

# ANALISIS MASALAH TERKAIT OBAT PENGOBATAN ANTIDIABETES PADA PASIEN SIROSIS HATI DENGAN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI SUATU RUMAH SAKIT DI SURABAYA

Amelia Lorensia<sup>1</sup>, Ernie Gorisalam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi Klinis-Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

<sup>2</sup>Mahasiswa Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya  
E-mail: [amelia.lorensia@gmail.com](mailto:amelia.lorensia@gmail.com), [amelia.lorensia@staff.ubaya.ac.id](mailto:amelia.lorensia@staff.ubaya.ac.id)

## Abstract

Liver cirrhosis usually causes glucose intolerance/disturbance that leads to diabetes mellitus type 2. However diabetes mellitus type 2 is a risk factor on liver syrosis. The drug therapy can be quiet complex because of the liver damage and the consumption of the hepatotoxic hypoglichemic oral drug use. This research is aimed to evaluate the possibility of the drug-related problem (DRP) on the drug therapy of diabetes mellitus type 2 on patients with liver cirrhosis. This research is non-experimental with the descriptive analysis designed retrospectively. The total sample used in this research is 51 patients. The results of the drug related problem (DRP) according to the problem faced: Effect of drug treatment not optimal (P1.2) 54,90%, Adverse drug event (non-allergic) (P2.1) 3,92%. DRP Results according to the cause: Inappropriate drug (included contra-indicated) (C1.1) 23,52%, Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment (C3.6) 1.96%, Drug underused/ under-administered (deliberately) (C5.2) 39,21%. DRP which happens most are P1.2 and C5.2, anti-diabetic drugs that is involved in the DRP according to problem is insulin and sulfonilurea causes, the clinical outcome for the DRP according to this is nothing happened.

**Keywords:** liver cirrhosis, anti diabetic agent, diabetes mellitus type 2, drug-related problem

## PENDAHULUAN

Sirosis hati merupakan penyakit hati kronis yang ditandai dengan proses peradangan dengan pembentukan jaringan ikat disertai nodul dan fibrosis, dan dapat menyebabkan banyak kematian sel. Hal ini mengakibatkan terjadinya penekanan pembuluh darah dan menyebabkan perubahan bentuk hati yang bersifat ireversibel sehingga sirosis hati dapat menyebabkan gagal hati kronis dan kematian (Timm dan

Stragand, 2005; Sherlock dan Dooley, 1997). Gejala penyakit sirosis hati biasanya tidak tampak sampai menimbulkan komplikasi yang menyebabkan pengobatan menjadi lebih banyak jenisnya, sehingga meningkatkan resiko terjadinya efek yang tidak diinginkan (Greene dan Harris, 2000).

Hati memiliki peran penting dalam metabolisme karbohidrat karena bertanggung jawab untuk keseimbangan kadar glukosa darah dengan cara

glikogenesis dan glikogenolisis. Dengan adanya penyakit sirosis hati, menyebabkan homeostasis metabolisme glukosa terganggu seperti resistensi insulin, intoleransi glukosa dan diabetes. Resistensi insulin terjadi tidak hanya di jaringan otot, tetapi juga di jaringan adiposa, dan ini dikombinasikan dengan hiperinsulinemia sehingga menjadi dasar patofisiologi penting diabetes pada penyakit hati (Compean et al., 2009).

Hubungan antara penyakit hati kronis dengan gangguan metabolisme glukosa telah diketahui dengan nama hepatogenous diabetes. Gangguan metabolisme glukosa menjadi lebih buruk sejalan dengan progresi hepatitis kronis menjadi Sirosis hati Patogenesis terjadinya diabetes mellitus yang terjadi pada pasien sirosis hati (hepatogenous diabetes) sangat kompleks dan belum sepenuhnya dimengerti, tetapi diduga berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin yang ditandai dengan hiperglikemia dan hiperinsulinemia (Moscatiello et al., 2006). Pada penyakit hati kronis, seperti sirosis hati dilaporkan terjadi gangguan sensitifitas insulin yang diikuti dengan perubahan metabolisme glukosa seperti tingginya prevalensi resistensi insulin dan intoleransi glukosa. Hampir semua pasien sirosis hati mengalami peningkatan resistensi insulin, dimana terjadi pada 80% pasien sirosis dan kira-kira 20-63% berkembang menjadi diabetes mellitus (hepatogenous diabetes) (Moscatiello et al., 2011).

Penyakit sirosis hati yang disertai dengan diabetes mellitus dapat menyebabkan terjadinya perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik obat dalam tubuh, sehingga pengobatan

penderita penyakit sirosis hati dengan diabetes mellitus menjadi sangat kompleks karena adanya kerusakan hati dan hepatotoksisitas obat hipoglikemik oral. Oleh karena itu, terapi farmakologis harus diawasi secara ketat terhadap resiko hipoglikemia (Compean et al., 2009). Menurut Kawaguchi et al. (2011), menyatakan bahwa penggunaan OAD (obat anti diabetes) pada pasien dengan gangguan hati yang kronis dapat menyebabkan peningkatan risiko HCC (hepatocellular carcinoma) dan SVR (sustained virological response). Bahkan OAD yang bersifat exogenous insulin (sulfonilurea) dapat berbahaya karena menyebabkan patocarcinogenesis.

Masalah terkait obat (drug-related problem/ DRP) merupakan suatu kejadian atau keadaan yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang terlibat atau dicurigai yang melibatkan terapi pengobatan yang bersifat aktual dan potensial yang mempengaruhi outcome kesehatan. DRP sering terjadi dikarenakan kurangnya pemahaman tentang obat yang meliputi cara penggunaan, pemantauan, dan penyimpanan sehingga menyebabkan kegagalan pengobatan atau terapi kurang efektif dan kurang tepat. Pemantauan yang tidak tepat adalah penyebab utama kegagalan pengobatan dan justru kurang mendapat perhatian yang serius sehingga bahaya dan kerugian yang diderita oleh pasien akan sangat banyak (Cipolle et.al., 1998, Mill, 2003). Penyakit sirosis hati disertai dengan diabetes mellitus menyebabkan outcomes yang tidak diinginkan seperti tidak terjadi apa-apa, pengobatan gagal, munculnya penyakit baru, pengobatan yang gagal disertai munculnya penyakit

baru bahkan sampai menyebabkan kematian sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Ernst dan Grizzle, 2001). Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui drug-related problem pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus di Rumah Sakit Adi husada Undaan Wetan Surabaya.

## **METODE PENELITIAN**

### **Desain Penelitian**

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian non-eksperimental yang bersifat retrospektif dengan rancangan analisis deskriptif. Bahan penelitian yang digunakan adalah data rekam medis pasien dewasa yang menjalani rawat inap dengan diagnosis sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 dan/atau mempunyai riwayat sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 yang mendapatkan terapi berdasarkan data rekam medik yang kemudian dianalisis lebih lanjut untuk mengidentifikasi adanya kemungkinan drug related problem di rumah sakit Adi Husada Undaan Wetan Surabaya pada periode bulan Januari 2010 sampai Desember 2011 (2 tahun).

### **Variabel Penelitian**

Variabel bebas adalah variabel penelitian yang variasinya mempengaruhi variabel tergantung, meliputi: hasil tes laboratorium; dan terapi obat di rumah sakit. Sedangkan variabel tergantung adalah variabel penelitian yang berubah karena adanya variabel bebas, yang terdiri dari: golongan obat yang menyebabkan drug related problem dan outcomes secara klinis dari drug related problem (DRP).

Terapi obat yang diberikan pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 saat menjalani rawat inap di Rumah Sakit Adi Husada Undaan Wetan Surabaya pada periode bulan Januari 2010 sampai Desember 2011, yang terdiri dari: nama obat, dosis interval pemberian obat, dan lama pemberian obat.

Outcomes merupakan akibat dari penggunaan obat yang terkait untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas (Ernst. dan Grizzle, 2001). Penelitian pada outcomes klinis sampai saat ini masih dalam ruang lingkup yang sempit. Fokus penelitian hanya untuk mencegah reaksi negatif dari obat dan potensi masalah obat yang berhubungan dengan sirosis hepatic (Bootman, 2007).

Kategori drug related problem (DRP), menurut PCNE (2010) yang digunakan dalam penelitian ini yaitu:

- a. DRP berdasarkan masalah (problem):
  1. Treatment effectiveness: efektifitas terapi
  2. Advers reaction: efek samping dari obat
  3. Treatment cost: Terapi obat lebih mahal daripada kebutuhan
- b. DRP berdasarkan penyebab (causes):
  1. Drug selection: pemilihan obat
  2. Drug form: bentuk sediaan obat.
  3. Dose selection: dosis obat yang diberikan.
  4. Treatment duration: durasi pemberian obat.
  5. Drug use process: bagaimana pasien menggunakan obat yang diberikan
  6. Logistic: pengadaan/ ketersediaan obat
  7. Patient: kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat

### **Populasi dan Sampel**

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah keseluruhan pasien yang didiagnosa mengalami sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe II dan/atau mempunyai riwayat sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe II yang sedang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Adi Husada Undaan Wetan pada bulan Januari 2010 sampai Desember 2011.

Sampel (subyek) yang digunakan dalam penelitian ini adalah keseluruhan pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe II dan/atau mempunyai riwayat sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe II berdasarkan data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi (usia dewasa berusia 23 tahun (Santrock, 2002)) dan eksklusi (memiliki penyakit gangguan hati yang lain seperti: kanker hati).

### **Pengumpulan dan Analisis Data**

Teknik analisis data yang digunakan dalam penelitian adalah:

1. Data dari rekam medis sampel penelitian yang diperlukan dicatat dalam lembar form pengumpulan (lempiran 1), kemudian dianalisis mengenai drug related problem pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2.
2. Melakukan analisa data mengenai drug related problem pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 pada lembar form pengumpulan data.
3. Melakukan analisa terhadap outcomes secara klinis yang terjadi akibat drug related problem pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2.

### **HASIL PENELITIAN**

Populasi dalam penelitian ini berjumlah 75 pasien dengan karakteristik pasien dewasa yang didiagnosis menderita sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 dan/atau mempunyai riwayat sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Adi Husada undaan Wetan Surabaya periode Januari 2010-Desember 2011.

#### **Karakteristik Subyek Penelitian**

Jenis kelamin laki-laki (56%) lebih banyak daripada perempuan (44%). Usia terbanyak dalam sampel penelitian adalah pada rentang 61-70 tahun sebesar (38,67%) dan usia sampel yang paling sedikit yaitu 81 tahun sebesar (2,67%). Hari terlama pasien tinggal di rumah sakit yaitu 5 hari sebesar (40%) dan 6-10 hari sebesar (40%) sedangkan hari tesingkat pasien tinggal di rumah sakit yaitu 16-20 hari sebesar (2,67%) dan 21 hari sebesar (2,67%). Penyakit penyerta terbanyak pada pasien pada saat diagnosis akhir adalah komahapatikum sebanyak 7 pasien, infeksi saluran kemih sebanyak 3 pasien, Cholelitisias dan post lower varices esofagus masing- masing sebanyak 2 pasien. Kondisi keluar rumah sakit (KRS) pasien yaitu membaik sebesar (90,67%) dan meninggal sebesar (9,33%). Membaik yang dimaksud dalam hal ini adalah subyek mengalami perbaikan pada kondisinya dan mendapatkan ijin dokter yang menangani untuk keluar rumah sakit untuk melanjutkan dengan pengobatan rawat jalan (**Tabel 1**).

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik Sampel Penelitian		Frekuensi (n: 75)	
		Jumlah	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	42	56,00
	Perempuan	33	44,00
Usia (tahun)	40	12	16,00
	41-50	8	10,67
	51-60	10	13,33
	61-70	29	38,67
	71-80	14	18,67
	81	2	2,67
Lama Tinggal di Rumah Sakit (Hari)	5	30	40,00
	6-10	30	40,00
	11-15	11	14,67
	16-20	2	2,67
	21	2	2,67
Penyakit Penyerta	Koma hepatikum	7	9,33
	Koma hepatikum + cardiomegaly pulmonary edema effusion	1	1,33
	Hepatitis B	1	1,33
	Cholelitisias	2	2,67
	Hepatoma	1	1,33
	Angiodisplasia + cholelitisias + tuberkulosis	1	1,33
	Angina pectoris + Penyakit jantung coroner	1	1,33
	Chronic kidney disease + hipotensi + syok peptik	1	1,33
	Dekompensata maligna	1	1,33
	Sindrom dispepsia	1	1,33
	Gastroesofagus akut	1	1,33
	Post lower varices esofagus	2	2,67
	Post lower varices esofagus + anemia	1	1,33
	Kanker usus	1	1,33
	Infeksi saluran kemih	3	4,00
	Anemia + hipoalbuminemia	1	1,33
	Anemia + hiperkalemi + hipoglikemik	1	1,33
	Hipoglikemik	1	1,33
	Hipoglikemik + hipokalemi + hiponatrium	1	1,33
	Febris	1	1,33
Hipnotermia	1	1,33	
Selulitis pedis	1	1,33	
Kondisi saat Keluar Rumah Sakit (KRS)	Membaik	68	90,67
	Meninggal	7	9,33

**Penggunaan Obat DM Dengan Kejadian Drug- Related Problem (DRP) dan Outcome Klinis**

Penggunaan obat diabetes mellitus terbanyak pada pasien yaitu insulin sebanyak 24 pasien, kombinasi

Insulin+OAD sebanyak 12 pasien,kombinasi OAD sebanyak 6 pasien, OAD sebanyak 5 pasien, kombinasi insulin sebanyak 3 pasien, dan kombinasi OAD+H-2 antagonis sebanyak 1 pasien (**Tabel 2**).

**Tabel 2. Tabulasi Silang Penggunaan Antidiabetes dengan Kejadian Drug- Related Problem (DRP) Berdasarkan Masalah (Problem) dan Outcome Klinis**

Kelompok Obat	Jenis DRP berdasarkan Masalah (problem)		TOTAL	Outcome Klinis				
	P 1.2	P 2.1		A	B	C	D	E
Insulin rapid acting								
Novorapid	4	0	4	2		1		1
Apidra	1	0	1			1		
Insulin long acting								
Levemir	1	0	1					1
Lantus	2	0	2			2		
Human insulin								
Actrapid	3	0	3	2		1		
Sulfonilurea								
Diamicron (gliclazide)	1	0	1	1				
Metrix (glimepiride)	2	0	2			2		
Glurenom (Glikuidon)	2	0	2	2				
Kombinasi insulin								
Insulin long acting (lantus)+ Insulin rapid acting (novorapid)	1	0	1	1				
Insulin rapid acting (apidra)+ Human insulin (actrapid)	1	0	1			1		
Kombinasi insulin + OAD								
Insulin long acting (levemir)+ Sulfonilurea (metrix)	1	0	1			1		
Insulin long acting (lantus)+ sulfonilurea (daonil)+ Biguanide (metformin)	1	0	1			1		
insulin short acting (novorapid)+ Human insulin (actrapid)+ DPP-4 inhibitor (galvus)	1	0	1	1				
Insulin rapid acting (novorapid) + Thiazolidion (actos)	1	1	2	1				1
Kombinasi OAD								
Sulfonilurea (diamicron)+ Biguanide (metformin)	1	0	1	1				

Sulfonilurea (amadiab) + Biguanide (glucopage)	1	0	1					1
Sulfonilurea + Biguanide (glucovance)	1	0	1	1				
Sulfonilurea (metrix) + Biguanide (metformin)	1	0	1	1				
Sulfonilurea (diamicron) + Biguanide (glumin)	1	0	1	1				
Sulfonilurea (diamicron) + Biguanide (glumin) + Thiazolidion (avandia)	1	0	1	1				
OAD+ H-2 Antagonis Daonil (Glibenklamid) + Gastran (Magnesium hidroksida)	0	1	1					1
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>2</b>	<b>30</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

**Keterangan:**

P 1.2= Effect of drug treatment not optimal (efek obat tidak optimal)

P 2.1= Adverse drug event (non-allergic) (Pasien menderita ROTD bukan alergi)

Outcome Klinis:

- A = tidak terjadi apa-apa
- B = pengobatan tidak optimal
- C = muncul penyakit baru
- D = pengobatan tidak optimal dan muncul penyakit baru
- E = kematian

Penggunaan obat DM dengan kejadian drug- related problem (DRP) berdasarkan masalah (problem) terkait Effect of drug treatment not optimal (efek obat tidak optimal) (P1.2) berjumlah 28 pasien yaitu penggunaan kombinasi OAD (sulfonilurea+biguanide) sebanyak 5 pasien, insulin rapid acting (novorapid) sebanyak 4 pasien, human insulin sebanyak 3 pasien, insulin long acting (lantus) dan glongan sulfonilurea (metrix dan gluremon) masing-masing sebanyak 2 pasien. Sedangkan kejadian drug- related problem (DRP) berdasarkan masalah (problem) terkait adverse drug event (non-allergic) (Pasien menderita ROTD bukan alergi) (P2.1) berjumlah 2 pasien yaitu penggunaan kombinasi

insulin+OAD (novorapid+actos) dan golongan OAD+H-2 antagonis (daonil+gastran) (**Tabel 2**).

Kejadian drug-related problem (DRP) berdasarkan masalah (problem) yaitu Effect of drug treatment not optimal (efek obat tidak optimal) (P1.2) dengan outcome klinis berjumlah 28 pasien yaitu penggunaan insulin rapid acting (novorapid) sebanyak 4 pasien dengan outcome tidak terjadi apa-apa sebanyak 2 pasien, muncul penyakit baru dan kematian masing-masing 1 pasien, human insulin (actrapid) sebanyak 3 pasien dengan outcome tidak terjadi apa-apa sebanyak 2 pasien, muncul penyakit baru sebanyak 1 pasien, insulin long acting (lantus) sebanyak 2 pasien dengan

outcome muncul penyakit baru, golongan sulfonilurea yaitu metrix sebanyak 2 pasien dengan outcome muncul penyakit baru dan glurenom sebanyak 2 pasien dengan outcome tidak terjadi apa-apa (Tabel 2).

Kejadian drug-related problem (DRP) berdasarkan masalah (problem) yaitu Adverse drug event (non-allergic

(Pasien menderita ROTD bukan alergi) (P2.1) dengan outcome klinis berjumlah 2 pasien yaitu kombinasi insulin+OAD (novorapid+actos) dengan outcome tidak terjadi apa-apa dan kombinasi OAD+H-2 antagonis dengan outcome pengobatan tidak optimal dan muncul penyakit baru (Tabel 2).

Tabel 3. Tabulasi Silang Penggunaan Antidiabetes dengan Kejadian Drug- Related Problem (DRP) Berdasarkan Penyebab (Causes) dan Outcome Klinis

Kelompok Obat	Jenis DRP Berdasarkan Penyebab (causes)			TOTAL	Outcome				
	C 1.1	C 3.6	C 5.2		A	B	C	D	E
Insulin rapid acting									
Novorapid	0	0	4	4	2		2		
Apidra	0	0	1	1					1
Insulin long acting									
Levemir	0	0	1	1					1
Lantus	0	0	2	2			2		
Human insulin									
Actrapid	0	0	3	3	2		1		
Sulfonilurea									
Diamicron (gliclazide)	1	0	1	2	2				
Metrix (glimepiride)	2	0	1	3	1		2		
Glurenom (glikuidon)	2	0	0	2	2				
Kombinasi insulin									
Insulin long acting (Lantus) + Insulin rapid acting (novorapid)	0	0	1	1	1				
Insulin rapid acting (apidra) + human insulin (actrapid)	0	0	1	1			1		
Kombinasi Insulin + OAD									
Insulin long acting (levemir) + sulfonilurea (metrix)	0	0	1	1			1		
Insulin long acting (lantus) sulfonilurea (daonil + amaryl) + biguanide (metformin)	0	0	1	1				1	
Insulin rapid acting (novorapid) + thiazolidion (actos)	1	0	1	2	1				1
Kombinasi OAD									
Sulfonilurea (diamicron) + Biguanide (metformin)	1	0	0	1			1		
Sulfonilurea	1	0	0	1					1



(amadiab) + Biguanide (glucophage)					
Sulfonilurea + Biguanide (glucovance)	1	0	1	2	2
Sulfonilurea (metrix) + Biguanide (metformin)	1	0	1	2	2
Sulfonilurea (diamicron) + Biguanide (glumin)	1	0	0	1	1

**Keterangan:**

- C 1.1 = Inappropriate drug (incl.contra-indicated) (Pemilihan obat tidak tepat/bukan untuk indikasi yang paling tepat termasuk penggunaan obat yang kontraindikasi)
- C 3.6 = Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment (masalah terkait farmakokinetika obat yang memerlukan penyesuaian dosis)
- C 5.2 = Drug underused/ under-administered (deliberately) (menggunakan obat lebih sedikit dari pedoman pengobatan atau pemberian obat lebih jarang dari aturan penggunaan)

**Outcome Klinis:**

- A = tidak terjadi apa-apa
- B = pengobatan tidak optimal
- C = muncul penyakit baru
- D = pengobatan tidak optimal dan muncul penyakit baru
- E = kematian

Penggunaan obat DM dengan kejadian drug- related problem (DRP) berdasarkan penyebab (causes) terkait Inappropriate drug (incl.contra-indicated) (Pemilihan obat tidak tepat/bukan untuk indikasi yang paling tepat termasuk penggunaan obat yang kontraindikasi) (C1.1) berjumlah 12 pasien yaitu penggunaan kombinasi OAD (sulfonilurea+biguanide) sebanyak 6 pasien, golongan sulfonilurea (metrix dan glurenom) masing-masing sebanyak 2 pasien, diamicon sebanyak 1 pasien dan kombinasi insulin+OAD (novorapid+actos). Kejadian drug- related problem (DRP) berdasarkan penyebab (causes) terkait Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment (masalah terkait farmakokinetika obat yang memerlukan penyesuaian dosis) (C3.6) berjumlah 1

pasien yaitu penggunaan OAD+H-2 antagonis (daonil+gastran) (**Tabel 3**).

Sedangkan kejadian drug- related problem (DRP) berdasarkan penyebab (causes) terkait Drug underused/ under-administered (deliberately) (menggunakan obat lebih sedikit dari pedoman pengobatan atau pemberian obat lebih jarang dari aturan penggunaan) (C5.2) berjumlah 20 pasien yaitu penggunaan insulin rapid acting (novorapid) sebanyak 4 pasien, human insulin (actrapid) sebanyak 3 pasien, penggunaan insulin long acting (lantus) dan ombinasi OAD (sulfonilurea+bigunide) masing-masing sebanyak 2 kasus (**Tabel 3**).

Kejadian drug-related problem (DRP) berdasarkan penyebab (causes) yaitu Inappropriate drug (incl.contra-indicated) (Pemilihan obat tidak tepat/bukan untuk indikasi yang paling

tepat termasuk penggunaan obat yang kontraindikasi) (C1.1) dengan Outcome Klinis berjumlah 12 pasien yaitu golongan sulfonilurea (metrix) sebanyak 2 pasien dengan outcome muncul penyakit baru, glurenom sebanyak 2 pasien dengan outcome tidak terjadi apa-apa. Kejadian drug-related problem (DRP) berdasarkan penyebab (causes) yaitu Pharmacokinetic problem requiring dose adjustment (masalah terkait farmakokinetika obat yang memerlukan penyesuaian dosis) (C3.6) dengan outcome klinis berjumlah 1 pasien yaitu kombinasi OAD+H-2 antagonis (daonil+gastran) dengan outcome pengobatan tidak optimal dan muncul penyakit baru. Kejadian drug-related problem (DRP) berdasarkan penyebab (causes) yaitu Drug underused/ under-administered (deliberately) (C5.2) (menggunakan obat lebih sedikit dari pedoman pengobatan atau pemberian obat lebih jarang dari aturan penggunaan) dengan outcome klinis berjumlah 20 pasien yaitu insulin rapid acting (novorapid) sebanyak 4 pasien dengan outcome tidak terjadi apa-apa sebanyak 2 pasien dan muncul penyakit baru sebanyak 2 pasien, human insulin (actrapid) sebanyak 3 pasien dengan outcome tidak terjadi apa-apa sebanyak 2 pasien dan muncul penyakit baru sebanyak 1 pasien, insulin long acting (lantus) sebanyak 2 pasien dengan outcome muncul penyakit baru (**Tabel 3**).

## PEMBAHASAN

Penggunaan golongan insulin sebanyak 24 pasien, Penggunaan golongan sulfonilurea sebanyak 5 pasien, kombinasi insulin sebanyak 3 pasien, kombinasi insulin dan OAD (obat anti

diabetes) sebanyak 12, kombinasi OAD sebanyak 6 dan kombinasi OAD dengan H-2 antagonis sebanyak 1 pasien. Insulin diperlukan dalam pengobatan pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2. Insulin sering digunakan pada pasien penyakit hati dengan diabetes mellitus tipe 2 karena dianggap merupakan antihiperqlikemik paling aman dan efektif dengan memperhatikan penyesuaian dosis dan resiko hipoglikemia pada pasien. Terapi insulin biasanya dimulai dengan penambahan insulin basal dengan antihiperqlikemik oral tetapi pada pasien penyakit hati kronis penggunaan antihiperqlikemik oral merupakan kontraindikasi sehingga penggunaan insulin sendiri biasanya dua kali sehari dengan campuran regimen atau regimen basal-bolus (Khan et al., 2012). Drug-related problem yang terjadi adalah penggunaan insulin rapid acting, insulin long acting dan human insulin yang diberikan pada pasien yang tercatat dalam data rekam medik menunjukkan bahwa pemberian terkadang tidak teratur. Drug-related problem (DRP) terkait penggunaan insulin yaitu insulin rapid acting sebanyak 5 kasus, insulin long acting sebanyak 3 kasus dan human insulin sebanyak 3 kasus, sedangkan penggunaan kombinasi insulin sebanyak 2 kasus dan penggunaan kombinasi insulin dengan OAD sebanyak 4 kasus.

Penggunaan obat antihiperqlikemik oral mungkin diperlukan tetapi sebagian besar obat antihiperqlikemik oral di metabolisme di hati, oleh karena itu kadar glukosa darah selama pengobatan harus diawasi secara ketat untuk menghindari resiko hipoglikemia (Compean et al., 2009). Obat antihiperqlikemik oral seperti

golongan exogenous insulin (sulfonilurea) adalah terapi pilihan ke dua untuk pasien dengan diabetes mellitus tipe 2, tetapi dapat digunakan pada pasien dengan indeks massa tubuh lebih rendah, atau kontraindikasi terhadap penggunaan metformin. Sulfonilurea dimetabolisme di hati sehingga onset of action akan lebih panjang pada pasien dengan gangguan hati kronis seperti sirosis hati. Oleh karena itu, harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati pada dosis rendah pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 selain itu pasien yang mengkonsumsi alkohol juga harus hati-hati terhadap penggunaan sulfonilurea (Khan et al., 2012). Hubungan antara agen anti-diabetes dan hepatoseluler karsinoma (HCC) pertama kali dijelaskan pada tahun 1986 oleh Lawson et al. Selain itu, baru-baru ini juga menunjukkan bahwa penggunaan exogenous insulin atau sulfonilurea meningkatkan pengembangan dan kambuhnya HCC pada pasien dengan hepatitis C kronis (Kawaguchi et al., 2011). Hubungan dari exogenous insulin atau generasi kedua sulfonilurea dengan HCC lebih jelas dalam perempuan dibandingkan pada laki-laki. Jenis kelamin mempengaruhi perkembangan HCC dan perempuan kurang rentan terhadap HCC dibandingkan laki-laki. Penggunaan exogenous insulin atau generasi ke dua sulfonilurea dapat mempercepat pembangunan HCC terutama pada pasien yang memiliki faktor negatif untuk pengembangan HCC (Kawaguchi et al., 2011). Drug-related problem yang terjadi adalah penggunaan golongan sulfonilurea. Sulfonilurea dimetabolisme di hati sehingga onset of action akan lebih

panjang pada pasien dengan gangguan hati kronis seperti sirosis hati. Oleh karena itu, harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati pada dosis rendah pada pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 selain itu pasien yang mengkonsumsi alkohol juga harus hati-hati terhadap penggunaan sulfonilurea (Khan et al., 2012). Drug-related problem (DRP) terkait penggunaan sulfonilurea yaitu sebanyak 5 kasus, penggunaan kombinasi dengan OAD sebanyak 6 kasus dan penggunaan kombinasi dengan insulin sebanyak 2 kasus. Keterbatasan dalam penelitian yaitu tidak melakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien sehingga tidak diketahui secara pasti kemungkinan terjadinya hepatoseluler karsinoma pada pasien dan juga penggunaan golongan sulfonilurea hanya dalam jangka waktu yang pendek sehingga resiko yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang mungkin resiko tersebut baru akan terlihat.

Golongan biguanide dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan merupakan terapi pilihan pertama untuk diabetes mellitus tipe 2. Drug-related problem yang terjadi adalah penggunaan golongan biguanide pada pasien sirosis hati dapat meningkatkan resiko asidosis laktat (Khan et al., 2012; Tolman et al., 2007). Drug-related problem (DRP) terkait penggunaan kombinasi biguanide dengan OAD sebanyak 1 kasus dan penggunaan kombinasi dengan insulin sebanyak 1 kasus. Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu tidak melakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien sehingga tidak diketahui secara pasti kemungkinan terjadinya

peningkatan resiko asidosis laktat pada pasien dan dan juga penggunaan golongan biguanide hanya dalam jangka waktu yang pendek sehingga resiko yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang mungkin resiko tersebut baru akan terlihat.

Thiazolidion adalah peroxamine proliferasi aktivasi reseptor gamma (PPAR $\gamma$ ), penggunaannya pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Hal ini juga mungkin memiliki peran khusus pada pasien dengan gangguan hati kronis dan diabetes mellitus tipe 2, terutama pada pasien dengan non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) dan non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The British National Formulary menyatakan bahwa pioglitazone harus dihindari pada pasien dengan gangguan hati. Efek samping dari pioglitazone yaitu penambahan berat badan (biasanya 3-5 kg), edema, (Khan et al., 2012). Penggunaan rosiglitazon dan pioglitazon tidak direkomendasikan pada pasien penyakit hati dengan serum alanine transaminase (ALT) yang peningkatannya 2,5 kali dari batas nilai normal (Compean et al., 2009). Food and Drug Administration (FDA) juga melaporkan sebanyak 68 kasus penggunaan rosiglitazon dan 37 kasus penggunaan pioglitazon pada kasus gagal hati akut seperti hepatitis selain itu juga ditemukan penggunaan obat ini pada kejadian kardiovaskular (retensi cairan dan gagal jantung). (Tolman et al., 2007 ; Khan et al., 2012). Drug-related problem yang terjadi adalah penggunaan pioglitazon dan rosiglitazon pada pasien sirosis hati. Pioglitazon dan Rosiglitazon harus dihindari pada pasien

dengan gangguan hati karena memiliki efek samping yaitu penambahan berat badan (biasanya 3-5 kg), dan edema (Khan et al., 2012). Rosiglitazone dan pioglitazone tidak direkomendasikan pada pasien penyakit hati dengan serum alanine transaminase (ALT) yang peningkatannya 2,5 kali dari batas nilai normal (Compean et al., 2009). Drug-related problem (DRP) terkait penggunaan kombinasi thiazolidion dengan OAD sebanyak 1 kasus dan penggunaan kombinasi dengan insulin sebanyak 1 kasus. Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu tidak melakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien sehingga tidak diketahui secara pasti kemungkinan terjadinya gagal hati dan pada pasien dan juga penggunaan golongan thiazolidion hanya dalam jangka waktu yang pendek, sehingga resiko yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang mungkin peningkatan resikonya baru akan terlihat.

Incretin mimetics (glucagon-like peptide-1 analog) dan DPP-4 inhibitor adalah dipeptidyl kelas baru agen antihiperlikemik. Incretin mimetics yang diberikan secara subkutan dan dipeptidyl peptidase-4 inhibitor secara oral. Kedua agen ini efektif dalam meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes mellitus. Glucagon-like peptide-1 analog (misalnya, exenatide, liraglutide) berhubungan dengan penurunan berat badan yang signifikan (3-5 kg) dan peptidase-4 inhibitor dipeptidyl (gliptins) adalah berat netral. Beberapa gliptins (misalnya, saxagliptin) dapat digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan hati. Drug-related problem

(DRP) yang terjadi adalah glukagon-like peptide-1 analog belum digunakan pada pasien dengan gangguan hati kronis, meskipun telah dilakukan studi pada hewan menunjukkan bahwa dapat mengurangi akumulasi lemak pada gangguan fatty liver dan juga saat ini penggunaan dua agen ini belum diteliti secara luas atau digunakan pada pasien dengan diabetes dan gangguan hati kronis (Khan et al., 2012). Drug-related problem (DRP) terkait penggunaan kombinasi DPP-4 inhibitor dengan OAD sebanyak 1 kasus.

Drug-related problem (DRP) yang terjadi adalah pada data rekam medik pasien terdapat kombinasi obat antihiperlipemik oral yang dapat menyebabkan interaksi obat seperti kombinasi golongan thiazolidion (rosiglitazon atau pioglitazon) dengan insulin dapat menyebabkan retensi cairan dan edema perifer yang dapat memperburuk dan menyebabkan gagal jantung selain itu juga dapat meningkatkan resiko hipoglikemia (Stokley's Drug Interaction 8 edition 2008). Drug-related problem (DRP) terkait kombinasi ini sebanyak 1 kasus (Tabel 4.10).

Drug-related problem (DRP) yang terjadi adalah kombinasi golongan sulfonilurea dan H<sub>2</sub>-receptor antagonists menyebabkan efek sulfonilurea untuk menurunkan kadar glukosa darah menjadi berkurang (Stokley's Drug Interaction 8 edition 2008). Drug-related problem (DRP) terkait kombinasi ini sebanyak 1 kasus (Tabel 4.10). Keterbatasan dalam penelitian ini tidak dilakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien sehingga tidak diketahui secara pasti kemungkinan

terjadinya gagal hati pada pasien. Penggunaan penggunaan kombinasi kombinasi golongan sulfonilurea dan H<sub>2</sub>-receptor antagonists tersebut hanya dalam jangka waktu yang pendek sehingga resiko yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang mungkin peningkatan resiko tersebut baru akan terlihat.

Penyakit sirosis hati disertai dengan diabetes mellitus, maka dapat terjadi perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik obat dalam tubuh sehingga pengobatan penderita penyakit sirosis hati dengan diabetes mellitus sangat kompleks karena adanya kerusakan hati dan hepatotoksitas obat hipoglikemik oral. Oleh karena itu, terapi farmakologis harus diawasi secara ketat terhadap resiko hipoglikemia (Compean et al., 2009). Drug-related problem yang terjadi adalah pada data rekam medik pasien terdapat penggunaan obat antihiperlipemik oral yang bersifat kontraindikasi. Drug-related problem (DRP) terkait penggunaan obat antihiperlipemik oral yaitu terkait penggunaan sulfonilurea sebanyak 5 kasus, penggunaan kombinasi sulfonilurea dengan OAD sebanyak 6 kasus dan penggunaan kombinasi dengan insulin sebanyak 1 kasus. Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu tidak dilakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien sehingga tidak diketahui secara pasti kemungkinan terjadinya kontraindikasi obat pada pasien dan juga penggunaan obat tersebut hanya dalam jangka waktu yang pendek sehingga efek yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang

mungkin efek sampingnya baru akan terlihat.

Drug-related problem (DRP) yang terjadi adalah masalah terkait farmakokinetika yang memerlukan penyesuaian dosis terdapat pada kombinasi golongan sulfonilurea dan H<sub>2</sub>-receptor antagonists menyebabkan efek sulfonilurea untuk menurunkan kadar glukosa darah menjadi berkurang (Stokley's Drug Interaction 8 edition 2008). Drug-related problem (DRP) terkait kombinasi ini sebanyak satu kasus. Keterbatasan dalam penelitian ini tidak dilakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien sehingga tidak diketahui secara pasti kemungkinan terjadinya peningkatan efek maupun resiko tersebut pada pasien dan juga penggunaan kombinasi kombinasi golongan sulfonilurea dan H<sub>2</sub>-receptor antagonists tersebut hanya dalam jangka waktu yang pendek sehingga peningkatan efek maupun resiko yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang mungkin efek sampingnya baru akan terlihat.

Drug-related problem (DRP) yang terjadi adalah pada data rekam medik pasien ditemukan penggunaan obat yang tidak sesuai dengan pedoman dari aturan penggunaan. Drug-related problem (DRP) terkait pengobatan ini yaitu penggunaan insulin sebanyak 11 kasus, penggunaan sulfonilurea sebanyak 2 kasus, kombinasi insulin sebanyak 2 kasus, kombinasi insulin dan OAD sebanyak 3 kasus, dan kombinasi OAD sebanyak 2 kasus.

Dalam penelitian ini golongan obat yang paling banyak menyebabkan DRP berdasarkan masalah

(problem) adalah golongan insulin, sedangkan berdasarkan causes adalah golongan sulfonilurea. Pada data rekam medik pasien sirosis hati dengan diabetes mellitus tipe 2 tercatat gula darah pasien masih tinggi tetapi penggunaan insulin di hentikan sehingga efek obat tidak optimal menyebabkan gula darah pasien tidak terkontrol dengan baik. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dilakukan pengamatan secara langsung terhadap kondisi pasien, sehingga tidak diketahui secara pasti resiko penggunaan golongan obat pada kondisi pasien. Penggunaan golongan obat juga dalam jangka waktu yang pendek, sehingga peningkatan efek maupun resiko yang terjadi juga belum nampak tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu panjang mungkin efek sampingnya baru akan terlihat. Diharapkan dilakukan monitoring secara ketat terhadap gula darah pasien untuk menghindari resiko yang tidak diinginkan seperti hipoglikemia.

Outcomes klinis dari drug-related problem berdasarkan problem dan cause dalam penelitian ini adalah tidak terjadi apa-apa. Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan yang mempengaruhi hasil penelitian diantaranya dalam penelitian ini tidak dilakukan pengamatan secara langsung terhadap keadaan pasien. Oleh karena itu diharapkan keterbatasan tersebut dapat diperbaiki pada penelitian selanjutnya yaitu dapat berupa prospektif dan dengan penambahan jumlah sampel penelitian yang lebih banyak.

Keterbatasan lain dalam penelitian ini adalah jumlah sampel penelitian yang sedikit yaitu berasal dari satu rumah

sakit dan dalam rentang dua tahun serta penelitian yang bersifat restrospektif yaitu pengamatan hanya berdasarkan pada data rekam medik pasien tanpa melakukan observasi langsung pada keadaan pasien sehingga terjadinya drug-related problem (DRP) belum dapat diketahui secara pasti. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian secara prospektif agar dapat mengetahui kejadian Drug-related problem (DRP) secara langsung dan juga penambahan jumlah sampel penelitian.

### **KESIMPULAN**

1. Drug-related problem (DRP) berdasarkan problem yang paling sering terjadi terhadap pengobatan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien sirosis hati adalah efek obat tidak optimal (P 1.2), berdasarkan causes adalah menggunakan obat lebih sedikit dari pedoman pengobatan atau pemberian obat lebih jarang dari aturan penggunaan (C 5.2).
2. Golongan obat yang paling sering menyebabkan drug-related problem (DRP) berdasarkan problem terhadap pengobatan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien sirosis hati adalah insulin. Sedangkan golongan obat yang paling sering menyebabkan

drug-related problem (DRP) berdasarkan causes terhadap pengobatan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien sirosis hati adalah sulfonilurea

3. Outcomes klinis dari drug-related problem (DRP) berdasarkan problem dan causes terhadap pengobatan diabetes mellitus tipe 2 pada pasien sirosis hati adalah tidak terjadi apa-apa.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih kepada para partisipan atas kesediaannya terlibat dalam penelitian, serta Fakultas Farmasi Universitas Surabaya dan RS Adi Husada Undaan Wetan yang telah memberikan dukungan sarana prasarana dalam pelaksanaan penelitian ini.

### **PENDANAAN**

Penelitian ini dibiayai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Surabaya.

### **KONFLIK PENELITIAN**

Tidak terdapat konflik kepentingan yang berkaitan dengan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bootman L. 2007. Drug Related Morbidity and Mortality Impact of Pharmaceutical Care, World Health Organization: Essential Medicines and Policy Department (EDM): International Conferences on Improving Use of Medicines (ICIUM).
- Cipolle, Strand, Morley. 1998. Pharmaceutical Practice, The McGraw-Hill Companies, Inc., USA.
- Compean DG, Quintana JOJ, Gonzalez JAG, Garza HM. 2009. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implication and management, World Journal of Gastroenterology, 21; 15(3): 280-288.
- Ernst FR. and Grizzle AsJ. 2001. Drug-Related Morbidity and Mortality: Updating the Cost-of- Illnes Model, Journal of America Pharmaceutical Association, Vol 4, No.2.
- Greene JR, Harris DN. 2000. Pathology and Therapeutics for Pharmacists, Second Edition, Departement of Pharmacy King's College London, University of London UK.
- Kawaguchi T, Toniguchi E, Itou M, et al. 2011. Insulin resisten and chronic liver disease, WJH, 3: 99-107.
- Khan R, Foster GR, Chowdhury TA. 2012. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease, Postgraduate Medicine The Rapid Peer- Review Journal for Physicians, 2012.07.2574.
- Mill FV. 2005. Drug-related Problems: A Cornerstone for Pharmaceutical Care, Journal of the Malta College of Pharmacy Practice, Vol. 10.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. 2010. Classification for Drug Related Problems V6.2.
- Santrock JW. 2002. Life-Span Development, Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Sherlock S, Dooley J. 1997. Disease of The Liver and Biliary System, 10<sup>th</sup> ed, Blackwell Science, Oxford, 371-382.
- Stockley IH. 2006. Stockely's Drug Interaction, 7th ed, Pharmaceutical Press, London.
- Timm E, Stragand J. 2005. Portal Hypertension and Cirrhosis, Dalam DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M, eds, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 6<sup>th</sup> ed, McGrawHill, United States, 693-709.
- Tolman KG, Fonseca V, Dalpia A, et al. 2007. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver disease, Diabates Care, 30 no 3: 734-743.