

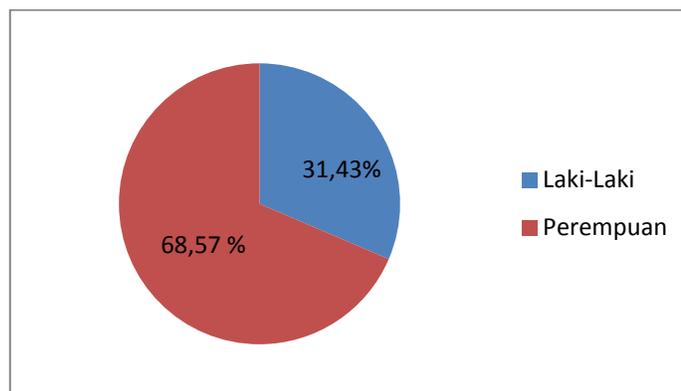
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengidentifikasi *drug related problem* potensial yang terjadi pada 35 pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 5 bulan, yaitu mulai dari bulan Agustus 2015 – Desember 2015. Pengambilan data menggunakan proses rekonsiliasi obat yaitu untuk mengetahui obat yang baru diresepkan dengan obat rutin/ obat lama serta terapi alternatif/vitamin/jamu herbal yang digunakan pasien.

A. Karakteristik Pasien

1. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Data pada gambar 1 menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul lebih banyak berjenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki. Persentase yang didapat yaitu 68,57% perempuan dan 31,43% laki-laki.

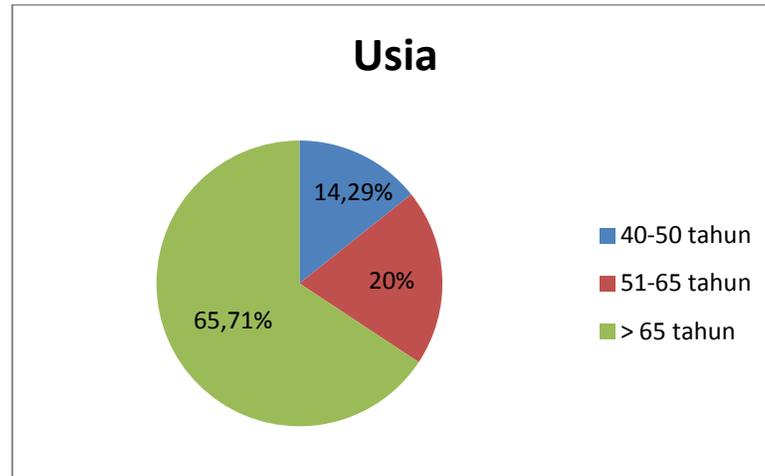


Gambar 1. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin
(Sumber : Data primer yang diolah, 2015)

Hal yang mendasari perbedaan jenis kelamin terkait kejadian DM tipe 2 yaitu mengenai perbedaan komposisi tubuh, resistensi insulin dan kadar glukosa darah antara laki-laki dan perempuan yang dipengaruhi oleh efek dari hormon seks (Geer & Shen, 2009). Perbedaan komposisi tubuh berkaitan dengan indeks massa tubuh serta distribusi jaringan adiposa (Peters *et al.*, 2015). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) oleh Kementerian Kesehatan (Kemenkes) tahun 2013 menunjukkan adanya peningkatan penderita diabetes melitus dan pasien DM tipe 2 yang berjenis kelamin perempuan lebih besar dibandingkan dengan laki-laki. Perempuan dengan DM tipe 2 meningkat dari 14,8% (2007) menjadi 32,9% (2013) sedangkan laki-laki hanya 13,9% (2007) menjadi 19,7% (2013). Hal ini kemungkinan karena gaya hidup yang serba instan, banyak makan namun jarang melakukan aktivitas fisik. Data yang diperoleh dari 35 pasien di Puskesmas Sewon 1 Bantul sesuai dengan teori dan hasil Riskesdas tahun 2013 di Indonesia.

2. Distribusi Pasien Berdasarkan Usia

Berdasarkan data pada gambar 2, pasien usia 40-50 tahun adalah sebesar 14,29% dan pasien usia 51-65 tahun adalah 20%. Persentase paling besar terjadinya DM tipe 2 berdasarkan usia adalah pada pasien > 65 tahun.



Gambar 2. Distribusi Pasien Berdasarkan Usia
(Sumber : Data primer yang diolah, 2015)

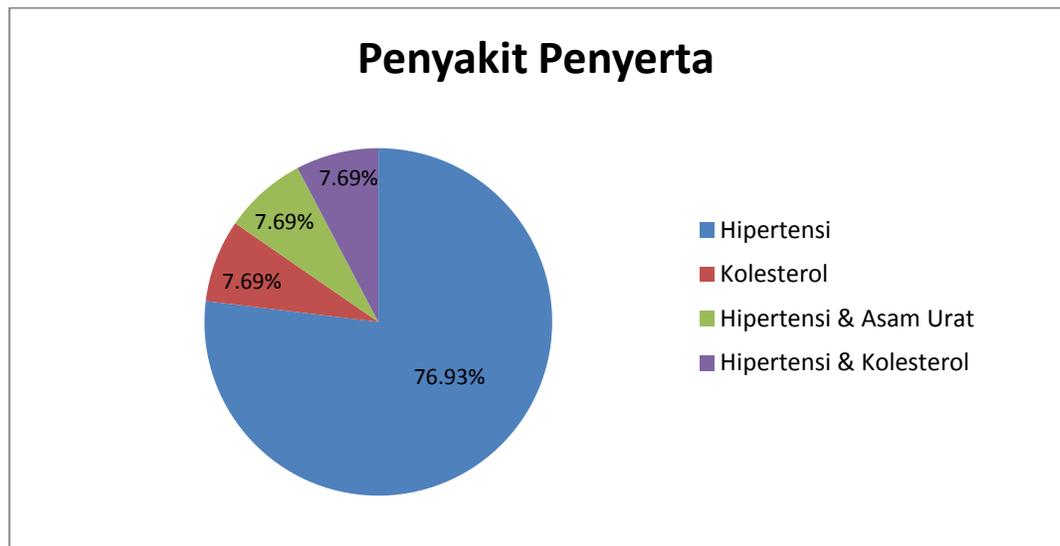
Usia merupakan faktor yang penting karena diabetes cenderung meningkat dengan semakin meningkatnya usia (Cowie *et al.*, 2006). Hal ini berkaitan dengan adanya resistensi insulin. Sebuah hipotesis menjelaskan bahwa hubungan antara peningkatan usia dengan resistensi insulin bisa melalui 4 jalur utama. Pertama, perubahan antropometrik yang bisa mengakibatkan pengurangan jaringan metabolik aktif. Kedua, faktor lingkungan, terutama pada diet makanan dan aktivitas fisik. Ketiga, variasi neurohormonal (penurunan *dehydroepiandrosterone sulphate* atau DHEAS dan IGF-1 di dalam plasma) dan yang terakhir adalah peningkatan stress oksidatif (Barbieri *et al.*, 2001). Pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang berjenis kelamin perempuan banyak terjadi pada rentang usia 51-69 tahun (Ruhembe *et al.*, 2014). Secara umum, proporsi terbesar dari pasien DM tipe 2 baik itu laki-laki atau perempuan yaitu pada rentang usia 40-59 tahun (Whiting *et al.*,

2011). Hal ini membuktikan bahwa data yang diperoleh sesuai dengan beberapa teori yang telah dikemukakan.

3. Distribusi Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta adalah kondisi saat suatu penyakit dapat memperparah atau meningkatkan resiko timbulnya komplikasi jangka panjang secara langsung terhadap penyakit primer atau penyakit yang umumnya berhubungan dengan penyakit primer (JNC 7, 2003).

Berdasarkan data yang diperoleh, diketahui bahwa 13 dari 35 pasien memiliki penyakit penyerta, yaitu 10 pasien DM tipe 2 dengan hipertensi (76,93%), 1 pasien DM tipe 2 dengan kolesterol (7,69%), 1 pasien DM tipe 2 dengan hipertensi dan asam urat (7,69%) serta 1 pasien DM tipe 2 dengan hipertensi dan kolesterol (7,69%).



Gambar 3. Distribusi Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

(Sumber : Data primer yang telah diolah, 2015)

Hipertensi merupakan penyakit penyerta terbesar pada pasien DM tipe 2. Menurut KDOQI (2007), lebih dari 75% pasien DM tipe 2 memiliki tekanan darah >130/80 mmHg dan menggunakan terapi antihipertensi dan biasanya hipertensi tersebut telah terjadi pada sebagian besar pasien pada didiagnosis DM tipe 2. Pada umumnya, hipertensi dan DM tipe 2 terjadi secara bersamaan dan adanya tumpang tindih dalam etiologi dan mekanisme antara dua penyakit tersebut. Jalur yang umum terjadi adalah karena SNS (*sympathetic nervous system*), RAAS, stress oksidatif, resistensi insulin dan PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Jalur tersebut bisa saling mempengaruhi satu sama lain dan penyakit bisa terus berkembang dalam waktu yang bersamaan (Cheung *et al.*, 2012).

A. Gambaran Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Berdasarkan hasil proses rekonsiliasi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul yang dilaksanakan dalam kurun waktu 5 bulan yaitu mulai dari bulan Agustus 2015 sampai dengan Desember 2015, diketahui bahwa 35 pasien yang dijadikan responden dalam penelitian merupakan pasien lama dan rutin melakukan pengobatan. Berikut ini adalah tabel mengenai gambaran penggunaan obat pada pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul :

Tabel 1. Gambaran Penggunaan Obat pada Pasien DM Tipe 2

No	Penggunaan Obat	Jumlah	Persentase
1	Obat Tunggal	-	-
2	Kombinasi 2 obat	7	20%
3	Kombinasi 3 obat	15	42,86%
4	Kombinasi 4 obat	11	31,43%
5	Kombinasi 5 obat	2	5,71%
Total		35	100%

(Sumber : Data primer yang telah diolah, 2015)

Berdasarkan pada tabel 2, obat-obatan yang dikategorikan tersebut tidak hanya obat DM saja, tetapi juga kombinasi dengan obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi penyakit penyerta. Kombinasi obat dengan persentase paling besar yaitu kombinasi 3 obat (42,86%), kemudian diikuti oleh kombinasi 4 obat (31,43%), kombinasi 2 obat (20%) dan yang terakhir yaitu kombinasi 5 obat (5,71%).

Terapi dengan menggunakan kombinasi beberapa obat dimaksudkan untuk mendapatkan efikasi yang lebih baik dari pengobatan, menurunkan toksisitas dan menurunkan kejadian resistensi obat (Foucquier, 2015). Akan tetapi, *Food and Drug Administration* (FDA) menegaskan bahwa terapi kombinasi obat digunakan hanya jika lebih menguntungkan daripada terapi dengan obat tunggal dan jika pengobatan monoterapi tidak memungkinkan. Oleh karena itu, sangat penting untuk memastikan resiko dan keuntungan dari terapi kombinasi serta mengkomunikasikannya dengan penulis resep yaitu

dokter dan mengawasi kemungkinan timbulnya resiko (Woodcock, 2011). Resiko yang mungkin muncul ketika kombinasi tidak tepat yaitu interaksi obat yang bisa memperparah keadaan penyakit pasien, seperti hiperglikemia ataupun hipoglikemia.

Obat DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul terdiri dari golongan biguanid dan sulfonilurea. Golongan biguanid yang digunakan yaitu metformin. Penggunaan metformin sebagai obat DM tunggal adalah sebanyak 13 resep (38,26%) dan dengan terapi kombinasi bersama obat DM tipe lain sebanyak 21 resep (61,74%). Golongan sulfonilurea yang digunakan yaitu glibenklamid dan glimepirid. Penggunaan golongan sulfonilurea dimaksudkan sebagai terapi kombinasi. Terapi kombinasi obat DM tipe 2 terdapat sebanyak 61,74%. Persentase paling besar yaitu kombinasi antara metformin dan glibenklamid sebesar 61,90%, sedangkan kombinasi antara metformin dan glimepirid sebesar 38,10%. Metformin merupakan lini pertama pengobatan DM tipe 2 (97,14%) dan terdapat satu resep yang menggunakan glimepirid sebagai obat DM tunggal tanpa kombinasi dengan obat DM tipe lain (2,86%).

Penggunaan metformin sebagai lini pertama dalam penelitian ini sesuai dengan analisis yang dilakukan oleh Rojas & Gomes (2013) yang mengungkapkan bahwa penggunaan metformin sebagai lini pertama karena metformin adalah obat DM tipe 2 yang mampu menunjukkan penurunan kejadian makrovaskuler dan hal ini berkaitan dengan efeknya dalam mengontrol kadar glukosa darah. Selain itu, penggunaan kombinasi antara

sulfonilurea dan metformin juga sesuai dengan analisis Pravinkumar & Gokul (2012) yang menyatakan bahwa DM tipe 2 merupakan hasil dari beberapa perubahan patofisiologi tubuh, maka dari itu diperlukan kombinasi antidiabetik yang memiliki mekanisme aksi yang saling melengkapi. Prinsip dari kerusakan pada DM tipe 2 adalah terjadinya defisiensi insulin dan resistensi insulin, maka dari itu kombinasi antara agen penyedia insulin dan agen yang meningkatkan sensitivitas insulin perlu digunakan untuk meningkatkan efikasi dari agen antihiperlikemia. Oleh karena itu, menurut Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik pada tahun 2005, kombinasi kedua obat tersebut dinilai dapat efektif pada banyak penderita DM tipe 2.

Kombinasi beberapa obat sekaligus dalam terapi DM tipe 2 memungkinkan memicu terjadinya *drug related problem* potensial, seperti ketidakpatuhan pasien, *adverse drug reaction*, dan interaksi obat yang tidak diinginkan. Selain itu, diketahui bahwa 4 dari 35 pasien juga menggunakan herbal/ terapi alternatif. Penggunaan herbal/ terapi alternatif ini akan meningkatkan resiko terjadinya *drug related problem* potensial, khususnya interaksi obat. Menurut Tam *et al* (2005), terdapat 22 penelitian yang mengevaluasi *medication error* saat penerimaan pasien dan tercatat *medication error* terjadi lebih dari 67% dari 1335 pasien dan meningkat hingga 83% ketika obat tanpa resep dimasukkan ke dalam analisis, khususnya adalah untuk pengobatan sendiri yang dilakukan pasien dirumah. Dalam hal ini, herbal/ terapi alternatif termasuk pengobatan sendiri oleh pasien.

Peran farmasis dalam hal ini sangat penting, khususnya dalam melakukan rekonsiliasi obat, bahkan harus menjadi sebuah tugas dan tanggungjawab (Schnipper *et al.*, 2006). Menurut The Joint Commission (2006), rekonsiliasi obat merupakan proses membandingkan obat yang digunakan pasien saat ini dengan seluruh obat yang sebelumnya digunakan oleh pasien guna menghindari *medication error* seperti kelalaian, duplikasi, kesalahan dosis dan interaksi obat. Oleh karena itu, farmasis bisa melakukan konseling kepada pasien saat pasien menerima obat untuk mendeteksi dan menyelesaikan permasalahan DRP selama terapi seperti ketidaksesuaian obat, ketidakpatuhan pasien dan *adverse drug events*. Data menunjukkan bahwa konseling pasien bisa mengurangi terjadinya kejadian ketidaksesuaian obat dan memperbaiki kepatuhan pasien terhadap terapi yang diberikan (Al-Rashed *et al.*, 2002). Penggunaan produk herbal dan terapi alternatif oleh pasien ditampilkan pada tabel 3 berikut ini :

Tabel 2. Penggunaan Produk Herbal dan Terapi alternatif

No	Penggunaan	Jenis	Nama	Jumlah pasien	Jumlah total	Persentase
1	1 Jenis	Herbal	Daun insulin	1	3	75%
			Kunyit asam	2		
2	1 jenis	Terapi alternatif	Kapsul semut jepang	1	1	25%
Total					4	100%

(Sumber: Data primer yang telah diolah, 2015)

Berdasarkan data pada tabel 3, pasien yang menggunakan herbal/ terapi alternatif diketahui ada 4 dari 35 pasien, namun hanya satu yang rutin mengkonsumsi herbal/ terapi alternatif. Pengobatan herbal merupakan bagian dari *Complementary and Alternative Medicine* (CAM). Menurut *National Center for Complementary and Alternative Medicine*, CAM adalah sebagai kelompok sistem perawatan medis dan kesehatan maupun produk yang tidak umum digunakan sebagai bagian dari pengobatan konvensional. Penggunaan herbal/ terapi alternatif sudah banyak dilakukan di berbagai negara. Menurut WHO, negara-negara di Afrika, Asia, dan Amerika Latin menggunakan produk herbal sebagai pelengkap pengobatan primer (WHO, 2003). Menurut hasil Survei Kesehatan Nasional (2007), penduduk Indonesia mengeluh sakit dalam kurun waktu sebulan sebelum survei mencapai angka 30,90% dan 65,01% dari jumlah tersebut memilih pengobatan sendiri menggunakan obat tradisional. Hal ini menunjukkan minat masyarakat cukup tinggi terhadap pengobatan tradisional (Depkes RI, 2009).

Masyarakat yang menggunakan produk herbal beranggapan bahwa produk herbal tersebut dapat mengurangi efek samping yang mungkin ditimbulkan oleh obat modern yang diminum dan bisa meningkatkan efektifitas dari obat modern tersebut (Ansari & Inamdar, 2010). Walaupun dianggap sebagai bahan alami, akan tetapi produk herbal berpotensi menimbulkan efek samping yang berbahaya dan tidak diinginkan jika

dikonsumsi bersamaan dengan obat lain dan kemungkinan akan mengurangi manfaat dari obat tersebut (Gohil & Patel, 2007).

Senyawa aktif dalam produk herbal yang bervariasi dan biasanya tidak hanya mengandung satu senyawa aktif akan meningkatkan resiko interaksi produk herbal tersebut dengan obat sintetis (Izzo, 2012). Produk herbal bisa berinteraksi dengan obat sintetis melalui interaksi farmakokinetik dan atau farmakodinamik (Rodda *et al.*, 2010). Interaksi farmakokinetik mengakibatkan terjadinya perubahan absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi dari obat sintetis atau produk herbal dan pada akhirnya mempengaruhi kerja obat secara kuantitatif, sedangkan interaksi farmakodinamik akan mempengaruhi obat secara kualitatif, baik itu melalui efek sinergisme satu sama lain atau efek antagonis (Gohil & Patel, 2007).

Produk herbal yang ditemukan adalah penggunaan daun insulin dan kunyit asam. Daun insulin sering disebut juga dengan daun yakon (*Smallanthus sonchifolius*), tanaman yang berasal dari pegunungan Andes. Tanaman ini termasuk dalam famili *Compositae (Asteraceae)* dan digunakan sebagai pengobatan tradisional di Peru. Secara morfologi, ciri-ciri tanaman ini adalah memiliki umbi berwarna coklat dan tingginya sekitar 1,5-3 meter. Daun yakon memiliki kandungan protein, karbohidrat, dan gula-gula fruktosa yang tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan di usus halus, maka dari itu daun yakon ini direkomendasikan untuk pasien diabetes ataupun orang yang menderita gangguan pencernaan (Lachman *et al.*, 2003). Daun yakon

dikonsumsi dengan cara menyeduh daun yang sudah kering atau merebus daun yang masih segar. Rebusan daun yakon digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan diabetes karena mampu mengurangi obesitas, menurunkan glukosa plasma dan juga meningkatkan sekresi insulin (Aybar *et al.*, 2001). Selain itu, daun yakon juga bisa menghambat enzim alfa glukosidase (Xiang *et al.*, 2010).

Selain penggunaan daun insulin atau daun yakon, terdapat juga dua responden yang menggunakan kunyit asam. Kunyit memiliki bahasa latin *Curcuma longa* yang termasuk dalam famili *Zingiberaceae*. Komponen aktif dari kunyit adalah curcumin yang memiliki peran penting dalam pencegahan dan pengobatan diabetes serta penyakit yang berhubungan dengan diabetes. Curcumin bisa mempengaruhi beberapa aspek utama didalam penyakit diabetes, termasuk resistensi insulin, hiperglikemia dan hiperlipidemia (Zhang *et al.*, 2013).

Penelitian ini juga menemukan satu responden yang menggunakan kapsul semut jepang (*Tenebrio molitor* Linn). Semut jepang merupakan salah satu dari serangga terbesar karena memiliki panjang sekitar 15 mm (Siemianowska *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Fauzi *et al* (2016) berjudul '*Dose Determination of Tenebrio molitor (Mealworm) Extract as an Antidiabetic Agent*' menunjukkan bahwa ekstrak kumbang yang banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia yang dipercayai bisa mencegah dan mengobati diabetes ini berpotensi menjadi agen antidiabetes.

B. Analisis *drug related problem* (DRP) potensial

Analisis DRP potensial pada pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul melalui rekonsiliasi obat pada periode Agustus 2015-Desember 2015 dilakukan dengan mengelompokkan terlebih dahulu DRP yang ditemukan berdasarkan jenis DRP yang dialami oleh pasien. Ada 3 dari 8 jenis DRP yang termasuk ke dalam DRP potensial, yaitu ketidakpatuhan pasien, *adverse drug reaction* dan interaksi obat. Berikut ini adalah tabel 4 mengenai gambaran DRP potensial yang terjadi pada pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul :

Tabel 3. Gambaran DRP Potensial yang Terjadi

No	DRP potensial	Jumlah pasien	Persentase
1	Ketidakpatuhan pasien	13	44,82%
2	<i>Adverse drug reaction</i>	6	20,7%
3	Interaksi obat potensial	10	34,48%
Total		29	100%

(Sumber : Data primer yang telah diolah, 2015)

1. Ketidakpatuhan Pasien

Dari data yang telah diolah, diketahui bahwa ketidakpatuhan pasien memiliki persentase terbesar dalam terjadinya DRP potensial pada pasien DM tipe 2 di Puskesmas Sewon 1 Bantul yaitu 13 dari 29 kejadian DRP potensial, 6 kejadian yang dikarenakan jadwal minum obat yang kurang tepat (46,15%) dan 7 kejadian yang dikarenakan tidak rutin minum obat (53,85%). Jadwal minum obat yang kurang tepat terjadi pada pengobatan dengan menggunakan

anti diabetes yaitu metformin yang aturan pakainya adalah tiga kali sehari atau setiap 8 jam. Namun, pasien mengkonsumsi metformin dalam rentang 4-5 jam. Hal ini bisa menyebabkan terjadinya penumpukan obat di dalam tubuh. Selain itu, kejadian ketidakpatuhan pasien yang ditemui yaitu karena pasien tidak rutin minum obat. Hal ini terjadi karena beberapa alasan, yaitu pasien merasa bosan minum obat karena jumlah yang banyak dan frekuensi pemberian yang beragam serta mengkonsumsi obat jika terasa sakit saja atau ketika gula darah tinggi.

Berdasarkan hasil rekonsiliasi obat, umumnya penyebab ketidakpatuhan pasien adalah sangat individual. Faktor yang dapat ditemui yaitu sebagai berikut :

a. Kurangnya edukasi pasien

Kurangnya edukasi pasien membuat pasien tidak mengerti apa yang disampaikan oleh tenaga kesehatan mengenai pengobatan yang diterima. Edukasi pasien sangat penting dalam pelayanan kesehatan, khususnya edukasi mengenai instruksi pengobatan, tujuan dari pengobatan yang diberikan, rincian dari regimen obat yang diberikan.

b. Kurangnya hubungan yang baik antara tenaga kesehatan dan pasien

Ketika pasien merasa bahwa tidak memiliki hubungan yang baik dengan tenaga kesehatan, maka kemungkinan besar pasien tidak

mematuhi rencana pengobatan yang diberikan. Pasien perlu untuk tenaga kesehatan yang mengerti tentang apa yang mereka rasakan, kemudian tenaga kesehatan yang senantiasa mendukung dan membantu mereka dalam mencapai tujuan pengobatan.

c. Frekuensi pemberian

Frekuensi yang diberikan kepada pasien bisa menjadi faktor penghalang untuk kepatuhan pasien. Pada penggunaan obat, frekuensi pemberian 3 kali sehari cenderung kurang diterima oleh pasien daripada pemberian 2 kali sehari.

d. Kurang motivasi

Ketidakpatuhan pasien bisa terjadi karena kurangnya motivasi pasien untuk melakukan pengobatan. Hal ini terjadi ketika pasien merasa bosan dengan mengkonsumsi obat secara rutin.

Pengobatan DM tipe 2 memiliki tujuan akhir yaitu menurunkan morbiditas dan mortalitas DM. Target utamanya yaitu menjaga agar kadar glukosa darah dalam kisaran normal dan meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi DM (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Namun, ketidakpatuhan pasien bisa mempengaruhi tujuan dari pengobatan DM tersebut. Berikut beberapa konsekuensi yang terjadi akibat dari faktor-faktor penyebab ketidakpatuhan pasien terhadap pengobatan atau terapi yang diberikan (WHO, 2003) :

1) Kekambuhan penyakit

Pasien mungkin tidak mengerti akan kemungkinan terjadinya situasi ini. Oleh karena itu, peran tenaga kesehatan sangat penting untuk memastikan bahwa pasien didukasi dengan tepat mengenai situasi yang terjadi apabila pasien tidak patuh.

2) Kualitas hidup

Ketidakpatuhan bisa berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien secara negatif. Pasien bisa merasa gagal dan kehilangan harapan setelah mencoba melakukan pengobatan.

3) Beban ekonomi

Ketidakpatuhan pasien menyebabkan semakin meningkatnya beban finansial karena pasien lebih sering berkunjung ke unit pelayanan kesehatan, prosedur yang harus dilakukan, atau pengobatan justru bertambah lama dan panjang.

2. *Adverse drug reaction (ADR)*

Dari data yang diperoleh, kejadian ADR yang ditemukan adalah 20,7% dari total kejadian DRP potensial yang ada dan ADR yang ditemukan tidak berkaitan dengan obat DM tipe 2. ADR adalah respon yang berpotensi membahayakan dan tidak disengaja dari suatu produk obat yang diberikan dalam dosis normal yang penggunaannya sebagai profilaksis, diagnosis ataupun terapi suatu penyakit (WHO,2003). ADR yang terjadi pada pasien

DM tipe 2 yaitu penggunaan NSAID jangka panjang, yaitu natrium diklofenak. Penggunaan NSAID ditujukan untuk terapi tambahan karena pasien mengalami nyeri, seperti nyeri pasca operasi dan nyeri pada kaki. Jadi, ADR yang ditemukan tidak berkaitan dengan obat diabetes yang dikonsumsi pasien. NSAID (*non steroid anti inflammatory drugs*) berkhasiat analgetik, antipiretik, serta anti radang. Mekanismenya yaitu menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim tersebut adalah yang berperan dalam pembentukan (sintesis) prostaglandin yang merupakan mediator dalam proses inflamasi. NSAID idealnya hanya menghambat COX-2 saja dan tidak menghambat COX-1 yang diperlukan sebagai perlindungan terhadap mukosa lambung (Tjay & Rahardja, 2007). Oleh karena itu, penggunaan NSAID dalam jangka panjang akan menyebabkan menurunnya ketahanan mukosa saluran cerna dan bisa mencetuskan terjadinya lesi sehingga timbullah penyakit seperti ulkus peptik dan perdarahan pada saluran cerna (Becker, 2004).

Selain itu, NSAID juga bisa menyebabkan hipertensi dan hal ini berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal akibat dari penghambatan sintesis prostaglandin sehingga terjadi peningkatan retensi air dan natrium. Peningkatan ini menyebabkan turunnya aliran darah ke ginjal dan akhirnya terjadi gangguan laju filtrasi glomerulus. Pada pasien yang mengalami gejala gagal jantung, hal ini akan menyebabkan dekompensasi jantung. Biasanya NSAID diresepkan untuk pasien lanjut usia yang sebagian besar memiliki

resiko untuk terjadinya efek samping pada ginjal. Jika pemberian NSAID tidak bisa dihindari, maka perlu monitoring ketat dan edukasi kepada pasien (Bleumink, 2003).

Beberapa faktor yang mungkin menyebabkan terjadinya ADR yang berkaitan dengan kondisi pasien adalah sebagai berikut :

a. Umur

Umur sangat mempengaruhi terjadinya ADR. Contohnya adalah pada pasien lanjut usia yang kemampuannya dalam mengeliminasi obat akan semakin berkurang. Selain itu, hati sebagai organ pemetabolisme juga mengalami penurunan kemampuan dalam memetabolisme obat, sehingga hal itulah yang memperbesar resiko terjadinya ADR. Selain pasien lanjut usia, pasien pediatrik juga memiliki resiko tinggi untuk mengalami ADR dikarenakan kapasitasnya dalam memetabolisme obat belum sempurna (Alomar, 2014).

b. Jenis kelamin

Perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan akan berefek pada aksi obat, baik itu perbedaan anatomi maupun fisiologis seperti berat badan, faktor gastrointestinal, metabolisme hati, dan fungsi ginjal. Perempuan bila dibandingkan dengan laki-laki memiliki berat badan dan ukuran organ yang lebih kecil, lebih banyak lemak tubuh, perbedaan motilitas pencernaan dan

memiliki laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Perbedaan inilah yang akhirnya berujung pada kemampuan tubuh dalam menangani obat baik itu dari segi farmakokinetik maupun farmakodinamik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat (Alomar, 2014).

c. Status kehamilan

Pemberian obat pada saat hamil akan sangat mempengaruhi terjadinya ADR. Hal ini dikarenakan terjadi perubahan fisiologis tubuh selama kehamilan yang bisa berefek pada farmakokinetik dan farmakodinamik. Perubahan tersebut seperti volume darah total yang meningkat sebesar 30-40%, peningkatan volume ekstrasvaskuler pada trimester kedua dan ketiga yang akan mengakibatkan menurunnya kadar zat besi dan beberapa obat di dalam darah, perubahan fungsi ginjal seperti terjadinya peningkatan laju filtrasi glomerulus sebesar 50%. Akibat dari terjadinya ADR pada kehamilan bisa berefek pada ibunya, janin yang dikandung, ataupun keduanya. Contohnya adalah bisa terjadi teratogenik (Alomar, 2014).

d. Klirens kreatinin

Klirens kreatinin merupakan gambaran dari fungsi ginjal yang bertanggungjawab dalam ekskresi hampir semua obat. Adanya

perubahan pada ginjal akan meningkatkan toksisitas dari obat atau menurunkan efek terapi (Alomar, 2014).

3. Interaksi obat potensial

a. Interaksi antar obat sintetik

Berikut adalah tabel mengenai jenis interaksi antar obat sintetik yang berpotensi untuk terjadi:

Tabel 4. Jenis Interaksi Obat Potensial

No	Jenis interaksi obat	Nama obat	Jumlah	Total	Persentase
1	Minor	Hidroklortiazid + glimepirid	1	3	30%
		Furosemid + metformin	1		
		Nifedipin + metformin	1		
2	Moderat	Diklofenak + glimepirid	3	6	60%
		Diklofenak + glibenklamid	1		
		Antasida + glibenklamid	1		
		Glibenklamid + simvastatin	1		
3	Mayor	Amlodipin + simvastatin	1	1	10%
Total				10	100%

(Sumber : Data primer yang diolah, 2015)

1) Interaksi obat minor

Interaksi obat minor yaitu interaksi tersebut mungkin terjadi, namun perlu dipantau dan tetap berhati-hati dalam meresepkan obat yang memiliki interaksi minor. Selain itu juga beri peringatan kepada pasien (Aronson *et al.*, 2007). Interaksi obat minor yang pertama yaitu antara hidroklorotiazid dan glimepirid. Hidroklorotiazid (HCTZ) merupakan obat golongan diuretik, khususnya thiazid. HCTZ biasanya digunakan sebagai terapi untuk hipertensi. Glimepirid merupakan agen antidiabetes yang termasuk ke dalam golongan sulfonilurea. Interaksi kedua obat ini mengakibatkan penurunan efek dari glimepirid. Selain itu, obat golongan thiazid juga akan meningkatkan kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2, kemudian hasilnya adalah terganggunya kontrol glukosa darah (Stockley's *Drug Interactions Eight Edition*, 2008). Interaksi obat minor yang kedua adalah antara furosemid dan metformin. Furosemid merupakan obat antihipertensi golongan *loop diuretic*. Dalam hal ini, furosemid akan meningkatkan kadar metformin dalam plasma dan C_{max} sebesar 22% serta nilai AUC sebesar 15%. Kemudian, interaksi obat minor yang terakhir adalah antara nifedipin dan metformin. Nifedipin merupakan obat antihipertensi golongan *calcium channel blocker*. Nifedipin akan meningkatkan nilai C_{max} dan AUC dari metformin sebesar 20% dan 9% dan meningkatkan jumlah sekresi di urin (*Journal of Managed Care Medicine, Genomics & Biotech*, 2009).

2) Interaksi obat moderat

Suatu interaksi digolongkan ke dalam interaksi obat moderat jika terdapat bahaya potensial yang mungkin akan terjadi dan perlu monitor secara ketat bahkan bila perlu beri obat yang lain untuk menghindari efek berbahaya yang berpotensi terjadi (Aronson *et al.*, 2007). Interaksi obat moderat yang paling banyak terjadi yaitu antara diklofenak dan glimepirid. Diklofenak merupakan obat golongan NSAID yang banyak diresepkan dalam penelitian ini. Interaksi kedua obat ini ditemukan sebanyak tiga resep. Kemudian ditemukan juga interaksi antara diklofenak dan glibenklamid sebanyak satu kejadian. Pada umumnya, obat golongan NSAID secara kompetitif akan menduduki *protein binding* sitedi dalam plasma, akibatnya sulfonilurea tidak bisa berikatan dengan protein. Selain itu, diklofenak juga bisa menurunkan klirens dari sulfonilurea sehingga akan meningkatkan efek dari glibenklamid, akibatnya adalah terjadi keadaan hipoglikemia. Oleh karena itu, perlu dilakukan monitoring kadar glukosa darah pasien (DeRuitter, 2003).

Interaksi berikutnya yaitu antara antasida dan glibenklamid. Dalam hal ini, antasida akan meningkatkan nilai AUC dari glibenklamid dan Cmax sebesar 50%. Interaksi obat moderat yang terakhir yaitu antara glibenklamid dan simvastatin. Simvastatin akan meningkatkan Cmax dan nilai AUC dari glibenklamid sebesar 20% (*Stockley's Drug Interactions Eight Edition*, 2008).

3) Interaksi obat mayor

Interaksi obat mayor adalah interaksi yang memiliki kemungkinan besar membahayakan pasien bahkan mengancam jiwa pasien ataupun terjadi kerusakan permanen. Penanganan pada interaksi obat mayor adalah dengan tidak meresepkan obat yang memiliki potensi terjadinya interaksi tersebut, dengan kata lain diganti dengan obat lain yang jauh lebih aman (Aronson *et al.*, 2007). Dari data yang diperoleh terdapat satu interaksi obat mayor yaitu antara amlodipin dan simvastatin. Simvastatin merupakan obat golongan statin yang menghambat enzim HMG-CoA reduktase. Obat ini dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan sangat sensitif terhadap efek penghambatan CYP3A4, hal inilah yang mungkin mendasari adanya interaksi obat karena amlodipin merupakan inhibitor isoenzim CYP3A4. Kombinasi kedua obat ini akan meningkatkan nilai Cmax dan AUC dari simvastatin (Nishio *et al.*, 2005). Menurut MHRA *Drug Safety Update* (2012), kombinasi tersebut pada akhirnya akan meningkatkan resiko terjadinya miopati dan rabdomiolisis. Miopati adalah kelainan otot yang ditandai dengan serat-serat otot yang disfungsi, akibatnya otot akan mengalami kelumpuhan ataupun sebaliknya, otot terasa kaku, kram dan tegang (*Muscular Dystrophy Association*, 2009), sedangkan rabdomiolisis adalah kelainan yang disebabkan adanya kerusakan pada otot rangka yang kemudian mengakibatkan terjadinya pelepasan zat-zat dari serat otot seperti elektrolit,

mioglobin, kreatin kinase dan lain-lain ke dalam aliran darah. Hal ini bisa berujung pada kematian (Wangko, 2013).

Beberapa faktor resiko yang bisa menyebabkan interaksi obat adalah sebagai berikut :

1) Umur

Umur mempengaruhi terjadinya interaksi obat potensial, contohnya adalah pada pasien lanjut usia yang memiliki banyak masalah kesehatan dan harus mendapatkan beberapa terapi pengobatan. Hal ini dikarenakan menurunnya fungsi hati sebagai pemetabolisme obat (Bjerrum *et al.*, 2008).

2) Jumlah obat yang digunakan

Jumlah obat yang digunakan juga sangat mempengaruhi terjadinya interaksi obat. Interaksi obat yang sering terjadi adalah interaksi obat moderat. Semakin banyak jumlah obat maka semakin besar kemungkinan terjadinya interaksi obat potensial. Pasien yang menggunakan 2 atau lebih obat memiliki kemungkinan terjadinya interaksi obat potensial sebesar 15% dengan disertai efek potensial yang berbahaya (Bjerrum *et al.*, 2008).

3) Jumlah resep yang diberikan

Jumlah resep juga memiliki efek besar terhadap resiko interaksi obat. Pada pasien yang mendapat 5 atau lebih resep

maka satu per tiga bisa terkena interaksi obat potensial (Bjerrum *et al.*, 2008).

b. Interaksi antara obat sintetik dan herbal/ terapi alternatif

Produk herbal memiliki zat aktif yang mempunyai efek farmakologi dan beberapa diantaranya memungkinkan untuk terjadinya interaksi dengan obat sintetik. Interaksi ini berpotensi membahayakan kesehatan pasien (Ernst, 2000). Berikut adalah tabel 6 mengenai gambaran interaksi antara obat sintetik dan herbal/ terapi alternatif :

Tabel 5. Gambaran Interaksi Antara Obat Sintetik dan Herbal/ Terapi Alternatif

No	Nama produk herbal/ terapi alternatif	Interaksi		Obat sintetik yang berinteraksi	Jenis Interaksi	Jumlah	Persentase
		Ya	Tidak				
1	Daun insulin	-	√	-	-	-	-
2	Kunyit asam	√	-	Metformin	Minor	2	50%
3	Kapsul semut jepang	-	√	-	-	-	-
Total						2	50%

(Sumber : Data primer yang telah diolah, 2015)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dari 4 macam penggunaan herbal oleh pasien terdapat interaksi yang terjadi yaitu antara metformin dan kunyit sebanyak dua pasien (50%). Kunyit mengandung zat yang disebut dengan curcuminoid yang merupakan komponen utama dari kunyit dan bertanggungjawab terhadap efek biologisnya. Curcumin merupakan bahan

yang dominan terdapat di dalam curcuminoid dan diketahui memiliki efek sebagai antidiabetes karena bisa menurunkan glukosa darah (Maheswari *et al.*, 2006). Ketika dikonsumsi bersamaan dengan metformin, maka akan menimbulkan efek sinergisme, yaitu keduanya akan menurunkan kadar glukosa darah sehingga memungkinkan terjadinya hipoglikemia pada pasien (Posadzki *et al.*, 2012). Akan tetapi, interaksi ini bersifat minor dan hanya diperlukan pemantauan saja atau mengedukasi pasien untuk memberi jeda antara mengkonsumsi metformin dan kunyit (Ulbricht *et al.*, 2011).

Interaksi obat merupakan tantangan utama bagi tenaga medis dan farmasis. Hal yang perlu dilakukan adalah mendeteksi semua interaksi obat yang berpotensi akan terjadi saat terapi pasien. Secara klinis, interaksi obat tersebut bisa terjadi pada pasien yang diberikan terapi lebih dari dua obat secara kombinasi. Interaksi tersebut bahkan bisa meningkatkan angka kejadian untuk rawat inap dan meningkatkan biaya yang dikeluarkan oleh pasien untuk perawatan kesehatan. Interaksi obat potensial bisa diprediksi jika terbentuk tim kerja yang baik antara dokter dan farmasis setelah pengobatan diresepkan.

C. Keterbatasan penelitian

Penelitian ini telah diusahakan dan dilaksanakan semaksimal mungkin, namun masih terdapat keterbatasan yaitu dari segi responden. Berdasarkan total responden yang terlibat dalam penelitian terdapat 65,71% berusia lebih dari 65 tahun dan responden tersebut melakukan kunjungan ke puskesmas tidak didampingi oleh keluarga. Hal ini menjadi hambatan tersendiri dari segi komunikasi karena beberapa responden tidak terlalu fasih berbahasa Indonesia. Selain itu, hambatan juga ditemukan dalam menemukan jurnal tentang penelitian produk herbal yang digunakan pasien khususnya untuk penggunaan semut jepang dikarenakan masih terbatasnya jumlah penelitian yang ada mengenai hubungan antara kandungan semut jepang dengan potensinya sebagai antidiabetes.