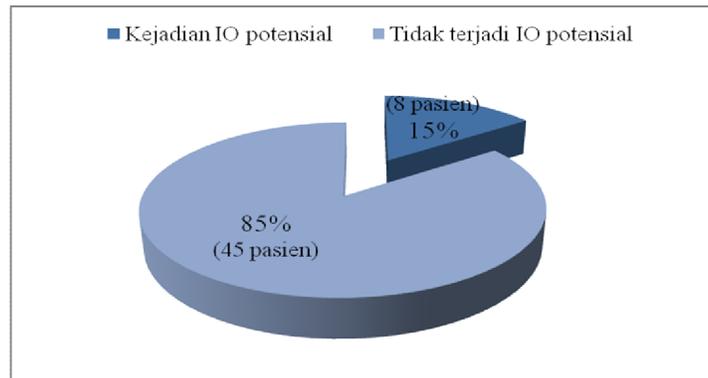
D. Interaksi Obat

Kejadian interaksi obat pada pasien diabetes melitus yang dirawat inap di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan April-Juni 2010 dibagi atas 2 kategori kejadian yakni kejadian potensial dan aktual.

1. Interaksi obat secara potensial

a. Persentase interaksi obat potensial

Interaksi antidiabetik potensial adalah interaksi yang mungkin terjadi pada pasien yang menggunakan antidiabetik. Interaksi antidiabetik pada penelitian ini adalah penggunaan antidiabetik dengan obat lain secara bersamaan yang dapat memicu terjadinya modifikasi efek salah satu obat. Gambar 6 menunjukkan perbandingan jumlah dan persentase pasien yang berpotensi mengalami interaksi antidiabetik dengan yang tidak mengalami interaksi obat dari total 53 pasien.



Gambar 6. Perbandingan jumlah dan persentase pasien yang berpotensi mengalami interaksi antidiabetik

Terdapat 15% (8 pasien) dari total 53 pasien yang potensial mengalami interaksi obat dalam pengobatannya, sedangkan 85% (45 pasien) lainnya tidak dijumpai kejadian interaksi obat potensial. Hal ini menjelaskan bahwa pasien diabetes melitus mempunyai peluang yang cukup besar untuk mengalami interaksi obat.

b. Pola mekanisme interaksi obat potensial

Pola interaksi obat dapat terjadi secara farmakokinetik dan farmakodinamik. Dimana interaksi secara farmakokinetik terjadi selama fase farmakokinetik obat secara menyeluruh, sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi hanya bila zat yang berkhasiat bekerja sinergis atau antagonis pada satu reseptor.

Terdapat 8 kejadian interaksi obat yang potensial dari total 53 pasien diabetes yang dirawat di instalasi rawat inap PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Interaksi obat yang terjadi adalah interaksi antara obat antidiabetik dengan obat lain yang berpotensi menimbulkan interaksi obat. Data mengenai pola, mekanisme dan level signifikansi interaksi obat antara obat antidiabetik dengan obat lain yang berpotensi menimbulkan interaksi obat dapat dilihat pada tabel XII.

Tabel XII. Pola mekanisme dan level signifikansi interaksi obat yang terjadi pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode April-Juni 2010.

No. Pasien	Obat Objek	Obat Presipitan	Pola	Mekanisme	Level Signifikansi
05, 14	Glibenklamid	Ranitidin	Farmakokinetik	Metabolisme	4
08, 44	Glibenklamid	Furosemida	<i>unknown</i>	<i>unknown</i>	5
16	Glimepirid	Omeprazol	Farmakokinetik	Metabolisme	4
29, 32	Glikazid	Furosemida	<i>unknown</i>	<i>unknown</i>	5
27	Insulin	Diltiazem	<i>unknown</i>	<i>unknown</i>	4

Tabel XII menunjukkan bahwa interaksi glibenklamid dengan ranitidin dan glimepirid dengan omeprazol terjadi dengan pola mekanisme interaksi farmakokinetik pada fase metabolisme. Tabel XI menunjukkan bahwa interaksi potensial dengan pola interaksi farmakokinetik terjadi pada 3 pasien (5,6%) dan *unknown* pada 5 pasien (9,4 %) dari total 15 % interaksi potensial yang terjadi. Interaksi dengan pola farmakokinetik lebih sering terjadi daripada interaksi dengan pola lain, hal ini menggambarkan bahwa obat yang digunakan lebih mempengaruhi fase farmakokinetik obat lain daripada menduduki reseptor yang sama.

Meskipun tidak semua interaksi obat bermakna klinis, kita tetap perlu waspada terhadap interaksi obat, mengingat sulitnya untuk menghafal semua jenis interaksi obat. Bagaimanapun, pengetahuan tentang macam-macam obat yang benar kemungkinannya untuk dapat menyebabkan interaksi obat dapat menjadi tanda yang berguna dalam melakukan pemeriksaan resep.⁴⁾

c. Kejadian interaksi obat potensial

Interaksi obat-obat yang berpotensi terjadi pada pasien DM yang dirawat di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta periode april hingga juni 2010, diantaranya:

i. Glibenklamid – Ranitidin

Penggunaan secara bersama Glibenklamid dan Ranitidin dapat menyebabkan menurunnya klirens sulfonilurea sehingga dapat menyebabkan hipoglikemi. Ranitidine menghambat metabolisme glibenklamid di hati sehingga mengakibatkan akumulasi glibenklamid.²⁵⁾

Pasien yang mendapat terapi dengan glibenklamid dan ranitidine secara bersamaan sejumlah 2 pasien. Keseluruhan pasien yang mendapat terapi dengan glibenklamid dan ranitidine secara bersamaan, tidak terjadi adanya kejadian klinis. Hal ini tampak dari hasil laboratorium berupa pengukuran kadar gula darah sewaktu yang tidak menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada saat penggunaan bersama antara glibenklamid dan ranitidine. Ini menunjukkan pasien tidak mengalami interaksi secara aktual akibat penggunaan glibenklamid dengan ranitidine secara bersamaan.

Signifikansi untuk interaksi ini menunjukkan level 4 sehingga diperlukan adanya monitoring glukosa darah dan pengamatan tanda-tanda klinis dari hipoglikemi yang dapat dilakukan setelah memulai terapi dengan ranitidine pada pasien yang mengkonsumsi glibenklamid serta sesuaikan dosis sulfonilurea yang dibutuhkan.²⁵⁾

ii. Glibenklamid – Furosemida

Interaksi dari penggunaan glibenklamid dan furosemid secara bersamaan dapat menurunkan toleransi glukosa dengan mekanisme yang tidak diketahui, sehingga dapat mengakibatkan hiperglikemi pada pasien dengan kontrol kadar gula yang baik.²⁵⁾ Terdapat 2 pasien yang mendapatkan terapi glibenklamid dan furosemid secara bersamaan. Kedua pasien tersebut tidak menunjukkan adanya kejadian klinis berupa hiperglikemi yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Berdasarkan data laboratorium yang diperoleh dari kedua pasien diatas, kadar gula darah sewaktu mengalami penurunan selama penggunaan secara bersamaan antara glibenklamid dan furosemid. Hal ini

menuunjukkan bahwa pasien tidak mengalami interaksi obat secara aktual akibat penggunaan glibenklamid dan furosemid secara bersamaan, sehingga diarpakan tercapainya kadar gula darah target pada pasien.

Level signifikansi untuk interaksi akibat penggunaan bersamaan glibenklamid dan furosemid menunjukkan angka 5 yakni interaksi obat masih jarang terjadi (data terbatas), masih meragukan dan tidak ada bukti yang cukup kuat. Walaupun beberapa data menunjukkan bahwa furosemid dapat menyebabkan hiperglikemi atau perubahan metabolisme glukosa, tetapi penelitian lain tidak melaporkan adanya perubahan yang signifikan baik dalam kadar gula darah maupun metabolisme glukosa. ²⁵⁾

iii. Glikazid – Furosemida

Interaksi dari penggunaan sulfonilurea dan furosemid secara bersamaan dapat menurunkan toleransi glukosa dengan mekanisme yang tidak diketahui, sehingga dapat mengakibatkan hiperglikemi pada pasien dengan kontrol kadar gula yang baik. ²⁵⁾

Terdapat 2 pasien yang mendapatkan terapi glikazid dan furosemid secara bersamaan. Kedua pasien tersebut tidak menunjukkan adanya kejadian klinis berupa hiperglikemi yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Berdasarkan data laboratorium yang diperoleh dari kedua pasien diatas, kadar gula darah sewaktu mengalami pergerakan dinamis normal selama penggunaan secara bersamaan antara glikazid dan furosemid. Hal ini menuunjukkan bahwa pasien tidak mengalami interaksi obat secara aktual akibat penggunaan glikazid dan furosemid secara bersamaan, sehingga diarpakan tercapainya kadar gula darah target pada pasien. Walaupun beberapa data menunjukkan bahwa furosemid dapat menyebabkan hiperglikemi atau perubahan metabolisme glukosa, tetapi penelitian lain tidak melaporkan adanya perubahan yang signifikan baik dalam kadar gula darah maupun metabolisme glukosa. ²⁵⁾

d. Level signifikansi Interaksi Obat

Interaksi obat dapat menyebabkan efek yang merugikan pada pasien sehingga harus diperhatikan agar dapat mengurangi jumlah kejadian dan akibat buruk yang ditimbulkan. Angka interaksi obat ditentukan berdasarkan standar signifikansi yang terdapat pada buku *Drug Interaction Facts* (Tatro, 2001) signifikansi interaksi obat berkisar antara 1 sampai 5. Angka 1 menyatakan interaksi yang signifikan, sedangkan angka 5 menyatakan interaksi yang tidak signifikan. Terdapat 3 faktor yang diperhatikan dalam menentukan level signifikansi, yaitu onset (waktu yang dibutuhkan sehingga efek interaksi obat muncul), dokumentasi (jumlah dan kualitas literatur atau penelitian yang menerangkan interaksi tersebut), dan keparahan yang ditimbulkan oleh interaksi tersebut.

Interaksi obat dengan level signifikansi 1, 2, dan 3 merupakan kejadian interaksi obat yang perlu diwaspadai karena mempunyai alasan jelas, biasanya berupa kejadian yang cukup sering terjadi dan mempunyai data yang cukup baik serta adanya bukti secara klinis. Sedangkan interaksi obat dengan level signifikansi 4 dan 5 biasanya berupa kejadian interaksi obat yang masih jarang terjadi (data terbatas), masih meragukan dan tidak ada bukti yang cukup kuat. Menurut Tjay dan Rahardja tahun 2002, hal utama yang perlu diperhatikan saat mengevaluasi beberapa obat yang berpotensi menimbulkan interaksi adalah level signifikansi dari interaksi tersebut karena signifikansi itu sendiri berhubungan dengan tipe dan besarnya efek, kemudian berhubungan juga dengan pentingnya biaya monitoring pasien atau perubahan terapi untuk mencegah efek merugikan. Persentase jumlah kejadian interaksi obat berdasarkan level signifikansi yang terjadi pada pasien diabetes melitus yang dirawat di RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april sampai dengan juni tahun 2010 dapat di lihat pada tabel XIII.

Tabel XIII. Persentase jumlah kejadian interaksi obat berdasarkan level signifikansi yang terjadi pada pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april hingga juni tahun 2010.

Level signifikansi	Jumlah kejadian	Persentase (%)
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	4	50
5	4	50
Total kejadian	8	100

*Persentase dihitung dengan membandingkan jumlah kejadian tiap level signifikansi dengan total pasien yang mengalami interaksi obat yaitu 8 pasien

Dari tabel XIII dapat diketahui bahwa kejadian interaksi obat yang paling banyak terjadi pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april hingga juni tahun 2010 adalah kejadian interaksi obat dengan level signifikansi 4 dan 5. Hal ini menggambarkan semakin tingginya tingkat pengetahuan praktisi kesehatan khususnya dokter akan kejadian interaksi obat sehingga kejadian-kejadian interaksi obat yang bermakna secara signifikan dapat ditekan dan ini mempengaruhi *output* terapi yang diberikan pada pasien penderita diabetes yang rentan terhadap kejadian komplikasi kearah yang lebih baik. Kejadian interaksi obat dengan level signifikansi 4 dan 5 masing-masing 50 %. Meskipun tidak terdokumentasikan dengan baik, namun tingginya persentase kejadian inteaksi obat harus tetap diwaspadai terjadinya efek yang merugikan yang dapat menyebabkan tidak tercapainya tujuan terapi.

2. Interaksi obat aktual

a. Persentase interaksi obat aktual

Tidak semua interaksi antidiabetik potensial menjadi interaksi yang aktual, interaksi antidabetik aktual ditunjukkan melalui gejala klinis pasien. Terdapat 3,78 % (2 pasien) dari total 53 pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april hingga juni 2010 yang

mengalami kejadian interaksi obat aktual, sedangkan 96,22 % (51 pasien) lainnya tidak dijumpai adanya interaksi obat aktual. Besarnya persentase kejadian interaksi obat dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Persentase kejadian interaksi obat aktual pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april-juni tahun 2010.

b. Kejadian interaksi obat aktual

Dilakukan peninjauan lebih lanjut terhadap pasien yang berpotensi mengalami interaksi obat untuk mengetahui apakah pasien mengalami gejala klinis yang sama dengan efek obat yang potensial berinteraksi. Daftar kejadian interaksi obat aktual yang terjadi pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april hingga juni tahun 2010 dapat dilihat pada tabel XIV.

Tabel XIV. Kejadian interaksi obat aktual yang terjadi pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSU PKU Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan April hingga Juni tahun 2010.

No. Pasien	Interaksi Obat	Level signifikansi	Makna Klinis Teoritis	Kejadian Klinis
16	Glimepirid –omeprazol	4	Peningkatan kadar sulfonilurea di plasma: meningkatnya efek hipoglikemi	Terjadi penurunan kadar glukosa darah pada pasien 16
27	Insulin - Diltiazem	4	Menurunkan efektifitas hipoglikemik insulin	Kadar gula darah tidak mengalami penurunan yang bermakna pada pasien 27

Secara teoritis banyak sekali antidiabetik yang dapat berinteraksi dengan antidiabetik lain maupun interaksi antara antidiabetik dengan obat lain. Tetapi, dari hasil penelitian ini hanya sedikit sekali kejadian interaksi obat-obat tersebut. Interaksi obat-obat yang terjadi pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta selama bulan april hingga juni tahun 2010, diantaranya:

i. Glimepirid – Omeprazol

Penggunaan secara bersamaan Glimepirid dan Omeprazol dapat menyebabkan peningkatan kadar sulfonilurea di plasma yang dapat mengakibatkan hipoglikemi.²⁵⁾ Pasien dengan nomor urut 16 mendapatkan terapi dengan glimepirid dan omeprazol secara bersamaan, dan menunjukkan gejala klinis berupa hipoglikemi yang dilihat dari penurunan kadar gula darah sewaktu mencapai 43 atau < 70 mg/dL setelah tiga hari penggunaan kedua obat tersebut.

Berdasarkan kejadian klinis yang dialami oleh pasien diatas, kemungkinan terjadinya hipoglikemi pada pasien disebabkan oleh adanya interaksi antara glimepirid dengan omeprazol. Level interaksi pada penggunaan secara bersamaan glimepirid dan omeprazol termasuk kedalam level 4 yang artinya kejadian interaksi obat ini masih jarang terjadi (data terbatas), masih meragukan dan tidak ada bukti yang cukup kuat. Tidak diperlukan perhatian khusus sebagai penatalaksanaannya, namun penyesuaian dosis sulfonilurea dapat mengurangi efek ini.²⁵⁾ Derajat kepastian untuk interaksi antara Glimepirid dengan Omeprazol yang dinilai dengan algoritma naranjo menunjukkan nilai *Possible* yang bermakna interaksi obat tersebut memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain.

Kemungkinan lain yang dapat menyebabkan hipoglikemi seperti dosis obat toksik dan diet diabetes melitus tidak ditemui pada pasien,

sehingga hipoglikemi yang terjadi pada pasien tersebut paling mungkin diakibatkan oleh interaksi antara glimepirid dengan omeprazol yang digunakan secara bersamaan.

ii. Insulin – Diltiazem

Diltiazem dapat menurunkan efektifitas hipoglikemi insulin.³⁰⁾ Pasien dengan nomor urut 27 tidak menunjukkan perubahan klinis yang lebih baik, kadar glukosa darah selama 3 hari berturut tidak mengalami perubahan yang signifikan setelah penggunaan insulin dan diltiazem secara bersamaan. Level interaksi pada penggunaan secara bersamaan insulin dan diltiazem termasuk kedalam level 4 yang bermakna kejadian interaksi obat ini masih jarang terjadi (data terbatas), masih meragukan dan tidak ada bukti yang cukup kuat. Kejadian ini tidak memerlukan perhatian khusus sebagai penatalaksanaan, namun di sarankan untuk meningkatkan dosis insulin bila diduga terjadi interaksi obat.

Penggunaan antidiabetik oral pada kasus ini dapat memperbaiki kerja hipoglikemi yang diharapkan sehingga pada hari keempat pasien sudah menunjukkan penurunan kadar glukosa darah sewaktu ke tingkat normal. Kemungkinan lain yang menyebabkan tidak terjadinya penurunan kadar gula darah yang signifikan seperti dosis obat subterapeutik dan ketidak patuhan pasien tidak ditemui pada pasien, sehingga tanda klinis yang terlihat paling mungkin adalah disebabkan oleh interaksi akibat penggunaan secara bersamaan insulin dan diltiazem. Hasil penilaian menggunakan algoritma naranjo menunjukkan derajat kepastian *Possible* yang bermakna interaksi obat akibat penggunaan bersamaan insulin dan diltiazem adalah interaksi obat yang memiliki urutan waktu pemberian dan terjadinya reaksi adalah wajar, berkaitan dengan apa yang diketahui dari obat itu dan dapat merupakan akibat penyakit pasien atau terapi lain.

c. Tingkat keparahan

Potensi keparahan dari suatu interaksi yang diamati pada pasien yang mengalami kejadian klinis sangat penting dalam menilai risiko dibandingkan dengan keuntungan dari alternative terapi. Penyesuaian dosis dan modifikasi cara pemberian dapat menghindari dampak negative dari interaksi obat. Menurut Tatro, 2001 dalam bukunya *Drug Interaction Facts* edisi 6, tingkat keparahan dapat di klasifikasikan kedalam 3 tingkatan sebagai berikut:

- a) Major : Ditingkat ini efek interaksi berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.
- b) Moderate : Efek interaksi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Terapi tambahan, rawat inap di rumah sakit atau perpanjangan rawat inap.
- c) Minor : Efek interaksi biasanya ringan, konsekuensinya mungkin mengganggu atau tidak dapat dilihat, tetapi harus secara signifikan mempengaruhi hasil terapi. Pengobatan tambahan biasanya tidak diperlukan.

Hasil analisis yang dilakukan pada penelitian ini dapat menunjukkan tingkat keparahan pasien disetiap kejadian interaksi obat aktual. Dengan demikian tindakan yang dapat diambil untuk menghindari dampak negative dari interaksi obat pada pasien yang mengalami interaksi obat dapat cepat ditangani. Berikut merupakan daftar keparahan pada pasien diabetes melitus yang dirawat di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan april hingga juni tahun 2010 yang dapat dilihat pada tabel XV.

Tabel XV. Daftar tingkat keparahan pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan April – Juni tahun 2010.

No. Pasien	Interaksi Obat Aktual	Tingkat Keparahan
16	Glimepirid –omeprazol	Moderate
27	Insulin - Diltiazem	Moderate

Tingkat keparahan Moderate terjadi pada seluruh kejadian interaksi obat aktual yakni interaksi glimepirid dengan Omeprazol dan Insulin dengan Diltiazem. Efek interaksi obat dengan tingkat keparahan moderate dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Pasien dengan tingkat keparahan moderate dapat diberikan penambahan atau pengurangan terapi. Rawat inap di rumah sakit atau perpanjangan rawat inap di rumah sakit juga dapat dilakukan.

Pasien dengan nomor urut 16 mendapat terapi glimepirid dan omeprazol secara bersamaan yang juga mengalami kejadian klinis berupa hipoglikemi, dilakukan pengurangan terapi antidiabetik selama beberapa hari sampai kadar gula darah pasien meningkat. Hal ini dilakukan untuk mencegah penurunan kadar gula darah pasien menjadi lebih rendah dari kadar gula darah yang normal, dikarenakan efek dari antidiabetik adalah menurunkan kadar gula darah. Pengurangan terapi antidiabetik juga dilakukan pada pasien dengan nomor urut 27 yang tidak mengalami perbaikan pada nilai glukosa darahnya sehingga membutuhkan waktu rawat inap yang lebih panjang.

Kejadian interaksi obat yang dialami oleh pasien diabetes melitus di instalasi rawat inap RSUD Muhammadiyah harus mendapat perhatian. Oleh karena itu perlu dilakukan peningkatan kerjasama antara seluruh tenaga kesehatan dalam masalah farmasi klinis terutama dalam manajemen interaksi obat, sehingga dapat meminimalkan risiko akibat interaksi obat yang terjadi dan meningkatkan keberhasilan terapi pada pasien.

Suatu solusi sederhana untuk menghindari terjadinya interaksi obat dengan obat lain adalah dengan cara tidak memberikan obat yang telah diketahui mempunyai potensi untuk berinteraksi. Jika manfaat dari kombinasi tersebut lebih besar, maka harus dilakukan penyesuaian dosis dan monitoring efek terapi secara benar, sehingga efek-efek interaksi dapat diminimalkan serta diketahui dengan cepat.

E. Keterbatasan Penelitian

Terbatasnya observasi yang dapat dilakukan oleh peneliti pada penelitian ini menjadi salah satu kendala dalam menganalisa reaksi merugikan dan interaksi obat secara aktual. Tidak semua pertanyaan dari algoritma naranjo dapat dijawab seperti kadar toksik obat dalam tubuh dan efek setelah pemberian plasebo. Hal inilah yang mempengaruhi hasil penelitian Kajian Reaksi Obat Merugikan dan Interaksi Obat pada Pasien Diabetes Melitus ini. Kurangnya pasien pada penelitian ini juga menjadi faktor kekurangan dari penelitian ini, karena untuk mendeteksi reaksi merugikan dan efek akibat interaksi obat dibutuhkan jumlah pasien yang relatif banyak.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Reaksi obat merugikan (ROM)
 - a) Persentase jumlah pasien yang mengalami ROM aktual adalah 23 % dengan derajat kepastian *possible* (44,44 %) dan *probable* (55,56 %).
 - b) Reaksi obat merugikan setelah penggunaan Glimepirid terjadi sebesar 40 % dengan keluhan yang paling banyak dialami adalah mual dan muntah sebesar 40%.

2. Interaksi obat
 - a) Persentase interaksi antidiabetik potensial sebesar 15% dan interaksi antidiabetik aktual sebesar 3,78 % dengan derajat kepastian *Possible*.
 - b) Interaksi potensial terjadi pada 2 pasien (3,78%) karena penggunaan glibenklamid dengan ranitidin; 2 pasien (3,78%) karena penggunaan glibenklamid dengan furosemid; 2 pasien (3,78%) karena penggunaan glikazid dengan furosemid; 1 pasien (1,88%) karena penggunaan glimepirid dengan omeprazol dan 1 pasien (1,88%) karena penggunaan insulin dengan diltiazem.
 - c) Interaksi aktual terjadi pada 1 pasien (1,88 %) setelah penggunaan glimepirid dengan omeprazol dan 1 pasien (1,88 %) karena penggunaan insulin dengan diltiazem.

B. Saran

1. Untuk tenaga kesehatan terkait sebaiknya mencantumkan informasi yang lengkap dan jelas pada data rekapitulasi medis pasien sehingga dapat dilakukan evaluasi penggunaan obat secara optimal dan meminimalisir kesalahan dalam pembacaan data pasien.
2. Perlunya kerjasama dan komunikasi yang baik antara semua tenaga kesehatan, baik dokter, perawat, apoteker, ataupun tenaga kesehatan lainnya guna menghindari terjadinya reaksi obat dan interaksi obat yang dapat merugikan pasien.
3. Mengaktifkan kembali program *patient safety* di RSUD PKU Muhammadiyah.
4. Hendaknya dilakukan penelitian lain mengenai kejadian reaksi merugikan dan interaksi obat dengan karakteristik pasien yg lebih spesifik untuk meminimalisir adanya faktor perancu.
5. Penelitian ini dapat dikembangkan dengan waktu pengamatan yg lebih panjang agar jumlah pasien yang didapat lebih besar dibandingkan dengan jumlah sampel pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Brunner & Suddarth, 2002, *Keperawatan Medikal Bedah, Vol. 2*, Ed. VIII, diterjemahkan oleh Hartono, A., Kuncara, M., Ester, M., Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- (2) Arjatmo, 2002, *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu, Cet 2*, Balai Pendarbit FK UI, Jakarta.
- (3) Andayani, Tri Murti, 2006, *Analisis Biaya Terapi Diabetes Melitus di Rumahsakit Dr. Sardjito Yogyakarta, Majalah Farmasi Indonesia*. Yogyakarta, 17(3): 130-135
- (4) Aslam, M. Tan dan Prayitno, A., 2003, *Farmasi Klinis: Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan pada Pilihan Pasien*, PT. Elex Media Computindo, Jakarta.
- (5) Wienfield, A. J., and Richards, R. M. E., 2004, *Pharmaceutical Practice, Third Edition.*, Churchill Livingstone, London, 360-371.
- (6) Anonim, 2009, *Profil Laporan Efek Samping Obat Tahun 2008* dalam Berita Meso, Vol. 27, No. 1, Badan POM, Jakarta.
- (7) Cipolle, Robert, J., 2004, *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide, second edition.*, Mc. Graw Hill, New York.
- (8) Anonim, 1994, *Guide to Good Prescribing: A Practical Manual*, www.clinpharm.ox.ac.uk/teaching/who-dep-94-11.en.doc (diakses Maret 2010)
- (9) Lee, Anne, 2001, *Adverse Drug Reactions, First Edition*, Pharmaceutical press, London.
- (10) Sukandar, E., Andrajati, R., 2008, *ISO Farmakoterapi*, Penerbit. PT. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Jakarta

- (11) Neal, M. J., 2005, *At a Glance Farmakologi Medis, Ed. V*, Penerbit Erlangga, Jakarta, 79.
- (12) PERKENI, 2006, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM Tipe 2 di Indonesia*, PB. PERKENI, Jakarta, 7-19. 21.
- (13) Guyton, Arthur, C., 2006, *Medical Physiology, Eleventh Edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 961-976
- (14) Dipiro, J. T., 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach, Ed. VI*, The Mc GrawHill Company Inc, New York
- (15) American Diabetic Association (ADA), 2009, *Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Melitus, Diabetes Care* 32(1) : S13-S49
- (16) American Association of Clinical Endocrinologists, 2007, *Endocrine Practice vol 13*, America
- (17) Mansjoer, A., 2001. *Kapita Selektta Kedokteran, Vol. 1, Ed. III*, Media Aesculpius, Jakarta, 580-587.
- (18) Patrick, Davey, 2006, *At a Glance Medicine*, Penerbit Erlangga, Jakarta
- (19) Hasan, W. E., 1994, *Hospital Pharmacy, 3rd Ed.*, Lea and Febriger, Philadelphia.
- (20) Dipiro, J. T., 2008, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach, Ed. VI*, The Mc GrawHill Company Inc., New York, 1342-1352
- (21) Sylvia, A., Price, W. M., 2006, *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses - Proses Penyakit, Ed. IV*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- (22) Davis, Stephen N., 2006, *Goodman gillman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Eleventh Edition*, Mcgraw-Hill, New York.

- (23) Fradgley, 2003, *Farmasi klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*, PT Elex Media Computindo, Jakarta
- (24) Suryawati, S., 1995, *Efek Samping Obat*, Edisi 2, PT. Karipta, Yogyakarta
- (25) Tatro, D., 2001, *Drug Interaction Fact*, 5th edition, A Walter Klower Company, Missouri
- (26) Lacy, C. F., 2006, *Drug Information Handbook : A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals*, Ed. 14th, Lexi-comp Inc., America.
- (27) Stockley I.H., 2008, *Stockley's Drug Interaction*, 8th Edition, Pharmaceutical Press, London
- (28) Tjay, H.T., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting : Khasiat Penggunaan dan Efek-efek sampingnya*, Edisi kelima, Elex Media Computindo, Jakarta
- (29) Gerald, k., 2005, *AHFS Drug Information 2005*, American Society of Health System Pharmacist, USA, 3005- 3085
- (30) Bailie, G.R., 2004, *Med Facts Pocket Guide of Drug Interactions*, Second Edition, Nephrology Pharmacy Associates, Minnessota
- (31) Farcas, Andrea, et al, 2009, *Adverse Drug Reactions in Clinical Practice*, Vol. 18, No.3, Drug Information Research Center, Romania.
- (32) Setiawati, A., 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV: Adendum, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- (33) Aronson, J. K., 2006, *Davidson's Principles & Practice of Medicine 20 Edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia, 52-60

- (34) Tarlof, Joan B., 2007, *Adverse Drug Reaction*, www.merckmanuals.com/professional/clinical_pharmacology/adverse_drug_reactions/adverse_drug_reactions.html?qt=adverse%drug%reaction&alt=sh (diakses 21 Februari 2011)
- (35) Oberg, Kristin c., 1999, *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 63, Boston
- (36) Siregar, C., 2005, *Farmasi Klinis Teori dan Penerapan*, Penerbit EGC, Jakarta, 236-275
- (37) Mycek, H. A., 2001, *Farmakologi Ulasan Bergambar*, Ed. II, Widya Medika, Jakarta, 259-265.
- (38) Anonim, 2008, *Profil PKU Muhammadiyah*, www.pkujogja.com (diakses 12 November 2010)
- (39) Anonim, 2008, *Pemberian Obat secara Polifarmasi pada Anak dan Interaksi Obat yang Ditimbulkan*, <http://digilib.litbang.depkes.go.id>, (diakses tanggal 30 mei 2011)

Lampiran



LAMPIRAN 1. DATA REKAPITULASI CATATAN MEDIS DAN KELUHAN PASIEN

No	Data Pasien	Hari	Obat	KGD Harian	ROM Aktual	IO	
						Potensial	Aktual
1	41/L Selulitis, DM	1	Cefotaxim 3x1; Novalgin 3x1; Apidra 1x1 2IU	509	-	-	-
		2	Cefotaxim 3x1; Novalgin 3x1; Apidra 2x1 2IU	425	-	-	-
		3	Cefotaxim 3x1; Novalgin 3x1; Apidra 3x1 2IU	341	-	-	-
		4	Cefotaxim 3x1; Novalgin 3x1; Apidra 3x1 2IU	214	-	-	-
		5	Cefotaxim 3x1; Novalgin 3x1; Apidra 3x1 2IU	196	-	-	-
2	79/P DM, Ulkus di kaki	1	Metrix 1x1 ; Vomceran	337	Mual	-	-
		2	Ceftazidime 2x1; Ketorolak 3x1	217	-	-	-
		3	Metrix 1x1 ; Ceftazidime 2x1; Ketorolak 3x1; Novorapid 3x8	182	-	-	-
		4	Ceftazidime 2x1; Ketorolak 3x1; Novorapid 3x8 ; Norvask	48	Hipoglikemi	-	-
		5	Metrix 1x1 ; Ceftazidime 2x1; Ketorolak 3x1; Novorapid 2x8 ; Norvask	98	-	-	-
		6	Ceftazidime 2x1; Ketorolak 3x1; Norvask	132	-	-	-
		7	Levemir 1-0-0 ; Nevox XR 1-0-1	128	-	-	-
3	59/P Dispepsia, dengan RPD DM dan Ca pulmo	1	Lizor 500 2x1; Pantozol; Vomceran 8mg; Asering	158	-	-	-
		2	Lizor 500 2x1; Pantozol; Vomceran 8mg; Asering	161	-	-	-
		3	Lizor 500 2x1; Lancid 2x1; Mexpharm 15mg 1x1; Glumin ; Narfoz	179	-	-	-
		4	Lizor 500 2x1; Lancid 2x1; Mexpharm 15mg 1x1; Glumin	113	-	-	-
		5	Lizor 500 2x1; Lancid 2x1; Glumin	109	-	-	-
4	69/L Penurunan kesadaran, susp KAD, Hiperosmolar non ketotik	1	-	238	-	-	-
		2	Ceftriaxone 2x2; Ranitidin 2x1; Novorapid 3x4 IU ; Brainact 2x1	206	-	-	-
		3	Ceftriaxone 2x2; Ranitidin 2x1; Novorapid 3x4 IU ; Brainact 2x1	183	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		4	Ceftriaxone 2x2; Ranitidin 2x1; Brainact 2x1	121	-	-	-
		5	Captopril; Ceftriaxone 2x2; Ranitidin 2x1; Novorapid 3x4 IU ; Brainact 2x1	144	-	-	-
		6	Captopril; Ranitidin 2x1; Novorapid 3x4 IU ; Brainact 2x1; Macef 2x1	-	-	-	-
5	59/L CKR RPD DM	1	Glibenklamid 1-0-0; Nevox XR 1-0-0 ; Terfacef 3x1; Mannitol 4x100	224	-	-	-
		2	Terfacef 3x1; Remopain 3x1; Fepiram 12g 1x1; Mannitol 4x100; Garapon 1x1	268	-	-	-
		3	Glibenklamid 1-0-0; Nevox XR 1-0-0 ; Terfacef 3x; Remopain 3x1; Fepiram 12g 1x1; Mannitol 4x100	196	-	-	-
		4	Glibenklamid 1-0-0; Nevox XR 1-0-0 ; Sporetic 2x1; Becom C 2x1; Bellaphen ; Zaldiar 2x1; Rantin 2x1	157	-	Sulfonilurea – H2 antagonis	-
		5	Glibenklamid 1-0-0; Nevox XR 1-0-0 ; Sporetic 2x1; Becom C 2x1; Bellaphen ; Zaldiar 2x1	117	-	-	-
6	49/L DM lama, GGK, gangguan jiwa	1	Ceftriaxon 1g 2x1	33	-	-	-
		2	-	79	-	-	-
		3	Mucosta 3x1; Valsartan 1x1; Norvask 1x1; Folavit 2x1; CPZ 25mg 1x1; Ergotika 3x 1	76	-	-	-
		4	Mucosta 3x1; Valsartan 1x1; Norvask 1x1; Folavit 2x1; CPZ 25mg 1x1; Ceftriaxone 1g 2x1; Ergotika 3x 1; Novorapid 3x6 U ; Pantozol 2x1	72	-	-	-
		5	Mucosta 3x1; Valsartan 1x1; Norvask 1x1; Folavit 2x1 ; CPZ 25mg 1x1; Ceftriaxone 1g 2x1; Ergotika 3x 1; Novorapid 3x6 U ; Pantozol 2x1; Kalnex 2x1	64	Hipoglikemi	-	-
		6	Mucosta 3x1; Valsartan 1x1; Folavit 2x1; Ergotika 3x 1; Novorapid Drop ; Pantozol 2x1; Kalnex 2x1	91	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

7	53/P DM, dispepsia, HT, ulkus	7	Mucosta 3x1; Valsartan 1x1; Folavit 2x1	121	-	-	-
		1	Theravask 10mg 1x1; Ceftriaxone 1g/24jam	209	-	-	-
		2	Ceftriaxone 1g/24jam; Novorapid 3x4U	179	-	-	-
		3	Theravask 10mg 1x1; Ceftriaxone 1g/24jam; Novorapid 3x4U	193	-	-	-
		4	Theravask 10mg 1x1; Captopril 2x25mg	236	-	-	-
		5	Theravask 10mg 1x1; Captopril 2x25mg; Degrium 2x5mg; Novorapid 3x4U	193	-	-	-
		6	Theravask 10mg 1x1; Captopril 2x25mg; Degrium 2x5mg; Ceftriaxone 1g/24jam; Novorapid 3x4U	228	-	-	-
		7	Theravask 10mg 1x1; Degrium 2x5mg; Glibenpirid 1-0-0; Novorapid 3x4U	254	-	-	-
8	42/P GGK dan DM	1	Glibenklamid 1-0-1	376	Mual	-	-
		2	Glibenklamid 1-0-0	465	Mual	-	-
		3	Irvell 1x ½	440	-	-	-
		4	Metformin 1-0-1 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 1x1; Lasix 1x1; Norvask 1x1; Sistenol 1x1; Pantozol 1x1; As. Folat 1x1	241	-	-	-
		5	Metformin 1-0-0 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 3x1; Lasix 1x1; Norvask 2x1; Sistenol 1x1; As. Folat 3x1	249	-	-	-
		6	Glibenklamid 1-0-0; Metformin 0-0-1 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 2x1; Lasix 1x1; Norvask 1x1; Sistenol 2x1; Pantozol 1x1	293	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		7	Glibenklamid 1-0-0; Metformin 0-0-1 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 2x1; Lasix 1x1; Norvask 1x1; Sistenol 2x1; Pantozol 1x1	241	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		7	Glibenklamid 1-0-0; Metformin 0-0-1 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 2x1; Lasix 1x1; Norvask 1x1; Sistenol 2x1;Pantozol 1x1	241	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		8	Metformin 1-0-0 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 1x1; Lasix 1x1; Norvask 1x1; Sistenol 1x1; Pantozol 1x1	277	Mual	-	-
		9	Metformin 0-0-1 ; Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 3x1; Lasix 2x1; Norvask 1x1; Sistenol 1x1; Pantozol 2x1; As. Folat 1x1; As. Mefenamat 1x1; Amoxicillin 1x1	207	-	-	-
		10	Metformin 0-0-1 Irvell 1x ½; C _a CO ₃ 3x1 ; Lasix 2x1; Norvask 1x1; Pantozol 2x1; As. Folat 3x1; As. Mefenamat; 3x1 Amoxicillin 3x1	122	-	-	-
9	56/P Stroke dan Ulkus DM	1	Na. diklofenak 1x1; Furosemid 1x1; Neulin 1x1	103	-	-	-
		2	Na. diklofenak 2x1; Furosemid 1x1; Neulin 1x1	122	-	-	-
		3	Na. diklofenak 1x1; Furosemid 1x1; Neulin 1x1	99	-	-	-
		4	Na. diklofenak 1x1; Glumin 1-0-0 ; Allopurinol 2x1; Captopril 2x1; KSR2x1; Levofloxacin 1x1	51	Hipoglikemi	-	-
		5	Na. diklofenak 1x1; Allopurinol 1x1; Captopril 1x1; KSR1x1; Levofloxacin 1x1	57	-	-	-
		6	Na. diklofenak 1x1; Allopurinol 1x1; Captopril 1x1; KSR1x1; Levofloxacin 1x1	62	-	-	-
		7	Captopril 2x1; KSR1x1; Levofloxacin 1x1; Cardiomin 2x1; Fontula F 2x1; Plasmin 2x1; Citaz 1x1; Furosemid 1x1; Neulin 1x1	98	-	-	-
		8	Captopril 2x1; Cardiomin 2x1; Fontula F 2x1; Plasmin 2x1; Citaz 2x1	104	-	-	-
		9	Captopril 2x1; Cardiomin 2x1; Fontula F 2x1; Plasmin 2x1; Citaz 2x1	136	-	-	-
		10	Furosemid 1x1; Neulin 2x1; Piracetam 4x1	129	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		11	Captopril 2x1; Cardiomim 2x1; Fontula F 2x1; Plasmin 2x1; Citaz 2x1; Furosemid 1x1; Neulin 1x1; Piracetam 1x1	116	-	-	-
10	52/P CHF, DM, recent infark	1	Cedocard 1x1; Simvastatin 1x1; Aspar K 1x1; Fontula 1x1; Triatec 1x1; Actrapid 1x1 ; Arixtra 1x1	188	-	-	-
		2	Cedocard 2x1; Ascardia 1x1; Clopidogrel 1x1; Simvastatin 1x1; Aspar K 2x1; Triatec 1x1; Actrapid 2x1	167	-	-	-
		3	Cedocard 2x1; Ascardia 1x1; Clopidogrel 1x1	95	-	-	-
		4	Cedocard 3x1; Ascardia 1x1; Clopidogrel 1x1; Simvastatin 1x1; Fontula 1x1; Triatec 1x1; Actrapid 2x1	167	-	-	-
		5	Cedocard 3x1; Ascardia 1x1; Clopidogrel 1x1; Simvastatin 1x1; Aspar K 2x1 ; Triatec 1x1; Actrapid 1x1	215	-	-	-
		6	Cedocard 3x1; Ascardia 1x1; Clopidogrel 1x1	165	-	-	-
		7	Cedocard 3x1; Aspar K 2x1	134	-	-	-
11	56/L DM , batuk, nyeri abdomen	1	Frego 2x1; Apidra 3x12IU	215	-	-	-
		2	Frego 2x1	216	-	-	-
		3	Frego 2x1; Apidra 2x12IU ; Ceftriaxone 2x1	215	-	-	-
		4	Frego 2x1; Apidra 2x12IU ; Ceftriaxone 1x1	236	-	-	-
		5	Frego 2x1; Ceftriaxone 2x1	151	-	-	-
		6	Glimepirid 1-0-0; Metformin 1-0-0	117	-	-	-
12	59/P DM lama, Essential(primer) Hipertensi	1	Amaril 1x1mg ; Theravask 1x100mg; Citaz 2x100mg; Fontula F 1x1; Neurotom 2x12g; Antrain 2x1g	385	-	-	-
		2	Amaril 1x1mg ; Theravask 1x100mg; Citaz 2x100mg; Fontula F 1x1; Nevradin 2x1; Neurotom 2x12g; Antrain 2x1g	276	-	-	-
		3	Amaril 1x1mg ; Theravask 1x100mg ; Citaz 2x100mg; Fontula F 1x1; Nevradin 2x1; Neurotom 2x12g; Antrain 2x1g	236	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		4	Amaril 1x1mg ; Theravask 1x100mg ; Citaz 2x100mg; Fontula F 1x1; Nevradin 1x1	168	-	-	-
		5	Amaril 1x1mg ; Theravask 1x100mg; Citaz 2x100mg; Fontula F 1x1; Nevradin 1x1	168	-	-	-
13	67/P DM >5tahun	1	Metformin 1-0-1	241	-	-	-
		2	Metformin 1-0-1	165	-	-	-
		3	Metformin 1-0-1	140	-	-	-
14	57/P Vomitus, dyspepsia, DM	1	Glibenclamide 1-0-0 ; Novalgin 2x1; Ranitidine 1x1; Antrain 1x1	181	Mual	Sulfonilurea - H2 antagonis	-
		2	Glibenclamide 1-0-0 ; Rantin 1x1; Tomit 1x1; Cefotaxime 1x1	167	-	Sulfonilurea - H2 antagonis	-
		3	Glibenclamide 1-0-0 ; Rantin 1x1; Tomit 1x1; Cefotaxime 1x1	191	-	Sulfonilurea - H2 antagonis	-
15	57/L TB paru, DM	1	FDC1x1; Cefixime 2x; Metformin 1-0-0	80	-	-	-
		2	FDC1x1; Cefixime 2x1; Allopurinol 1x1; Metformin 1-1-0	119	-	-	-
		3	FDC1x1; Cefixime 2x1; Curcuma 3x1; Rifampisin 2x1; Pirazinamid 1x2; Etambutol 1x2; Zaldiar 1x1; Metformin 1-1-1	207	-	-	-
		4	FDC2x1; Salbutamol 1x ½; Curcuma 3x1; Rifampisin 1x1; Pirazinamid 1x2; Etambutol 1x2; Zaldiar 2x; Metformin 1-0-1	273	-	-	-
		5	FDC2x1; Salbutamol 2x ½; Curcuma 3x1; Rifampisin 1x1; Pirazinamid 1x2; Etambutol 1x2; Zaldiar 3x1	87	-	-	-
		6	FDC2x1; Salbutamol 2x ½; Curcuma 2x1; Rifampisin 1x1; Pirazinamid 1x2; Etambutol 1x2; Zaldiar 3x1; Nevox 2x1	49	Hipoglikemi	-	-
		7	Curcuma 2x1; Pirazinamid 1x2; Etambutol 1x2; Isoniazid 1x1; Nevox 1x1	148	-	-	-
		8	Curcuma 2x1; Pirazinamid 1x2; Etambutol 1x2; Isoniazid 1x1; Rivampix 1x1; Nevox 1x1	117	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

16	67/P DM, gastritis, nyeri ulu hati, asthenia	1	Amaryl 1x4mg; Glucophage 1-0-0; Antalgin 3x1; Polycrol 3x1; Omeprazole 1x1; Ceftriaxone 1x1; Ondansetron 1x1	196	Mual, muntah	Sulfonilurea - omeprazol	-
		2	Amaryl 1x4mg; Glucophage 1-1-1; Antalgin 3x1; Polycrol 3x1; Omeprazole 1x1; Ceftriaxone 2x1; Ondansetron 2x1	136	Muntah, sering kencing	Sulfonilurea - omeprazol	-
		3	Amaryl 1x4mg; Glucophage 1-1-1; Antalgin 3x1; Polycrol 3x1; Omeprazole 1x1; Ceftriaxone 2x1; Vomceran 1x1	43	Hipoglikemi	-	Sulfonilurea - omeprazol
		4	Amaryl 3x4mg; Glucophage 1-0-0; Omeprazole 1x1; Mexpharm 2x1; Ceftriaxone 2x1	98	-	Sulfonilurea - omeprazol	-
		5	Amaryl 3x4mg; Glucophage 1-0-0; Antalgin 2x1; Omeprazole 1x1; Mexpharm 2x1; Ceftriaxone 1x1	111	Mual	Sulfonilurea - omeprazol	-
		6	Amaryl 1-0-0; Antalgin 1x1; Mexpharm	258	Mual	-	-
		7	Omeprazole 1x1; Ceftriaxone 2x1	340	-	-	-
		8	Omeprazole 1x1; Insultard 0-1-0	35	Hipoglikemi	-	-
		9	Omeprazole 1x1	126	-	-	-
		10	Omeprazole 1x1; Insultard 1-0-0	185	-	-	-
17	67/L HTN sinistra, HT emergency	1	Glibenklamid 1-1-0; Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 4x3; Brain acting 4x500mg	111	-	-	-
		2	Glibenklamid 1-0-0; Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 2x3; Brain acting 2x500mg	172	-	-	-
		3	Glibenklamid 0-0-1; Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 3x3; Brain acting 2x500mg	200	-	-	-
		4	Glibenclamide 0-0-1; Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 1x3; Brain acting 1x500mg	250	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		5	Glibenclamide 0-0-1 ; Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 3x3; Brain acting 3x500mg; Furosemid 2x1	268	-	-	-
		6	Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1	238	-	-	-
		7	Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 2x3; Brain acting 2x500mg; Levemir 1-0-0 ; Furosemid 1x1	225	-	-	-
		8	Angioten 2x1; Plasmin 2x1; Pletaal 2x1; Neurotom 2x3; Brain acting 2x500mg; Levemir 1-1-0 ; Furosemid 2x1	114	-	-	-
18	61/L DM, <i>fracture of forearm</i>	1	Nevox 1-0-0 ; Zaldiar 2x1; Longcef 1x1; Metrix 0-1-0	213	-	-	-
		2	Nevox 1-0-1 ; Zaldiar 2x1; Longcef 2x1; Metrix 1-0-0	179	-	-	-
		3	Nevox 1-0-0 ; Zaldiar 1x1; Longcef 1x1; Metrix 1-0-0	151	-	-	-
		4	Nevox 1-0-1 ; Zaldiar 2x1; Longcef 2x1; Metrix 1-0-1	142	-	-	-
		5	Nevox 1-0-0 ; Zaldiar 1x1; Longcef 1x1; Metrix 1-0-0	144	-	-	-
19	45/P Dyspepna, susp. Decomp cordis	1	Nebul 3x1	-	-	-	-
		2	Glucovance 1-0-0 ; Rimactan 1x4; Nebul 3x1; Taxegram 2x1	138	-	-	-
		3	Glucovance 1-0-0 ; Rimactan 1x4; Codipront 2x1; Nebul 3x1; Taxegram 2x1	176	-	-	-
		4	Glucovance 1-0-0 ; Rimactan 1x4; Codipront 3x1; Nebul 3x1 ; Taxegram 2x1	120	-	-	-
		5	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 2x1; Relivan 1x1; Pectocil 2x1; Nebul 1x1; Taxegram 1x1	103	-	-	-
		6	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 3x1; Relivan 1x1; Pectocil 3x1	96	-	-	-
		7	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 3x1; Relivan 1x1; Pectocil 3x1	85	Mual	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		7	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 3x1; Relivan 1x1; Pectocil 3x1	79	Mual	-	-
		8	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 3x1; Relivan 1x1; Pectocil 3x1; Nislev 1x1	106	-	-	-
		9	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 2x1; Relivan 1x1; Pectocil 2x1; Nislev 1x1	113	-	-	-
		10	Glucovance 1-0-0 ; Codipront 2x1; Relivan 1x1; Pectocil 2x1; Nislev 1x1	117	-	-	-
20	79/L DM, HT	1	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1	270	-	-	-
		2	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Actrapid 0-0-1	299	-	-	-
		3	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Actrapid 1-1-1	236	-	-	-
		4	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Omeprazol 2x1; Valisanbe 1x1; Actrapid 1-1-1	294	-	-	-
		5	Amlodipin 1x1; Captopril 1x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Omeprazol 1x1; Valisanbe 1x1; Actrapid 1-1-0	290	-	-	-
		6	Amlodipin 1x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1	367	-	-	-
		7	Amlodipin 1x1; Captopril 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Metformin 1-0-1	340	-	-	-
		8	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Furosemid 1x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Metformin 1-1-1 ; Actrapid 1-1-1	264	-	-	-
		9	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Metformin 1-1-1	137	-	-	-
		10	Amlodipin 1x1; Captopril 2x1; Digoxin 1x ½; Simvastatin 1x1; Metformin 1-1-1	128	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

21	58/P DM, Hipertensi	1	Diabex 0-0-1; Captopril 1x1; Betaserc 1x1	289	-	-	-
		2	Diabex 1-0-1; Captopril 2x1; Betaserc 3x1	178	-	-	-
		3	Diabex 1-0-0; Captopril 1x1; Betaserc 2x1; Frego 1x1	153	-	-	-
		4	Diabex 1-0-1; Captopril 2x1; Betaserc 2x1; Frego 2x1; Theravask 1x1	143	-	-	-
		5	Diabex 1-0-1; Captopril 3x1; Betaserc 2x1; Frego 2x1; Theravask 1x1; Simvastatin 1x1	178	-	-	-
		6	Diabex 1-0-0; Captopril 1x1; Betaserc 2x1; Frego 1x1; Theravask 1x1; Simvastatin 1x1	229	-	-	-
		7	Diabex 1-0-1; Captopril 3x1; Betaserc 3x1; Theravask 1x1; Simvastatin 1x1; Berry visin 1x1; Plasmin 3x2	193	-	-	-
		8	Diabex 1-0-1; Captopril 3x1; Betaserc 3x1; Theravask 1x1; Simvastatin 1x1; Berry visin 1x1; Plasmin 3x2	234	-	-	-
		9	Diabex 1-0-1; Captopril 3x1; Betaserc 3x1; Theravask 1x1; Simvastatin 1x1; Berry visin 1x1; Plasmin 3x2	193	-	-	-
		10	Diabex 1-0-1; Captopril 2x1; Betaserc 3x1; Theravask 1x1; Frego 2x1; Simvastatin 1x1	154	-	-	-
		11	Diabex 1-0-1; Captopril 2x1; Betaserc 3x1; Theravask 1x1; Frego 2x1; Simvastatin 1x1; Plasmin 3x2	119	-	-	-
22	71/P Vomitus, hiperglikemia, hipertensi	1	Ceftriaxone 1x1	293	-	-	-
		2	Ceftriaxone 2x1	254	-	-	-
		3	Ceftriaxone 2x1	191	-	-	-
		4	Ceftriaxone 2x1	90	-	-	-
		5	Metformin 3x1; B-Complex 3x1; Ceftriaxone 2x1	122	-	-	-
		6	Metformin 3x1; B-Complex 3x1; Ceftriaxone 2x1	125	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		7	Metformin 1x1 ; B-Complex 3x1; Ciprofloxazine 1x1	121	-	-	-
23	57/L HT emergency, cephalgia kronik	1	Metformin 2x1 ; Captopril 1x1; Tensivask 1x1; Esilgan 1x1; Taxegram 1x1; Torasic 1x1; Asering 1x1	132	-	-	-
		2	Metformin 3x1 ; Captopril 1x1; Tensivask 1x1; Esilgan 2x1; Taxegram 2x1; Torasic 3x1	233	-	-	-
		3	Metformin 1x1 ; Captopril 1x1; Tensivask 1x1; Esilgan 1x1; Taxegram 2x1; Torasic 3x1	248	-	-	-
		4	Metformin 1x1 ; Captopril 2x1; Tensivask 1x1; Esilgan 2x1; Taxegram 2x1; Torasic 3x1	153	-	-	-
		5	Metformin1-0-0 ; Captopril 2x1; Tensivask 1x1; Esilgan 2x1; Taxegram 2x1; Torasic 2x1	145	-	-	-
24	68/P CHF, LBP, DM	1	Metformin 0-1-0 ; Selebrex 1x1; Farsix 1x1 Gastridin 1x1	223	-	-	-
		2	Aptor 1x1; Valsartan 1x1; Metformin 1-1-0 ; Cefephar 1x1; Selebrex 1x1; Farsix 1x1; Gastridin 2x1	102	-	-	-
		3	Aptor 1x1; Valsartan 1x1; Metformin 1-0-0 ; Cefephar 2x1; Selebrex 1x1; Gastridin 2x1	132	-	-	-
25	62/P CHF, Dyspnea dengan H numeri, RPK DM	1	Captopril 1x25; Ceftriaxone 1x1; Furosemid 1x1	219	-	-	-
		2	Captopril 2x25; Ceftriaxone 1x1; Furosemid 1x1; Novorapid 2x4IU	47	Hipoglikemi	-	-
		3	Captopril 2x25; Ceftriaxone 1x1; Furosemid 1x1; Novorapid 1x4IU ; Rantin 1x1; Asering 1x1	122	-	-	-
26	55/P Febris DM, paraplegi, ulkus dekubitus	1	Cefotaxime 2x1g; Metronidazole 3x500; Metformin 1-0-1	135	Mual, muntah, nyeri perut	-	-
		2	Citaz 2x1g; Cefotaxime 2x1g; Metronidazole 3x500; Metformin 1-1-0	120	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		3	Citaz 2x1g; Cefotaxime 1x1g; Metronidazole 3x500; Metformin 1-0-0	123	-	-	-
		4	Citaz 2x1g; Cefotaxime 2x1g; Metronidazole 3x500; Metformin 1-0-0	161	-	-	-
		5	Citaz 2x1g; Cefotaxime 2x1g; Metronidazole 3x500; Metformin 1-0-0	113	-	-	-
		6	Citaz 1x1g; Cefotaxime 2x1g; Metronidazole 1x500; Metformin 1-0-0	105	Mual, muntah, nyeri perut	-	-
27	57/L Fraktur caput humeri dextra, DM, HTN	1	Metrix 1-0-0	152	-	-	-
		2	Herbesser 1x1; Calfoxime 1x1; Metrix 1-0-0 Apidra 0-1-0	145	Nyeri bertambah	Insulin - Diltiazem	-
		3	Herbesser 1x1; Captopril 1x1; Metrix 1-0-0 ; Apidra 0-1-0	143	Mual, Muntah	-	Insulin - Diltiazem
		4	Herbesser 1x1; Captopril 1x1; Metrix 1-0-1 ; Calfoxime 1x1; Torasic 1x1 ; Vomceran 2x1	111	Muntah	-	-
		5	Herbesser 1x1; Captopril 1x1; Metrix 1-0-1 ; Calfoxime 1x1; Torasic 1x1; Vomceran 2x1	91	-	-	-
28	47/L DM, abses bucal	1	Diabex 1-0-0 ; Metronidazole 2x1; Cefotaxime 1x1; Remopain 2x1; Kalnex 1x1	305	-	-	-
		2	Diabex 1-0-0 ; Metronidazole 1x1; Cefotaxime 1x1; Remopain 1x1; Kalnex 1x1; Insulin 3x10 IU	222	-	-	-
		3	Diabex 1-0-0 ; Metronidazole 2x1; Cefotaxime 2x1; Remopain 3x1; Garamycin 2x1; Insulin 3x10 IU	186	-	-	-
		4	Diabex 1-0-0 ; Metronidazole 2x1; Cefotaxime 2x1; Remopain 2x1; Novorapid 1-1-0	64	Hipoglikemi	-	-
		5	Diabex 1-0-0 ; Metronidazole 3x1; Cefotaxime 2x1; Novorapid 1-1-0	98	-	-	-
29	58/L GGT dengan ulkus pedis, asthenia, DM>5 tahun	1	Diabeton 1-0-1	134	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		2	Valsartan 2x1; Viliron 1x1; Furosemid 1x1; Norvask 1x1 ; Diabeton 1-0-1	110	-	Sulfonilurea - Loop diuretik	-
		3	Valsartan 2x1; Viliron 1x1; Furosemid 1x1; Norvask 1x1; Diabeton 1-0-1	110	-	Sulfonilurea - Loop diuretik	-
		4	Valsartan 2x1; Viliron 1x1; Furosemid 1x1; Norvask 1x1; Diabeton 0-0-1	103	-	Sulfonilurea - Loop diuretik	-
		5	Valsartan 2x1; Viliron 1x1; Furosemid 1x1; Norvask 1x1; Osteocal 2x1; Diabeton 0-1-0	113	-	Sulfonilurea - Loop diuretik	-
		6	Valsartan 1x1; Viliron 1x1; Furosemid 1x1; Norvask 1x1; Osteocal 1x1; Diabeton 1-0-0	124	-	Sulfonilurea - Loop diuretik	-
		7	Valsartan 2x1; Viliron 1x1; Furosemid 1x1; Norvask 1x1; Osteocal 2x1; Diabeton 1-0-0	109	-	Sulfonilurea - Loop diuretik	-
		30	43/P Hipertensi DM	1	Furosemid 1x1; Esilgan 1x1; Ketorolak 1x1; Ranitidine 1x1	416	-
2	Furosemid 1x1; Esilgan 1x1; Ketorolak 3x1; Ranitidine 3x1; Prednisolon 7-3-0; Novorapid 3x16IU			69	Hipoglikemi	-	-
3	Furosemid 1x1; Esilgan 1x1; Ketorolak 2x1; Ranitidine 2x1; Prednisolon 7-3-0; Novorapid 2x16IU ; Ceftriaxone 2x1			96	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		4	Esilgan 1x1; Ketorolak 2x1; Ranitidine 2x1; Prednisolon 7-3-0; Novorapid 1x16IU ; Ceftriaxone 2x1; Furosemid 2x1	103	-	-	-
		5	Esilgan 1x1; Ketorolak 2x1; Ranitidine 2x1; Prednisolon 7-3-0; Novorapid 1x16IU ; Ceftriaxone 2x1; HCT 1x25	115	-	-	-
31	58/P Ulkus DM dan debridual	1	Zegavit 1x1; Mecola 1x1; Actrapid 1x 10 IU	187	-	-	-
		2	Zegavit 1x1; Mecola 1x1; Actrapid 2x 10 IU ; Terfacef 2x1; Metronidazol 3x500; Remopain 1x1	174	-	-	-
		3	Zegavit 1x1; Mecola 1x1; Actrapid 3x 10 IU ; Terfacef 2x1; Metronidazol 3x500; Remopain 3x1	161	-	-	-
		4	Actrapid 1x 10 IU ; Terfacef 2x1; Metronidazol 3x500; Remopain 1x1; Narfoz 1x1	154	-	-	-
		5	Zegavit 1x1; Mecola 1x1; Betaserc 2x1; Metformin 1-0-0	146	Mual	-	-
		6	Zegavit 2x1; Mecola 2x1; Betaserc 3x1; Metformin 1-0-0	149	Mual bertambah	-	-
32	49/P Dyspnea dengan CRF, anemia, DM <5tahun	1	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Lasix 3x2A; Ceftriaxone 2x1g; D 50% 1-0-0-1; Aminopillin 1-0-1 (topical)	209	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		2	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Lasix 3x2A ; Ceftriaxone 2x1g ; Aminopillin 1-0-0 (topical)	254	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		3	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Lasix 3x2A; Ceftriaxone 2x1g; D 50% 1-0-0-1; Aminopillin 1-0-1-1 (topical)	281	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		4	Diabeton 1x1 ; Noerten 1x ½; Lasix 3x2A; Ceftriaxone 2x1g; Narfoz 2x1; Aminopillin 1-0-0 (topical)	293	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		5	Diabeton 1x1 Noperten 1x ½; Lasix 2x2A; Ceftriaxone 2x1g; Narfoz 1x1; Aminopillin 0-0-1 (topical)	348	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		6	Diabeton 1x1 Noperten 1x ½; Zaldiar 2x1; Trichodazole 3x1; Lasix 2x2A; Ceftriaxone 2x1g; Levemir 1x1 ; Narfoz 1x1; Aminopillin 0-0-1 (topical)	203	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		7	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Zaldiar 2x1; Trichodazole 3x1; Lasix 1x2A; Ceftriaxone 2x1g; Levemir 2x1	425	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		8	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Zaldiar 2x1; Trichodazole 2x1; Lasix 2x2A; Ceftriaxone 2x1g; Levemir 1x1	312	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		9	Diabeton 1x1 Noperten 1x ½; Zaldiar 2x1; Lasix 2x2A; Ceftriaxone 2x1g; Metronidazol 3x1; Aminopillin 0-0-1 (topical)	283	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		10	Diabeton 1x1 Noperten 1x ½; Zaldiar 2x1; Lasix 2x2A; Metronidazol 1x1; Aminopillin 0-0-1 (topical)	291	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		11	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Zaldiar 1x1; Levemir 1x1 ; Lasix 1x2A	254	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		12	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Zaldiar 1x1; Levemir 1x1 ; Tripenem 1x1; Lasix 3x2A	222	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		13	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Lasix 2x2A; Eprex 4000U/3hari ; Venofer 1A/3hari	203	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		14	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½; Lasix 1x2A; Levemir 1x1	139	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
		15	Diabeton 1x1 ; Noperten 1x ½	121	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

33	41/P DM, dyspepsia	1	Ranitidine 1x1	24	-	-	-
		2	Diabex 1-0-0 ; Ranitidine 1x1	203	-	-	-
		3	Diabex 1-0-1 ; Ranitidine 1x1	139	-	-	-
		4	Diabex 1-0-1 ; Ranitidine 2x1	111	-	-	-
		5	Diabex 1-0-0	124	-	-	-
34	65/P Obs hiperglikemi	1	Ceftazidime 2g/12jam; Tomit 1A/12jam; Ranitidine 1A/12jam; Glimepirid 1-0-1 ; Actrapid 0-1-0	369	Mual, muntah	-	-
		2	Ceftazidime 2x2g; Tomit 2x1A; Ranitidine 2x1A; Glimepirid 1-0-0 Actrapid 3x10	238	Mual	-	-
		3	Glimepirid 1-0-0 ; Ceftazidime 2x2g; Tomit 2x1A; Ranitidine 2x1A	206	-	-	-
		4	Glimepirid 1-0-1 ; Ceftazidime 2x2g; Ranitidine 2x1A	178	-	-	-
		5	Glimepirid 1-0-0 ; Ceftazidime 1x2g; Ranitidine 1x1A; Ondansetron 1x1	164	-	-	-
		6	Glimepirid 1-0-0 ; Ceftazidime 1x2g; Ranitidine 2x1A; Cefotaxime 1x1	207	-	-	-
		7	Ceftazidime 1x2g; Cefotaxime 1x1; Actrapid 3x10	334	-	-	-
35	56/L DM , Febris	1	Novorapid 1-1-0	453	-	-	-
		2	Glucovance 1x1 Biogesic 3x1; Kalfoxime 2x1; Novorapid 1-1-0	221	-	-	-
		3	Glucovance 1x1 ; Biogesic 4x1; Kalfoxime 2x1; Novorapid 3x15	115	-	-	-
		4	Biogesic 3x1; Kalfoxime 1x1; Glucovance 2x1	149	-	-	-
		5	Biogesic 3x1; Glucovance 1x1	121	-	-	-
36	64/L DM, chepalgia	1	Angioten 2x1; Neurochol 2x1; Valsartan 1x1; Sohobion 1x1; Plasmin 2x1; Clopidogrel 2x1; Pletaal 2x1; Gludepatic 3x1 ; Neurotam 3x3g; Brain acting 3x500	195	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		2	Angioten 2x1; Neurochol 2x1; Valsartan 1x1; Sohobion 1x1; Plasmin 2x1; Clopidogrel 2x1; Pletaal 2x1; Gludepatic 3x1 ; Neurotam 3x3g	137	-	-	-
		3	Angioten 2x1; Neurochol 2x1; Valsartan 1x1; Sohobion 1x1; Plasmin 2x1; Clopidogrel 2x1; Pletaal 2x1 ; Gludepatic 3x1 ; Neurotam 3x3g	245	-	-	-
		4	Angioten 2x1; Neurochol 2x1; Valsartan 1x1; Sohobion 1x1; Plasmin 2x1 Clopidogrel 2x1; Pletaal 2x1; Gludepatic 3x1 ; Neurotam 1x3g; Brain acting 1x500	224	-	-	-
		5	Angioten 1x1; Neurochol 1x1; Valsartan 1x1; Sohobion 1x1; Plasmin x1; Clopidogrel x1; Pletaal x1; Gludepatic 2x1 ; Neurotam 2x3g; Brain acting 2x500	100	-	-	-
37	69/P Gastritis, epigastrik pain	1	Adalat 1x30; Ceftriaxon 1g/hari; Pantozol 1A/hari	92	-	-	-
		2	Adalat 1x30; Ceftriaxon 1g/hari; Pantozol 1A/hari	93	-	-	-
		3	Adalat 1x30; Ceftriaxon 1g/hari; Pantozol 1A/hari	97	-	-	-
		4	Adalat 1x30; Ceftriaxon 1g/hari; Pantozol 1A/hari	112	-	-	-
		5	Adalat 1x30; Pantozol 1A/hari; Macef 2x1; Novorapid 2x6IU	262	-	-	-
		6	Adalat 1x30; Macef 1x1; Novorapid 2x6IU	210	-	-	-
		7	Adalat 1x30; Macef 1x1; Novorapid 2x6IU ; Tomit 1x1g; Farsix 1x1	237	-	-	-
38	56/P Ulkus diabetik, HT st II	1	Metformin 1-0-0 ; Cefotaxime 1x1; Metrofusin 1x500; Novorapid 2U/jam	387	-	-	-
		2	Metformin 1-0-0 ; Cefotaxim 2x1; Metrofusin 3x500; Novorapid 2U/jam	225	-	-	-
		3	Metformin 1-0-0 ; Coditam 1x1; Cefotaxim 2x1	201	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		4	Metformin 1-0-0 ; Coditam 3x1; Cefotaxim 2x1 Metrofusin 2x500	211	-	-	-		
		5	Metformin 1-0-0 ; Coditam 3x1; Cefotaxim 2x1; Metrofusin 3x500	198	-	-	-		
		6	Metformin 1-0-0 ; Coditam 1x1; Cefotaxim 2x1; Metrofusin 2x500	180	-	-	-		
		7	Cefotaxim 1x1; Metrofusin 3x500; Novorapid 2U/jam ; Rantin 2x1; Tomit 3x1; Infuse asering	268	-	-	-		
		8	Cefotaxim 1x1; Novorapid 2U/jam ; Rantin 1x1; Tomit 1x1	301	-	-	-		
		9	Galvus 1-0-0 ; Citaz 1x1; Novorapid 2U/jam	261	-	-	-		
		10	Galvus 1-0-0 ; Citaz 2x1; Novorapid 2U/jam	110	-	-	-		
		11	Galvus 1-0-1 ; Citaz 2x1 ; Cefotaxim 1x1; Novorapid 2U/jam ; Gentamisin 2x1	253	-	-	-		
		12	Galvus 1-0-1 ; Citaz 2x1; Cefotaxim 1x1; Novorapid 2U/jam ; Rantin 1x1; Tomit 2x1; Gentamisin 2x1	147	-	-	-		
		13	Galvus 1-0-1 ; Citaz 2x1; Rantin 1x1; Tomit 2x1	85	-	-	-		
		39	64/L DM, asthenia	1	Metformin 1-0-1 ; Amoksan 2x1; Remopain 2x1; Takelin 1x100	413	-	-	-
				2	Metformin 1-0-1 ; Amoksan 2x1; Remopain 2x1	326	-	-	-
				3	Metformin 1-0-0 ; Amoksan 2x1; Remopain 2x1	228	-	-	-
4	Metformin 1-0-0 ; Amoksan 2x1; Remopain 2x1			238	-	-	-		
5	Metformin 1-0-0 ; Amoksan 2x1; Remopain 2x1			222	-	-	-		
6	Metformin 1-0-1 ; Amoksan 2x1; Remopain 2x1			174	-	-	-		

Lampiran 1. (Lanjutan)

40	64/P Hydronephrosis Renal(s) karna batu RPD DM	1	Finpro 1x1; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1; Nonflamin 2x1; Metformin 1-0-1	175	-	-	-
		2	Finpro 1x1; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1; Nonflamin 3x1; Diaglime 1x1; Metformin 1-0-1	120	-	-	-
		3	Finpro 1x1; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1; Nonflamin 3x1; Diaglime 1x1; Metformin 1-0-1	72	-	-	-
		4	Finpro 1x1; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1; Nonflamin 3x1; Diaglime 1x1; Metformin 1-0-1	116	-	-	-
		5	Finpro 1x1; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1 Nonflamin 3x1; Diaglime 1x1; Metformin 1-0-1	110	-	-	-
41	61/P Post Craniotomy cranioplasty	1	Terfacef 1x1; Remopain 2x1	251	-	-	-
		2	Metformin 0-0-1 ; Terfacef 2x1; Remopain 3x1	179	-	-	-
		3	Metformin 0-0-1 ; Terfacef 1x1; Remopain 2x1; Fepiram 1x1	256	-	-	-
		4	Metformin 0-0-1 ; Terfacef 1x1; Remopain 2x1; Fepiram 1x1	302	-	-	-
		5	Metformin 0-0-1 ; Glimepirid 0-0-1	235	-	-	-
		6	Metformin 1-0-1 ; Glimepirid 0-0-1	126	-	-	-
		7	Metformin 1-0-1 ; Glimepirid 0-0-1	128	-	-	-
		8	Metformin 1-0-0 ; Glimepirid 1-0-0	117	-	-	-
		9	Metformin 1-0-0 ; Glimepirid 1-0-0 ; Sporetic 1x1; Pronalges 1x1; Ergotika 1x1	104	-	-	-
42	62/P CRF pro HD DM 2NO	1	Cefotaxim 1x1; Lasix 1x1	202	-	-	-
		2	Diabex 1x1 ; Lefisit 1x1; Novorapid 3x6U ; Cefotaxim 2x1; Lasix 3x1	128	-	-	-
		3	Diabex 1x1 ; Lefisit 1x1; Novorapid 3x6U ; Cefotaxim 2x1; Lasix 3x1	99	-	-	-
		4	Novorapid 3x6U ; Cefotaxim 2x1; Lasix 3x1	104	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		5	Diabex 1x1 ; Lefisit 1x1; Metformin 0-0-1 ; Folavit 1x1; Captopril 1x1 ; Cefotaxim 2x1; Lasix 3x1	285	-	-	-
		6	Diabex 1x1 ; Lefisit 1x1; Folavit 1x1; Captopril 1x1; Novorapid 3x6U ; Cefotaxim 2x1; Lasix 3x1	103	-	-	-
		7	Diabex 1x1 ; Lefisit 1x1; Folavit 2x1 ; Captopril 2x1; Cefotaxim 2x1	106	-	-	-
		8	Lefisit 2x1; Folavit 2x1	145	-	-	-
43	41/L Stroke hemiplegi sinistra	1	Metrix 1x1 ; Amlodipin 1x1; Neurotam 2x3; Neulin 1x500	302	-	-	-
		2	Metrix 1x1 ; Amlodipin 2x1; Pletaal 1x1; Tromboaspilet 1x1; Plasmin 1x1; Neurotam 4x3; Neulin 2x500	197	-	-	-
		3	Amlodipin 1x1; Pletaal 1x1; Tromboaspilet 1x1 Plasmin 1x1; Ambroxol 1x2; Neurotam 4x3; Neulin 2x500	230	-	-	-
		4	Metrix 1-0-1 ; Amlodipin 2x1; Pletaal 2x1; Tromboaspilet 2x1; Neurotam 4x3; Neulin 2x500	133	-	-	-
		5	Metrix 1-0-1 ; Amlodipin 2x1; Pletaal 2x1; Tromboaspilet 2x1; Plasmin 2x1; Metformin 1-0-1 ; Dextrometorfan 1x1; Neurotam 4x3; Neulin 2x500	95	-	-	-
		6	Metrix 1-0-1 ; Amlodipin 2x1; Pletaal 2x1; Tromboaspilet 2x1; Plasmin 2x1; Metformin 1-0-1 ; Dextrometorfan 2x1; Neurotam 2x3; Neulin 1x500	110	-	-	-
		7	Amlodipin 1x1; Pletaal 1x1; Tromboaspilet 1x1 Plasmin 1x1; Dextrometorfan 2x1	-	-	-	-
44	57/L Hematuria, Hipertensi pada DM	1	Metformin 1-1-0 ; Asering 2x; Tensicap 2x1; Lasix 1x ½	142	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		2	Metformin 1-0-0 ;Asering 1x1; Tensicap 2x1; Harnal 1x 0,2; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1	99	-	-	-
		3	Glibenklamid 1-0-0 ; Asering 1x1; Tensicap 1x1; Harnal 1x 0,2; Lasix 1x ½; Aspar K 1x1	-	-	Sulfonilurea – Loop diuretik	-
45	64/P Hipertensi, myalgia, DM	1	Cardace 1x1; Ketorolak 2x1; Apidra 1x1	145	-	-	-
		2	Nevox xr 1-0-1 ; Ketorolak 2x1; Apidra 1x1; Infuse asering 3x12IU	164	-	-	-
		3	Cardace 1x1; Nevox xr 1-0-0	119	-	-	-
46	43/L DM Hipoglikemia, IHD	1	Captopril 1x1; Furosemid 1x1; ISDN 1x1 ; Metformin 1-0-0	33	-	-	-
		2	Captopril 1x1; Furosemid 1x1; ISDN 2x1; Metformin 1-0-0	85	-	-	-
		3	Captopril 2x1; Furosemid 2x1; ISDN 3x1; Metformin 1-0-1	99	-	-	-
		4	Captopril 2x1; Furosemid 2x1; ISDN 3x1; Metformin 1-0-1 ; Omeprazol 1x1	115	-	-	-
47	68/P DM hipoglikemia	1	Cefixime 1x1; Amlodipin 1x1	51	-	-	-
		2	Cefixime 1x1; Diabex 1-0-0	100	-	-	-
		3	Cefixime 1x1; Diabex 1-0-0 ; Valsartan 1x1; Amlodipin 1x1	117	-	-	-
		4	Cefixime 1x1; Diabex 1-0-0 ; Valsartan 1x1; Amlodipin 1x1	115	-	-	-
48	41/P DM ISK	1	Metformin 3x1 ; B-complex 1x1; Ciprofloksacin 2x1	148	-	-	-
		2	Metformin 1x1 ; B-complex 1x1; Ciprofloksacin 2x1	137	-	-	-
		3	Metformin 1x1 ; B-complex 1x1; Ciprofloksacin 1x1	146	-	-	-
49	68/L DM febris	1	Theravask 1x1; Cefixim 2x1; Pronalges 1x1; Ergotika 2x1; Actrapid	315	-	-	-
		2	Theravask 1x1; Cefixim 2x1; Pronalges 1x1; Ergotika 2x1; Actrapid ; Neurotam	264	-	-	-

Lampiran 1. (Lanjutan)

		3	Theravask 1x1; Cefixim 2x1; Pronalges 1x1; Ergotika 2x1; Actrapid ; Neurotam	141	-	-	-
50	75/P DM, nyeri BAK, RPD batu ginjal	1	Glibenklamid 1x1 ; Asering 2x1	216	-	-	-
		2	Glibenklamid 1x1 ; Tensicap 1x1; Asering 2x1	205	-	-	-
		3	Glibenklamid 1x1 ; Tensicap 1x1; Asering 2x1	186	-	-	-
51	69/L DM, Hipoglikemi, RPD gangguan psikotik	1	Dextrose 1x1	207	-	-	-
		2	Cefotaxim 2x1; Dextrose 1x1	131	-	-	-
		3	Cefotaxim 2x1; Dextrose 1x1; Metformin 1x1	120	-	-	-
52	43/P DM, Hipertensi	1	Nirmadil 2x1; Propranolol 2x; Hidroclorotiazid 1x1; Cefspan 2x1; Metformin 1-0-0	140	-	-	-
		2	Nirmadil 1x1; Propranolol 1x1; Hidroclorotiazid 1x1; Cefspan 1x1; Metformin 1-0-0	213	-	-	-
		3	Nirmadil 1x1; Propranolol 1x1; Hidroclorotiazid 1x1; Cefspan 2x1; Metformin 1-0-0	137	-	-	-
		4	Nirmadil 1x1; Propranolol 1x1; Hidroclorotiazid 1x1; Cefspan 2x1; Metformin 1-0-0	108	-	-	-
53	37/P DM, diare, mual	1	Biodiar 2x2; Novalgin 3x1; Nevox 1-1-0 ; Rycef 2x1; Tomit 2x1	236	-	-	-
		2	Biodiar 2x2; Novalgin 3x1; Nevox 1-1-0 ; Rycef 2x1; Tomit 2x1	214	-	-	-
		3	Biodiar 1x2; Novalgin 3x1; Nevox 1-1-0 ; Rycef 1x1	157	-	-	-
		4	Novalgin 3x1; Nevox 1-1-0	136			
		5	Novalgin 3x1; Nevox 1-1-0	125			
54	39/P DM	1	Metformin 1-0-1 ; B-complex 1x1	267	-	-	-
		2	Metformin 1-0-1 ; B-complex 1x1	-	-	-	-
		3	Metformin 1-0-1 ; B-complex 1x1	128	-	-	-

LAMPIRAN 2. ALGORITMA NARANJO

No	Reaksi Obat Merugikan (ROM)	Ya	Tidak	Tidak tahu	Skor
1	Apakah ada laporan yang jelas tentang ROM tersebut pada masa lampau?	+1	0	0	
2	Apakah ROM terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai sebagai penyebab terjadinya ROM?	+2	-1	0	
3	Apakah ROM berkurang ketika obat dihentikan atau ketika diberi obat antagonis?	+1	0	0	
4	Apakah ROM timbul lagi ketika obat tersebut diberikan lagi?	+2	-1	0	
5	Adakah alternative lain (selain obat) sebagai penyebab ROM?	-1	+2	0	
6	Apakah ROM juga timbul ketika diberi placebo?	-1	+1	0	
7	Apakah obat berada pada konsentrasi toksis dalam darah (atau cairan lain)?	+1	0	0	
8	Apakah ROM meningkat ketika dosis ditingkatkan atau berkurang ketika dosis diturunkan?	+1	0	0	
9	Apakah pasien pernah mengalami ROM yang sama di waktu lampau ketika obat yang sama atau turunannya diberikan?	+1	0	0	
10	Apakah diagnosis ROM tersebut didukung oleh bukti yang obyektif?	+1	0	0	

<u>Hasil Skor</u>	<u>Tingkat kejadian ROM atau IO</u>
<1	<i>Doubtful</i> (meragukan)
1-4	<i>Possible</i> (kemungkinan kecil terjadinya ROM/IO)
5-8	<i>Probable</i> (kemungkinan besar terjadinya ROM/IO)
9-10	<i>Definite</i> (pasti terjadi ROM)

LAMPIRAN 3. DATA HASIL PERHITUNGAN SKOR NARANJO REAKSI MERUGIKAN ANTIDIABETIK

I. Data reaksi merugikan Metformin

Pasien	Keluhan	Pertanyaan dalam Algoritma Naranjo										Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
16	Mual-Muntah	+1	+2	+1	0	-1	0	0	+1	0	0	+4
26	Mual-muntah	+1	+2	0	0	+2	0	0	0	0	0	+5
	Nyeri perut	+1	+2	0	0	+2	0	0	0	0	0	+5
31	Mual-muntah	+1	+2	0	0	-1	0	0	0	0	0	+2

II. Data reaksi merugikan Glibenklamid

Pasien	Keluhan	Pertanyaan dalam Algoritma Naranjo										Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
08	Mual	+1	+2	+1	-1	+2	0	0	+1	0	0	+6
14	Mual	+1	+2	0	0	-1	0	0	0	0	0	+2
19	Mual	+1	+2	0	0	+2	0	0	0	0	0	+5

III. Data reaksi merugikan Glimepirid

Pasien	Keluhan	Pertanyaan dalam Algoritma Naranjo										Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
02	Mual	+1	+2	+1	-1	-1	0	0	0	0	0	+2
16	Mual, Muntah	+1	+2	+1	0	-1	0	0	0	0	0	+3
	sering kencing	+1	+2	0	0	0	0	0	0	0	0	+3
	Hipoglikemi	+1	+2	0	0	0	0	0	0	0	0	+3
27	Mual, muntah	+1	+2	0	0	+2	0	0	+1	0	0	+6
34	Mual, muntah	+1	+2	0	0	+2	0	0	+1	0	0	+6

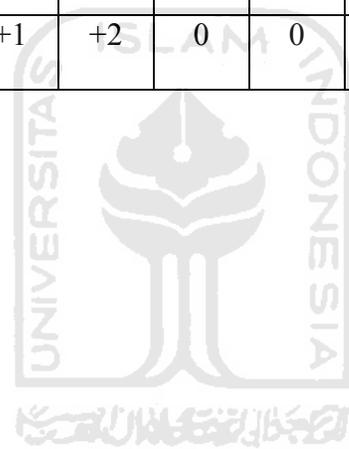
IV. Data reaksi merugikan Insulin

Pasien	Keluhan	Pertanyaan dalam Algoritma Naranjo										Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
02	Hipoglikemi	+1	+2	+1	-1	+2	0	0	+1	0	+1	+7
15	Hipoglikemi	+1	+2	0	0	+2	0	0	+1	0	+1	+7
16	Hipoglikemi	+1	+2	+1	-1	-1	0	0	+1	0	+1	+4
25	Hipoglikemi	+1	+2	0	0	+2	0	0	+1	0	+1	+7
30	Hipoglikemi	+1	+2	+1	-1	+2	0	0	+1	0	+1	+7



LAMPIRAN 4. DATA HASIL PERHITUNGAN SKOR NARANJO INTERAKSI ANTIDIABETIK

Pasien	Interaksi Obat	Keluhan	Pertanyaan dalam Algoritma Naranjo										Total	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
16	Glimepirid Omeprazol	Hipoglikemi	+1	+2	0	0	-1	0	0	0	0	0	+1	+3
27	Insulin Diltiazem	Kadar gula darah tidak terkoreksi	+1	+2	0	0	-1	0	0	0	0	0	+1	+3



LAMPIRAN 5. INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK ^{25,27,29,30)}

a. Golongan sulfonilurea

*Sulfonilurea: Asetoheksamid, Klorpropamid, Glimepirid, Glyburid, Tolazamid, Tolbutamid				
Obat	Interaksi Obat	Level Signifikansi	Efek potensial	Penatalaksanaan
*Sulfonilurea	Kloramfenikol	2	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis sulfonilurea bila perlu
*Sulfonilurea	Diazoxid	2	Menurunkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Tingkatkan dosis sulfonilurea bila perlu
*Sulfonilurea	Etanol	2	Etanol memperlama kerja glipizid, tetapi tidak meningkatkan reduksi induksi glipizid di dalam gula darah. Penggunaan jangka panjang etanol dapat menurunkan waktu paruh tolbutamid.	Edukasi pasien untuk menghindari asupan etanol atau turunkan frekuensi penggunaan dan gunakan secara terpisah
*Sulfonilurea	MAOI (isokarbosazid, fenelzin, tranilsipromid)	2	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis sulfonilurea bila perlu.
*Sulfonilurea	Fenilbutazon (oxyfenbutazon, fenilbutazon)	2	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis sulfonilurea bila perlu. Gunakan alternative NSAID
*Sulfonilurea	Rifamisin (rifabutin, rifampin, rifapentin)	2	Menurunkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Tingkatkan dosis sulfonilurea bila perlu.
*Sulfonilurea	Salisilat (aspirin, kolin salisilat, Mg. salisilat, salamat, Na. salisilat, Na. tiosalisilat)	2	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis sulfonilurea bila perlu
*Sulfonilurea	Sulfonamide (sulfasitin, sulfadiazine, sulfametizol, sulfasalazin, sulfametoksazol, sulfixosazol, multiple sulfonamid)	2	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonilurea kecuali Gliburid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis sulfonilurea bila perlu. Gunakan noninteracting sulfonil urea (Co: Gliburid)
*Sulfonilurea	Diuretic tiazid (bendroflumetiazid, benzotiazid Klorotiazid Klortalidon Hidroklorotiazid Hidroflumetiazid, indapamid, metiklotiazid, metolazon, politiazid, quinetazon, triklorometiazid)	2	Meningkatkan konsentrasi GDP Menurunkan efek hipoglikemi sulfonilurea	Monitoring konsentrasi gula darah. Tingkatkan dosis sulfonilurea bila perlu.

Lampiran 5. (Lanjutan)				
*Sulfonylurea	Androgen (Methandrostenolon)	4	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonylurea	Monitoring konsentrasi gula darah dan amati tanda klinis selama penggunaan bersama sulfonylurea dan androgen khususnya methandrostenolon
*Sulfonylurea	□ - Bloker	5	Menurunkan efek hipoglikemi sulfonylurea	Monitoring konsentrasi gula darah dan amati tanda klinis hiperglikemia
*Sulfonylurea	clofibrat	3	Menguatkan aksi hipoglikemik sulfonylurea	Monitoring konsentrasi gula darah dan amati tanda klinis hiperglikemia. Turunkan dosis sulfonyl urea
*Sulfonylurea	Fenfluramin	3	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonylurea, guladarah dapat muncul kembali setelah beberapa minggu penggunaan fenfluramin tidak dilanjutkan	Interaksi ini mempunyai keuntungan terapeutik dalam mencapai normoglikemi (gula darah normal) pada pasien diabetes yang sulit disembuhkan oleh sulfonylurea dan diet
*Sulfonylurea	H ₂ Antagonis	4	Menurunkan klirens sulfonylurea, yang dapat menyebabkan hipoglikemi	Monitoring gula darah amati tanda hipoglikemi setelah penggunaan H ₂ Antagonis. Atur dosis sulfonylurea bila perlu.
*Sulfonylurea	Hidantoin (ethotoin, mefenitoin, fenitoin)	5	Fenitoin meningkatkan kadar glukosa darah.	Dari data yang ada menganjurkan untuk mengganti terapi lain bila diperlukan
*Sulfonylurea	Ketokonazol	4	Meningkatkan konsentrasi sulfonylurea; meningkatkan efek hipoglikemik	Monitoring konsentrasi gula darah dan amati gejala hipoglikemi ketika ketokonazol diberikan. Esuaikan dosis.
*Sulfonylurea	Diuretik kuat (Bumetanid, asam etakrinik, Furosemid)	5	Diuretik kuat dapat menurunkan toleransi gula. Menyebabkan hiperglikemi pada pasien yang sebelumnya mendapatkan control sulfonylurea yang baik	Dari data yang ada, tidak diperlukan perubahan terapi yang sesuai
*Sulfonylurea	Garam magnesium (AlOH, MgOH)	5	Meningkatkan efek hipoglikemi sulfonylurea	Bila di duga terjadi interaksi,ukur gula darah dan sesuaikan dosis sulfonylurea
*Sulfonylurea	Metildopa	5	Memperpanjang waktu paruh tolbutamid. Efek hipoglikemi dapat meningkat akibat akumulasi obat	Monitoring guladarah pasien yang menggunakan kombinasi ini, turunkan dosis tolbutamid bila diperlukan.
*Sulfonylurea	Omeprazol	4	Peningkatan kadar sulfonyl urea di plasma: meningkatnya efek hipoglikemi	Tidak ada perhatian khusus yang di perlukan. Bila diduga terjadi interaksi usulkan penyesuaian dosis sulfonylurea

Lampiran 5. (Lanjutan)				
*Sulfonylurea	Probenezid	4	Meningkatkan efek hipoglikemi klorpropamid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis klorpropamid bila perlu.
Klorpropamid	Dikumarol	2	Meningkatkan efek hipoglikemi klorpropamid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis klorpropamid bila perlu.
Klorpropamid	Urinary alkalinizer (kalium sitrat, Na.asetat, NaCO ₃ , Na.sitrat, Na.Laktat, trometamin)	2	Meningkatkan eliminasi klorpropamid	Monitoring konsentrasi gula darah. Tingkatkan dosis klorpropamid bila perlu.
Klorpropamid	Urinary Acidifier (Ammonium klorida, K-phos murni, garam asam fosfat)	3	Meningkatkan bioavailabilitas klorpropamid; meningkatkan efek hipoglikemik	Monitoring guladarah selama pemakaian bersama klorpropamid dan urinary acidifier. Turunkan dosis klorpropamid bila diperlukan
Klorpropamid Tolazamid	Antidepresan trisiklik (Doxepin Nortriptilin)	4	Meningkatkan efek farmakologi sulfonilurea	Jika diduga interaksi, ukur glukosa darah dan atur dosis yang sesuai
Glimepirid	Flukonazol	4	Meningkatkan efek hipoglikemi glimepirid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis Glimepirid bila perlu.
Glipizid	Kolestiramin	4	Menurunkan jumlah glipizid di plasma. Menyebabkan penurunan efek hipoglikemi glipizid	Berikan jarak pemberian 1-2 jam. Monitoring konsentrasi gula darah dan perhatikan tanda hiperglikemi
Gliburid	Gemfibrosil	4	Meningkatkan efek hipoglikemi gliburid	Monitoring kadar gula darah ketika penggunaan gemfibrozil berkelanjutan untuk regimen terapi. Atur penyesuaian dosis gliburid
Tolbutamid	Dikumarol	2	Meningkatkan efek hipoglikemi Tolbutamid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis tolbutamid bila perlu.
Tolbutamid	Flukonazol	4	Meningkatkan efek hipoglikemi Tolbutamid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis tolbutamid bila perlu.
Tolbutamid	sulfnpirazon	2	Meningkatkan efek hipoglikemi Tolbutamid	Monitoring konsentrasi gula darah. Turunkan dosis tolbutamid bila perlu.

b. Golongan Biguanid (Metformin)

Obat	Interaksi obat	Level signifi kansi	Efak potensial	Penatalaksanaan
Metformin	Cimetidin	2	Meningkatkan konsentrasi metformin	Monitoring kadar gula darah. Turunkan dosis metformin bila perlu
Metformin	Acarbose	5	Menunda onset efek metformin mengikuti dosis inisial	Tidak diperlukan perhatian khusus
Metformin	Material kontras iodine IV	-	Meningkatkan risiko asidosis laktat	Hindari kombinasi. Teruskan penggunaan metformin selama 48 jam pertama dan selanjutnya gunakan material kontras iodine IV



LAMPIRAN 6. DATA REAKSI OBAT MERUGIKAN DAN INTERAKSI OBAT

I. Reaksi Obat Merugikan

No. Pasien	Obat	ROM	Manajemen	Hasil	Skor Naranjo
02	Glimepirid	Mual	Penghentian obat sementara	Keluhan berkurang	+2
	Insulin	Hipoglikemi	Pemberian asupan gula Penurunan dosis	KGD terkoreksi	+7
08	Glibenklamid	Mual	Penurunan dosis Penggantian obat	Mual belum terkoreksi Keluhan menurun	+6
14	Glibenklamid	Mual	Kombinasi dengan ranitidin	Keluhan berkurang	+2
15	Insulin	Hipoglikemi	Tidak dilakukan	KGD terkoreksi	+7
16	Metformin	Mual-Muntah	Tidak dilakukan	Keluhan berkurang	+4
	Glimepirid	Mual, Muntah	Tidak dilakukan	Keluhan berkurang	+3
	Glimepirid	Efek diuretik	Tidak dilakukan	Keluhan berkurang	+3
	Glimepirid	Hipoglikemi	Tidak dilakukan	Keluhan berkurang	+3
	Insulin	Hipoglikemi	Penghentian obat sementara	KGD terkoreksi	+4
19	Glibenklamid	Mual	Tidak dilakukan	Keluhan berkurang	+5
25	Insulin	Hipoglikemi	Pengurangan dosis	KGD terkoreksi	+7
26	Metformin	Mual-muntah	Pengurangan dosis	Keluhan berkurang sementara	+5
	Metformin	Nyeri perut	Pengurangan dosis	Keluhan berkurang sementara	+5
27	Glimepirid	Mual, muntah	Membagi dosis	Keluhan berkurang	+6
30	Insulin	Hipoglikemi	Pengurangan dosis	KGD terkoreksi	+7
31	Metformin	Mual-muntah	Tidak dilakukan	Keluhan bertambah	+2
34	Glimepirid	Mual, muntah	Pengurangan dosis	Keluhan berkurang	+6

II. Interaksi Obat

No. Pasien	Antidiabetik	Obat lain	IO	Manajemen	Hasil	Skor Naranjo
16	Glimepirid	Omeprazol	Hipoglikemi	Penurunan dosis	KGD terkoreksi	+3
27	Insulin	Diltiazem	Kadar gula darah tidak terkoreksi	Penghentian obat	KGD terkoreksi	+3



