

Kajian Potensi *Drug Related Problems* Pada Pengobatan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Infeksi Covid-19

Study of Potential *Drug Related Problems* in the Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Covid-19

Pande Made Desy Ratnasari^{1*}, Putu Dian Marani Kurnianta², Fitri Apriliany³, Ni Made Ari Srinadi¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar, Bali

²Program Studi Diploma Tiga Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha, Denpasar, Bali

³Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Bumigora, Mataram

Info	ABSTRAK
<p>Article history:</p> <p>Received mm dd, yyyy Revised mm dd, yyyy Accepted mm dd, yyyy</p> <hr/> <p>Kata kunci</p> <p>Diabetes melitus tipe 2 Covid-19 Polifarmasi <i>Drug related problems</i></p> <hr/> <p>Keywords:</p> <p>Type 2 diabetes Covid-19 Polypharmacy Drug related problems</p>	<p>Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) menjadi salah satu faktor yang memperparah infeksi Covid-19, selain itu risiko polifarmasi berpotensi menimbulkan kejadian <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) pada pengobatannya. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensial DRPs pada penderita DMT2 yang terinfeksi Covid-19 di RS Swasta Denpasar Bali. Rancangan penelitian adalah <i>cross-sectional</i> pada bulan Juni-Juli 2022. Data dikumpulkan dari rekam medik pasien menggunakan lembar pengumpul data berdasarkan kriteria inklusi (terdiagnosis DMT2 dengan Covid-19, usia ≥ 18 tahun, rawat inap pada rentang bulan Juli 2020-Juli 2021, mendapatkan pengobatan antidiabetik dan Covid-19) dan eksklusi (pindah ke RS lain selama perawatan). Kajian DRPs yang diamati meliputi 6 aspek yaitu indikasi tanpa terapi, terapi tanpa indikasi, obat tidak tepat, dosis obat kurang, dosis obat tinggi, dan interaksi obat yang dianalisis menggunakan pedoman terapi kemudian dihitung persentasenya dan disajikan dalam bentuk tabel. Diperoleh hasil dari 106 responden, rata-rata menerima $10,89 \pm 3,46$ obat. Ditemukan 86,00% peresepan pasien (91 dari 106) setidaknya berpotensi mengalami 1 jenis DRPs (61,54%) dengan jumlah tertinggi adalah interaksi obat (87,75%), diikuti obat tidak tepat (7,28%), dan indikasi tanpa terapi (4,97%). Temuan ini menekankan pentingnya peran aktif farmasi dalam mengkaji pengobatan pasien guna mencegah maupun meminimalkan kejadian DRPs, sehingga tujuan terapi tercapai dan meningkatkan keselamatan pasien.</p> <hr/> <p>ABSTRACT</p> <p>Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is one of the factors exacerbating Covid-19 and that polypharmacy might lead to Drug Related Problems (DRPs). This study aimed to analyze potential DRPs in T2DM patients with Covid-19 in Private Hospital Denpasar, Bali. This study was designed as cross-sectional research in June-July 2022. Data was collected from patient medical records based on inclusion criteria (diagnosed with T2DM and Covid-19, aged ≥ 18 years, hospitalized between July 2020-July 2021, received Covid-19 and antidiabetic therapy) and exclusion criteria (patients who transferred to other hospitals during therapy). The DRPs included 6 aspects (indications without therapy, therapy without indications, inappropriate drugs, insufficient drug doses, high drug doses, drug interactions) analyzed based on therapeutic guidelines, and then presented in table form. The results showed, from 106 respondents received an average of 10.89 ± 3.46 number of drugs. A number of 86.00% of the prescribed patients had the potential to experience at least 1 type of DRPs (61.54%). The top three DRPs events found in this study were drug interactions (87.75%), inappropriate drugs (7.28%), and therapy without indications (4.97%). These findings emphasize the important role of pharmacy in preventing or minimizing the occurrence of these DRPs to improve patient safety and therapeutic achievement.</p>

Corresponding Author:

Pande Made Desy Ratnasari

Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Mahaganesha

Jl. Tukad Barito Timur No.57, Renon, Kota Denpasar, Bali, 80226

email: desypandemade@gmail.com

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



1. PENDAHULUAN

Jumlah penderita Diabetes Melitus (DM) di dunia mengalami peningkatan tiap tahunnya. *International Diabetes Federation* memaparkan terdapat 537 juta penderita DM dengan 90% diantaranya mengidap DM tipe 2 (DMT2) pada tahun 2021. Diperkirakan jumlah tersebut meningkat ditahun 2030 (643 juta) dan 2045 (783 juta). Indonesia menempati urutan ke-5 dengan jumlah penderita DM sebesar 19,5 juta dan Bali menempati peringkat ke-19 dari 34 Provinsi di Indonesia dengan prevalensi DMT2 sebesar 1,7% pada tahun 2021[1].

Pada era pandemi *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19), DMT2 menjadi salah satu komorbid atau penyakit penyerta yang memperparah gejala infeksi, meningkatkan risiko dua kali lipat menjalani perawatan intensif di Rumah Sakit (RS) bahkan kematian [2]–[4]. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit di Amerika menyebutkan bahwa 10,9% pasien terinfeksi Covid-19 dengan penyerta DMT2 menjalani perawatan intensif [5]. Beberapa studi di Indonesia menunjukkan, insiden kematian yang lebih tinggi terjadi pada penyandang DM disertai infeksi Covid-19 dibandingkan tanpa DM [6], [7]. Pada penderita DMT2 terjadi glukotoksisitas dan stres oksidatif berkepanjangan yang memicu terjadinya inflamasi kronis, sehingga menyebabkan gangguan pada sistem imunitas yaitu penurunan aktivasi respon imun adaptif yang diperantarai sel T *helper*-1 serta sekresi sitokin pro-inflamasi yang abnormal pada TNF alfa dan interferon. Kedua kondisi tersebut berkontribusi pada perburukan penyakit dan prognosis yang lebih buruk karena terjadi hiperinflamasi yang tertunda dan badai sitokin yang menyebabkan peradangan luas di paru-paru. [8]–[12].

Pada pemberian terapinya, pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan penyerta DMT2 memerlukan beberapa jenis obat untuk mengatasi infeksi (antibiotik, antivirus, vitamin, antipiretik, obat simptomatis lainnya) serta pengendali kadar glukosa darah (antidiabetik kombinasi) [13], [14]. Hal tersebut berpotensi menimbulkan polifarmasi yang secara langsung dapat berakibat pada timbulnya *Drug Related Problems* (DRPs) [15]. Polifarmasi merupakan penggunaan obat berjumlah ≥ 5 jenis obat secara bersamaan [16]. Penelitian menunjukkan penderita DMT2 berisiko tinggi (57-84%) menerima polifarmasi dalam manajemen terapinya, selain untuk mengontrol kadar glukosa darah juga untuk mengatasi komplikasi maupun penyakit penyerta yang dialami. Identifikasi polifarmasi pada penderita DMT2 sangat penting dilakukan guna mencegah timbulnya efek samping obat, reaksi obat yang tidak dikehendaki, interaksi obat, duplikasi terapi serta ketidakpatuhan pasien yang berdampak pada ketidaktercapaian target glikemik, keparahan penyakit, peningkatan beban biaya serta penurunan kualitas hidup penderita [17]–[19].

DRPs merupakan permasalahan terkait pengobatan secara aktual maupun potensial yang mengganggu hasil terapi yang diharapkan [20]. Terdapat satu buah penelitian sebelumnya dengan topik terkait di Indonesia. Hasil temuan menunjukkan potensial kejadian DRPs pada pasien DMT2 yang terkonfirmasi Covid-19 meliputi indikasi tanpa obat (57 pasien; 45,6%), obat tanpa indikasi (11 pasien; 8,8%), pemilihan obat yang kurang tepat (45 pasien; 36%), dosis kurang (28 pasien; 22,4%), dosis lebih (46 pasien; 36,8%), dan interaksi obat (88 pasien; 70,4%) [21]. Penelitian lainnya hanya secara umum membahas kajian DRPs pada infeksi Covid-19 [22]–[24] atau terbatas pada kajian aspek keamanan yaitu efek samping [25]–[27] dan interaksi obat secara umum [28]–[31] maupun disertai komorbid, namun tidak spesifik pada DMT2 [32], [33]. Maka dari itu penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensial kejadian DRPs yang paling sering terjadi pada pengobatan yang diterima pasien DMT2 terkonfirmasi Covid-19 pada salah



satu RS Swasta di Denpasar Bali. Dengan harapan, hasil penelitian ini nantinya dapat berkontribusi pada peningkatan pengelolaan dan pencegahan DRPs khususnya pada pasien DMT2 dengan Covid-19.

2. METODE

Rancangan dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan *cross-sectional* dengan jenis observasional deskriptif karena peneliti tidak dapat melakukan penilaian atau pengkajian DRPs secara berulang kali, namun hanya pada suatu waktu yang telah ditetapkan karena keterbatasan akses dan waktu pengambilan data pada masa pandemi. Penelitian dilakukan di salah satu RS Swasta Kota Denpasar Bali yang telah memperoleh ijin (0210/PT.BAL/VI/2022) dan uji kelayakan etik (078/EA/KEPK-BUB-2022) pada bulan Juni-Juli 2022

Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan dengan cara melihat rekam medik dengan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi menggunakan lembar pengambilan data. Kriteria inklusi mencakup pasien dengan diagnosis DMT2 yang terinfeksi atau terkonfirmasi Covid-19, usia ≥ 18 tahun, rawat inap pada rentang bulan Juli 2020 sampai dengan Juli 2021 serta mendapatkan pengobatan antidiabetik dan Covid-19. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang dalam menjalani perawatan rawat inap pindah ke RS lainnya. Lembar pengambilan data berisi data-data yang akan dikumpulkan antara lain data demografi (jenis kelamin dan usia), gambaran klinis (gejala yang dialami, detak jantung, laju pernafasan, saturasi oksigen, tekanan darah, glukosa darah, suhu tubuh, derajat keparahan, lama rawat inap, status pasien), regimen pengobatan (golongan, jenis, aturan penggunaan), pemeriksaan laboratorium serta data pendukung lainnya.

Pengolahan Dan Analisis Data

Hasil pengumpulan data dikelompokkan sesuai dengan kategorinya (demografi, gambaran klinis, regimen pengobatan, pemeriksaan laboratorium) kemudian distribusinya dihitung dengan bantuan *Microsoft Excel* dalam bentuk angka dan persentase lalu ditampilkan dalam bentuk tabel. Pengkajian DRPs pada tiap pasien dilakukan pada akhir periode rawat inap selama menjalani perawatan berdasarkan penilaian klinis peneliti dan dukungan pedoman tatalaksana terapi terbaru (DM tipe 2 dan Covid-19)[34]–[39]. Kajian DRPs yang diamati meliputi 6 aspek yaitu indikasi tanpa terapi, terapi tanpa indikasi, obat tidak tepat, dosis obat kurang, dosis obat tinggi dan interaksi obat[40]. Identifikasi potensial interaksi obat terkait jenis, tingkat keparahan dan mekanismenya berdasarkan penelusuran *online* seperti jurnal ilmiah, *Micromedex*, *Drugs.com*, *Medscape* serta literatur yaitu *Stockley's Drug Interactions* [41]–[44]. Potensi kejadian DRPs pada persepan pasien dihitung dengan cara membagi jumlah persepan yang berpotensi terjadinya DRPs dengan jumlah total persepan pasien dikalikan dengan 100%, lalu dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel.

3. HASIL

Diperoleh 106 data persepan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, selanjutnya secara rinci disajikan dalam bentuk Tabel dibawah ini. Hasil pertama terkait profil demografi pasien yang mayoritas berjenis kelamin pria (66,98%) dan berusia 46-65 tahun (70,75%) tertuang pada Tabel 1.



Tabel 1. Profil demografi

Demografi	Kategori	Jumlah (%), N=106
Jenis kelamin	Pria	71 (66,98)
	Wanita	35 (33,02)
Umur (tahun)	26-45	8 (7,55)
	46-65	75 (70,75)
	>65	23 (21,70)

Temuan kedua mengenai gambaran klinis pada Tabel 2 menunjukkan, beberapa gejala klinis yang banyak dialami oleh pasien antara lain demam (30,72%), sesak (30,38%), dan batuk (27,65%), rata-rata detak jantung pasien berkisar 61-100 kali/menit (92,45%), laju pernafasan >20 kali/menit (51,89%), saturasi oksigen 91-95% (55,66%), tekanan darah 120,47/77,07 mmHg, glukosa darah 228,38 mg/dL, suhu 36,68°C (49,06%), hari lama rawat inap ≥10 hari (52,83%) dan status akhir perawatan adalah pulang (80,19%).

Tabel 2. Gambaran klinis

Gambaran	Kategori	Jumlah (%)	Gambaran	Kategori	Jumlah (%)
Gejala klinis (N=293)	Demam	90 (30,72)	Saturasi oksigen	≤90%	16 (15,09)
	Sesak	89 (30,38)		91-95%	59 (55,66)
	Batuk kering	81 (27,65)		≥96%	31 (29,25)
	Mual muntah	17 (5,80)	Tekanan darah (mmHg)	Sistole	120,47
	Lemas	6 (2,05)		Diastole	77,07
	Anosmia	5 (1,71)	Glukosa darah (mg/dL)	228,38	
	Penurunan kesadaran	2 (0,68)	Suhu tubuh (°C)	36,68	
Flu	1 (0,34)	Derajat keparahan	Ringan	5 (4,72)	
	Diare		1 (0,34)	Sedang	41 (38,68)
	Anoreksia		1 (0,34)	Berat	52 (49,06)
Detak jantung (kali/menit)	≤60	1 (0,94)	Lama rawat inap	Kritis	8 (7,55)
	61-100	98 (92,45)		<10 hari	50 (47,17)
	>100	7 (6,60)	≥10 hari	56 (52,83)	
Laju pernafasan (kali/menit)	≤ 12	1 (0,94)	Status pasien	Pulang	85 (80,19)
	13-20	50 (47,17)		Rujuk	13 (12,26)
	>20	55 (51,89)		Meninggal	8 (7,55)

Temuan ketiga terkait gambaran penggunaan antidiabetik pada Tabel 3 terdiri dari insulin dan antidiabetik oral. Antidiabetik yang paling banyak digunakan adalah insulin kerja cepat (38,97%) dengan jenis insulin aspart (20,00%).

Tabel 3. Gambaran penggunaan antidiabetik

Golongan	Jenis	Jumlah (%) (N=195)
Insulin kerja cepat	Aspart	39 (20,00)
	Glulisin	37 (18,97)
	Total	76 (38,97)
Insulin kerja panjang	Glargin	62 (31,80)
	Detemir	1 (0,51)
	Total	63 (32,31)
Sulfonilurea	Glimepirid	28 (14,36)
	Glibenklamid	1 (0,51)
	Total	29 (14,87)
Biguanid	Metformin	23 (11,79)
Penghambat Dipeptida Peptidase	Saxagliptin	3 (1,54)
Penghambat Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2)	Dapaglifosin	1 (0,51)



Pada Tabel 4 dijabarkan gambaran penggunaan untuk mengatasi gejala maupun keluhan infeksi Covid-19 sebanyak 11 golongan item obat. Penggunaan tertinggi terdapat pada golongan vitamin (18,24%), antibiotik (18,05%) dan antivirus (11,94 %).

Tabel 4. Gambaran penggunaan obat Covid-19

Golongan	Jenis	Jumlah (%) N=1047	Golongan	Jenis	Jumlah (%) N=1047
Vitamin	D	60 (5,73%)	Mukolitik	Asetilsistein	103 (9,84%)
	B kompleks	48 (4,58%)		Ambroksol	3 (0,29%)
	C	40 (3,82%)		Total	106 (10,12%)
	E	38 (3,63%)	Antirefluks	Pantoprazol	30 (2,87%)
	B 12	5 (0,48%)		Esomeprazol	28 (2,67%)
	Total	191 (18,24%)		Ranitidin	5 (0,48%)
Antibiotik	Levofloksasin	113 (10,79%)		Lansoprazol	4 (0,38%)
	Azitromisin	38 (3,63%)		Omeprazol	3 (0,29%)
	Meropenem	17 (1,62%)	Antasida	2 (0,19%)	
	Sektriakson	14 (1,34%)	Total	72 (6,88%)	
	Sefiksim	7 (0,67%)	Kortikosteroid	Deksametason	50 (4,78%)
	Total	189 (18,05%)		Metilprednisolon	19 (1,81%)
Antivirus	Remdesivir	77 (7,35%)		Total	69 (6,59%)
	Favipiravir	30 (2,87%)	Antipiretik	Parasetamol	60 (5,73%)
	Oseltamivir	18 (1,72%)		Antiemesis	Ondansentron
	Total	125 (11,94 %)	Domperidon		2 (0,19%)
Antikoagulan	Heparin	99 (9,46%)	Total		69 (6,59%)
	Rivaroksaban	5 (0,48%)	Antitusif	Kodein	28 (2,67%)
	Endoksaban	5 (0,48%)		Analgesik	Antalgin
	Fondaparinux	1 (0,10%)	Ketorolak		13 (1,25%)
	Total	110 (10,12%)	Total		28 (2,67%)

Dari hasil temuan pada Tabel 5, terdapat setidaknya 86,00% persepsian pasien (91 dari 106) yang berpotensi mengalami 1 jenis DRPs (61,54%).

Tabel 5. Potensial kejadian DRPs

Kategori DRP	Jumlah (%)	
Kejadian	Terjadi	91 (86,00)
	Tidak terjadi	15 (14,00)
Jumlah kejadian tiap resep	1	56 (61,54)
	2	28 (30,77)
	3	6 (6,59)
	4	1 (1,10)
Klasifikasi DRP (N=302)		
Indikasi tanpa terapi	Tidak memperoleh antiviral	9 (2,98%)
	Tidak memperoleh kortikosteroid	6 (1,99%)
	Total	15 (4,97%)
Terapi tanpa indikasi	-	
Obat tidak tepat	Penggunaan antibiotik kurang tepat	18 (5,96%)
	Penggunaan antivirus yang kurang tepat	4 (1,32%)
	Total	22 (7,28%)
Dosis terlalu rendah	-	
Dosis terlalu tinggi	-	
Interaksi obat	Antibiotik dan insulin	94 (31,13%)
	Kortikosteroid dan antidiabetik	94 (31,13%)
	Antibiotik dan antidiabetik	33 (10,93%)
	Kortikosteroid dengan antibiotik	27 (8,94%)
	Antibiotik dan antiemetik	13 (4,30%)
	Interaksi lainnya	4 (1,32%)
	Total	265 (87,75%)



Terdapat tiga klasifikasi DRPs yang ditemukan dalam penelitian ini dengan jumlah tertinggi yaitu interaksi obat (87,75%), diikuti obat tidak tepat (7,28%) dan indikasi tanpa terapi (4,97%).

Pada penelitian ini ditemukan 265 potensial interaksi obat berdasarkan literatur yang secara detail penjelasannya tercantum pada Tabel 6. Interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah antibiotik golongan kuinolon dengan insulin (47,92%) serta kortikosteroid dengan antidiabetik (35,47%). Jenis antibiotik kuinolon yang berinteraksi adalah levofloksasin dengan insulin kerja cepat (glulisin, aspart, lispro) dan panjang (glargin, detemir). Jenis kortikosteroid yang berinteraksi yaitu deksametason, metilprednisolon dan hidrokortison dengan insulin kerja cepat (glulisin, aspart, lispro), panjang (glargin, detemir) serta antidiabetik oral (metformin, glimepirid dan glibenklamid).

Tabel 6. Penjabaran interaksi obat

Interaksi	Jenis	Tingkat keparahan	Mekanisme	Jumlah(%) (N=265)
Antibiotik kuinolon dengan insulin				127 (47,92%)
Levofloksasin dengan insulin glargin; insulin aspart; glulisin; lispro; detemir	Farmako dinamik	Major	Levofloksasin dapat meningkatkan kerja insulin sehingga berisiko menyebabkan hipoglikemia	47(17,74%); 36(13,58%); 7(2,64%); 2 (0,75%); 2 (0,75%)
Levofloksasin dengan antidiabetik oral (metformin; glimepirid, saxagliptin; glibenklamid)	Farmako dinamik	Major	Levofloksasin dapat meningkatkan kerja antidiabetik oral sehingga berisiko menyebabkan hipoglikemia	20(7,55%); 9(3,40%); 3(1,13%); 1(0,38%)
Kortikosteroid dengan antidiabetik				94 (35,47%)
Deksametason dengan insulin (glargin, aspart, lispro); metformin; glimepirid; glibenklamid	Farmako dinamik	Moderate	Kortikosteroid dapat menurunkan efek antidiabetik sehingga berisiko menyebabkan hiperglikemia	28(10,57%); 24(9,06%); 3(1,13%); 3(1,13%); 2(0,75%); 1(0,38%)
Metilprednisolon dengan insulin (aspart, glargin, detemir)				11(4,15%); 9(3,40%); 1(0,38%);
Hidrokortison dengan insulin (glargin, glulisin, aspart); glimepirid; metformin				5 (1,89%); 4(1,51%); 1(0,38%); 1(0,38%); 1(0,38%); 1(0,38%);
Antibiotik dengan kortikosteroid				27 (10,19%)
Levofloksasin dengan deksametason; hidrokortison; metilprednisolon	Farmako dinamik	Major	Meningkatkan risiko kerusakan tendon	19(7,1%); 6 (2,26%); 2 (0,75%)
Antiemetik dengan antibiotik				13 (4,91%)
Ondansentron dengan	Farmako dinamik	Major	Meningkatkan risiko perpanjangan interval QT	2 (0,75%); 1(0,38%)



levofloksasin, azitromisin				
Interaksi lainnya				13 (4,91%)
Kodein dengan deksametason	Farmako dinamik	Major	Menurunkan efek kodein	2(0,75%)
Kodein dengan ondansentron	Farmako dinamik	Major	Meningkatan risiko sindrom serotonin seperti kebingungan, halusinasi, kejang, perubahan tekanan darah yang ekstrim, peningkatan denyut jantung, demam, keringat berlebihan, menggigil, penglihatan kabur, kejang atau kekakuan otot, tremor, kram perut, mual, muntah, dan diare	1(0,38%)
Kodein dengan ranitidin	Farmako dinamik	Major	Menurunkan efek kodein	1(0,38%)

4. PEMBAHASAN

Profil Demografi

Terkait jenis kelamin, ditemukan beberapa studi yang menunjukkan bahwa tingkat kematian pasien terkonfirmasi Covid-19 lebih tinggi pada pria dengan riwayat DM dibandingkan wanita [45]. Pada beberapa artikel dijelaskan bahwa wanita memiliki respon imun yang lebih baik dalam melawan virus, karena peran hormon estrogen dan gen pada kromosom X (*Toll-Like Receptor 7* dan *8*, *Interleukin-1-Receptor associated Kinase 1*) yang spesifik dalam mengidentifikasi DNA dan RNA virus [46]–[48]. Dilaporkan pada suatu artikel bahwa wanita yang terinfeksi Covid-19 menunjukkan konsentrasi serum antibodi IgG dan sel T yang lebih tinggi dibandingkan pria [49], [50].

Penelitian terdahulu di beberapa negara yaitu Kuwait, Cina, Turki, dan Indonesia memiliki hasil serupa yaitu mayoritas penderita DMT2 terinfeksi Covid-19 berusia >45 tahun [21], [51]–[53]. Penurunan fungsi fisiologis tubuh terjadi seiring dengan peningkatan usia, salah satunya pada sistem kekebalan tubuh, fungsi organ hati dalam memproduksi insulin serta sensitivitas reseptor insulin dalam menanggapi rangsangan insulin [54]. Selain itu tingginya kejadian DMT2 pada usia >45 tahun disebabkan karena obesitas dan pola hidup yang kurang baik [55].

Gambaran klinis

Pada gambaran klinis penelitian ini, beberapa gejala yang banyak dialami oleh pasien antara lain demam, sesak dan batuk. Studi di berbagai negara antara lain Cina, Amerika Serikat, Italia, Bolivia, Jepang, Belgia, dan Jerman menunjukkan gejala yang sebagian besar tampak pada penderita Covid-19 adalah demam (77,6%) dan batuk (64,8%) [56]. Demam merupakan salah satu respon tubuh yang timbul ketika seseorang terserang infeksi virus, akibat teraktivasi sistem imun spesifik dan non spesifik [57]. Sesak dan batuk dapat terjadi bersamaan karena virus yang menyerang sel pada organ target mengekskresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) utamanya di paru-paru, jantung, renal, dan gastrointestinal. Sel yang terinfeksi akan mengalami kematian dan menumpuk pada organ paru, sehingga mengganggu sirkulasi oksigen dan karbon dioksida dalam alveolus [58].

Beberapa studi menunjukkan bahwa >60% pasien DM yang terinfeksi Covid-19 mengalami keparahan penyakit derajat sedang hingga berat [51], [59]. Studi meta analisis yang melibatkan 1.382 pasien Covid-19 dengan DM menunjukkan, pasien berisiko tinggi



untuk menjalani perawatan intensif karena kedua kondisi tersebut [60]. Dalam sebuah studi dijelaskan bahwa kontrol glikemik yang buruk berkontribusi meningkatkan keparahan infeksi dan menyebabkan kematian. Kondisi hiperglikemia kronis pada DMT2 berdampak pada gangguan sistem imunitas, sehingga penderita lebih rentan mengalami infeksi akibat penurunan produksi interleukin, disfungsi kemotaksis, dan aktivitas fagositik. Di sisi lain kondisi Covid-19 memicu stres metabolik yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, sehingga pasien menunjukkan prognosis yang buruk [61], [62].

Gambaran penggunaan antidiabetik

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Libya bahwa sebesar 71,9% pasien DM terinfeksi Covid-19 memperoleh insulin [63]. Dalam sebuah artikel *review* disampaikan bahwa pengobatan dengan insulin menjadi pilihan pertama pada penanganan pasien DM terkonfirmasi Covid-19 kategori berat yang menjalani perawatan di RS. Harapannya insulin dapat mengendalikan lonjakan kadar glukosa darah yang ditimbulkan pada kedua kondisi tersebut dengan cepat dan baik [8],[49]. Insulin memiliki pola sekresi menyerupai insulin fisiologis tubuh normal yang terdiri dari sekresi basal (puasa) dan prandial (setelah makan) serta dapat menurunkan risiko terjadinya komplikasi mikrovaskuler sehingga efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah dan mencegah keparahan penyakit [37].

Gambaran penggunaan obat Covid-19

Menurut pedoman yang dikeluarkan oleh Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2021 mengenai manajemen klinis tata laksana Covid-19 di fasilitas pelayanan kesehatan, sampai dengan saat ini belum terdapat obat spesifik untuk mengobati Covid-19. Pengobatan yang diberikan hanya sebatas terapi simptomatis dan suportif berdasarkan pada derajat keparahan penyakit pasien yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis [65].

Pemberian tatalaksana suportif menggunakan vitamin (C, D, B kompleks) bertujuan untuk meningkatkan sistem imunitas tubuh guna melawan organisme penyebab penyakit [66]. Dalam penelitian ini, vitamin dengan jumlah tertinggi yang digunakan adalah vitamin D (5,93%) (Tabel 4). Vitamin D merupakan jenis vitamin larut dalam lemak yang memiliki fungsi mengontrol penyerapan dan homeostasis kalsium, magnesium, dan fosfat serta kerja sistem imunitas, baik non spesifik maupun spesifik [53],[54]. Vitamin D mempengaruhi aktivitas makrofag dan sel dendritik dalam merangsang pengeluaran neutrofil, aktivasi sel limfosit T dan B dalam merespon infeksi [69], [70]. Studi menunjukkan, rendahnya konsentrasi vitamin D dalam darah berkaitan dengan peningkatan keparahan infeksi dan kematian pada penderita Covid-19 [71]–[73].

Potensial kejadian DRPs

Dari hasil kajian potensial terjadi DRPs pada Tabel 5, ditemukan bahwa setidaknya 91 dari 106 persepan pasien mengalami 1 jenis DRPs (61,54%). Penelitian dengan kajian serupa menunjukkan hasil yang sama yaitu 88 dari 125 pasien DMT2 (70,4%) yang terkonfirmasi Covid-19 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat mengalami sedikitnya 1 jenis DRPs [21]. Studi observasional prospektif lainnya terkait kejadian DRP menemukan hasil serupa pada pasien Covid-19, namun tidak spesifik dengan penyerta DMT2. Hasil menunjukkan bahwa 75 (70,09%) dari 107 pasien mengalami DRPs. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa setidaknya pasien mengalami 1 penyakit penyerta, sehingga memperoleh tambahan terapi selain untuk pengobatan Covid-19 dan berisiko mengalami DRPs [23],[74]. Komorbid atau penyakit penyerta merupakan salah satu faktor yang berpengaruh pada timbulnya DRP karena



berkontribusi pada penggunaan polifarmasi [16],[25],[61]. Hal tersebut diperkuat dengan temuan diberbagai negara yang menunjukkan bahwa polifarmasi kerap kali terjadi pada pengobatan Covid-19 di beberapa negara, yaitu India[76], Canada[77], Skotlandia[78], dan Indonesia[79] yang disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah kehadiran penyakit penyerta. Polifarmasi merupakan penggunaan obat yang berjumlah lebih dari atau sama dengan lima pada waktu yang bersamaan [80]. Dalam penelitian ini rata-rata obat yang diterima pasien sebesar $10,89 \pm 3,46$. Jumlah tersebut menunjukkan bahwa seluruh pasien menerima polifarmasi. Penggunaan obat tersebut ditujukan untuk pengontrolan kadar glukosa darah yang dapat menggunakan 2-3 antidiabetik, selanjutnya antivirus dan obat untuk mengatasi keluhan yang timbul akibat infeksi Covid-19 serta obat lain untuk mengatasi kondisi lainnya yang dialami pasien.

Terdapat tiga klasifikasi DRPs yang ditemukan dalam penelitian ini dengan jumlah tertinggi yaitu interaksi obat (87,75%). Didukung oleh temuan terdahulu bahwa interaksi obat mendominasi kejadian DRPs (70,4%) pada pasien DMT2 dengan Covid-19 [21]. Penelitian sebelumnya juga menemukan hasil serupa, yaitu mayoritas DRPs yang terjadi pada pasien Covid-19 adalah pada kategori interaksi obat (69,65%; 140 dari 201 DRPs) [23]. Tingginya kejadian potensi interaksi obat pada penelitian ini disebabkan karena adanya polifarmasi dalam persepan pasien akibat 100% pasien mengalami penyakit penyerta DMT2. Pada kajian *systematic review* dilaporkan bahwa polifarmasi dikaitkan dengan luaran klinis yang merugikan bagi penderita Covid-19 yaitu terjadinya *adverse drug reaction*, gagal ginjal akut, memperparah kondisi serta kematian [80].

Pada penelitian ini ditemukan 265 interaksi obat yang berpotensi terjadi pada persepan pasien berdasarkan literatur. Interaksi yang paling banyak terjadi adalah pada golongan antibiotik kuinolon dengan insulin (47,92%) dan kortikosteroid dengan antidiabetik (35,47%) yang secara detail penjelasannya tercantum pada Tabel 6. Jenis antibiotik kuinolon yang berinteraksi adalah levofloksasin bersama dengan insulin kerja cepat (glulisin, aspart, lispro) dan panjang (glargin, detemir) dengan jenis interaksi farmakodinamik dan tingkat keparahan *major*. Levofloksasin mempengaruhi proses sekresi insulin pada saluran kalium ATP sel beta pankreas sehingga mengganggu jalannya proses homeostatis glukosa. Hal ini menyebabkan peningkatan kerja insulin dalam menurunkan kadar glukosa darah sehingga menimbulkan hipoglikemi [28], [41], [42]. Hipoglikemi dilaporkan dapat menyebabkan koma bahkan kematian khususnya pada pasien lanjut usia atau dengan gangguan ginjal [81], [82]. Tanda dan gejala hipoglikemi dibedakan menjadi dua yaitu autonomik dan neuroglipopenik. Autonomik ditandai dengan rasa lapar, berkeringat, gelisah, parestesia, palpitasi serta gejala pucat, takikardia, *widened pulse pressure* sedangkan neuroglipopenik ditandai dengan lemah, lesu, *dizziness*, *confusion*, pusing, perubahan sikap, gangguan kognitif, pandangan kabur, diplopia dan gejala *cortical-blindness*, hipotermia, kejang dan koma [37]. Levofloksasin digunakan pada terapi COVID-19 pada derajat gejala sedang, berat, dan kritis sebagai terapi empirik apabila dicurigai adanya infeksi bakteri [13], [34].

Interaksi obat kedua yang paling banyak terjadi adalah kortikosteroid yaitu deksametason, metilprednisolon dan hidrokortison dengan insulin kerja cepat (glulisin, aspart, lispro), panjang (glargin, detemir) serta antidiabetik oral (metformin, glimepirid dan glibenklamid). Interaksi yang terjadi secara farmakodinamik dengan tingkat keparahan *moderate*. Mekanisme interaksi yang terjadi adalah kortikosteroid dapat menurunkan kerja antidiabetik sehingga menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemi dikaitkan dengan perburukan infeksi yang terjadi akibat glukosa darah yang tinggi memicu gangguan pada sistem imun dalam melawan infeksi yang terjadi, keparahan



penyakit hingga kematian. Gejala khas hiperglikemi antara lain peningkatan rasa lapar (polifagi), haus (polidipsi) dan buang air kecil (poliuri) [83]. Kortikosteroid merupakan golongan obat steroid yang digunakan sebagai agen antiinflamasi sistemik pada penderita Covid-19 dengan derajat berat guna mencegah maupun mengurangi efek cedera paru dan disfungsi sistem pada berbagai organ [84].

Pada Tabel 6 tampak bahwa jenis interaksi yang mayoritas terjadi adalah farmakodinamik (100%) dan tingkat keparahan *major* (64,53%). Jenis interaksi farmakodinamik menyebabkan perubahan efektivitas obat di tempat kerja atau aksi obat akibat obat lain yang dapat menimbulkan efek obat yang adiktif, sinergis (potensiasi), atau antagonis [85], [86]. Tingkat keparahan *major* merupakan level keparahan interaksi yang termasuk dalam kategori berat, karena berpeluang menimbulkan perburukan kondisi hingga kematian. Maka dari itu penggunaan kombinasi obat harus dihindari atau bila penggunaan obat tetap diberikan, diperlukan adanya pengawasan serta manajemen tatalaksana pengobatan tambahan. Tingkat keparahan *moderate* merupakan level keparahan interaksi yang berpotensi memperburuk kondisi pasien sehingga diperlukan pengawasan atau pengobatan tambahan [41], [42], [86].

Klasifikasi DRP kedua yang ditemukan adalah obat tidak tepat (7,28%) yang terdiri dari pemilihan antibiotik yang tidak sesuai antara lain penggunaan levofloksasin pada derajat gejala ringan (2,52%), meropenem (1,89%), flukonazol (1,32%), dan sefiksिम (0,99%). Penggunaan levofloksasin menurut pedoman tatalaksana Covid-19 di Indonesia digunakan pada derajat gejala sedang, berat, dan kritis sebagai terapi empirik bila dicurigai adanya infeksi bakteri. Apabila dengan pemeriksaan kultur tidak ditemukan indikasi infeksi bakteri, maka penggunaan antibiotik harus dihentikan [34], [35]. Selanjutnya antibiotik meropenem, sefiksिम, dan flukonazol bukan merupakan pilihan terapi empirik maupun yang disarankan pada Covid-19 disertai pneumonia komunitas. Selain itu penggunaannya tidak didukung dengan adanya bukti pemeriksaan laboratorium terkait hasil kultur, jumlah leukosit, dan tanda-tanda infeksi [87]. Pemberian antibiotik pada tatalaksana pengobatan Covid-19 bertujuan untuk mengobati kondisi pneumonia yang berpeluang besar terjadi pada penyakit ini [88], [89].

Selanjutnya terdapat 0,99% penggunaan remdesivir pada derajat gejala ringan serta masih terdapat penggunaan hidrosiklorokuin sebesar 0,33%. *World Health Association* (WHO) telah menyetujui penggunaan remdesivir pada kondisi kegawatdaruratan pandemi Covid-19 mulai tanggal 19 September 2020 untuk pasien dewasa dan anak usia ≥ 12 tahun dengan berat badan >40 kg pada derajat keparahan berat dan kritis yang menjalani rawat inap dengan pneumonia dan oksigen tambahan. Hidrosiklorokuin tidak digunakan pada pengobatan Covid-19 di Indonesia sejak sosialisasi oleh US-FDA (15 Juni 2020) dan WHO (17 Juni 2020). Hal ini berdasarkan pada pertimbangan hasil uji klinik yang menyatakan bahwa obat ini tidak efektif digunakan pada pengobatan Covid-19 serta risiko yang ditimbulkan lebih tinggi dibandingkan manfaat yang diperoleh seperti kejadian *serious cardiac adverse event* yaitu aritmia dan serangan jantung. Selain itu obat ini menimbulkan efek samping antara lain insomnia, kebingungan, keinginan untuk bunuh diri, psikosis, gangguan hati, agitasi, dan hipoglikemia [87]. Hidrosiklorokuin sebelumnya digunakan sebagai antivirus karena memiliki mekanisme kerja yang diduga menghambat *coronavirus* melalui serangkaian mekanisme yaitu mengubah pH permukaan membran sel, menghambat *quinone reductase-2* yang berperan penting dalam ikatan virus dengan reseptor, serta menghambat proses glikosilasi protein virus [90].



Pada klasifikasi DRP ketiga yaitu indikasi tanpa terapi (4,97%) ditemukan 2,98% pasien tidak memperoleh antiviral dan 1,99% tidak memperoleh kortikosteroid pada gejala berat. Terdapat antivirus yang telah memperoleh izin penggunaannya dalam kondisi pandemi dengan pertimbangan kesamaan jenis virus untuk pengobatan sebelumnya, dalam hal ini adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-1) dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) [91]. Antivirus tersebut adalah oseltamivir, favipiravir, dan remdesivir yang penggunaannya diberikan berdasarkan derajat gejala penyakit. Pada derajat ringan digunakan oseltamivir atau favipiravir, sedangkan pada derajat sedang, berat, dan kritis digunakan oseltamivir, favipiravir, atau remdesivir [13], [87]. Ketiga antivirus tersebut bekerja secara umum dengan menghambat replikasi virus, sehingga dapat menurunkan jumlah virus yang berkembang dan memberikan kesempatan pada sistem imun untuk menetralkan dan melawan infeksi tersebut. Maka dari itu, penggunaan antivirus sangat berperan penting untuk mencegah perburukan penyakit [92], [93].

WHO telah merekomendasikan penggunaan kortikosteroid pada penderita Covid-19 sebagai agen antiinflamasi sistemik pada derajat berat guna mencegah atau mengurangi efek cedera paru dan disfungsi sistem pada berbagai organ [84]. Obat ini telah melalui beberapa uji klinik dan masuk dalam formularium penanganan Covid-19 di beberapa negara [84], [94]. Dalam suatu penelitian disebutkan bahwa pemberian kortikosteroid sistemik pada pasien Covid-19 dengan derajat kritis dapat menurunkan kematian dihari ke-28 sebesar 22,9% dibandingkan kelompok perawatan standar (25,7%) [95]. Sebuah studi meta analisis menyebutkan pemberian kortikosteroid dapat menurunkan tingkat mortalitas dan kebutuhan ventilasi mekanik [96]–[98]. Penggunaan kortikosteroid memiliki beberapa keuntungan, diantaranya mudah didapatkan, harga terjangkau, mudah diaplikasikan, serta penggunaan jangka pendek yaitu 7-10 hari sehingga dianggap cukup aman [99]. Jenis kortikosteroid yang digunakan adalah deksametason 6 mg/24 jam selama 10 hari, metilprednisolon 32 mg/24 jam atau hidrokortison 160 mg/24 jam. Golongan obat ini bekerja dengan cara menghambat sintesis beberapa mediator inflamasi dengan cara penghambatan pada pelepasan asam arakidonat yang dimediasi fosfolipase A2 dari membran fosfolipid. Kortikosteroid juga memiliki efek immunosupresi, yaitu penghambatan kerja faktor penghambat makrofag, penurunan dilatasi dan permeabilitas kapiler yang meradang, pengurangan perlekatan leukosit pada endotel kapiler, serta penghambatan migrasi leukosit [87], [100].

Dari hasil yang diperoleh, temuan ini diharapkan dapat berkontribusi dalam pertimbangan pemberian terapi pada pasien DMT2 terkonfirmasi Covid-19 dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya. Keterbatasan penelitian ini adalah kajian yang dilakukan secara retrospektif berdasarkan rekam medis pasien, sehingga hanya dapat memprediksi kejadian potensial DRPs secara teoritis. Tidak dapat diketahui secara klinis apakah DRPs terjadi secara langsung atau tidak dan tindakan yang dilakukan oleh tenaga kesehatan karena tidak tertera dalam rekam medis. Selain itu penelitian ini tidak menganalisis faktor-faktor yang kemungkinan mempengaruhi terjadinya DRPs. Maka dari itu saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah mengkaji DRPs secara prospektif disertai pertimbangan klinis praktisi lainnya serta menganalisis faktor-faktor yang berpengaruh pada timbulnya DRPs secara aktual.

5. KESIMPULAN

Ditemukan 86,00% potensi kejadian DRPs pada peresepan pasien (91 dari 106) yang setidaknya mengalami 1 jenis DRPs (61,54%). Tiga kategori DRPs yang ditemukan



yaitu interaksi obat (87,75%), obat tidak tepat (7,28%), dan indikasi tanpa terapi (4,97%). Melihat tingginya angka tersebut, dibutuhkan peran aktif farmasi dalam mengkaji, menganalisis dan memonitoring persepsian pasien guna mencegah maupun meminimalkan kejadian DRPs, sehingga tujuan terapi dapat tercapai dan meningkatkan keselamatan pasien.

6. UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi yang mendanai penelitian (160/E5/PG.02.00.PT/2022, 0967/LL8/Ak.04/2022), tempat penelitian, dan petugas RS yang membantu jalannya penelitian, sehingga terlaksana dengan baik.

7. DAFTAR PUSTAKA

- [1] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*, 10th edisi. 2021.
- [2] B. Pititto *et al.*, "Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis," *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–12, 2020, doi: 10.1186/s13098-020-00586-4.
- [3] B. Li *et al.*, "Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China," *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 109, no. 5, pp. 531–538, 2020, doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- [4] C. Poerniawan, "Comparison of mortality and severity in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with and without diabetes mellitus : a systematic review," *Intisari Sains Medis*, vol. 14, no. 1, pp. 14–20, 2023, doi: 10.15562/ism.v14i1.1496.
- [5] CDC, "Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019-United States, February 12-March 28, 2020," *US Dep. Heal. Hum. Serv. Dis. Control Prev.*, vol. 69, no. 13, pp. 382–386, 2020.
- [6] D. S. Harbuwono *et al.*, "Impact of diabetes mellitus on COVID-19 clinical symptoms and mortality: Jakarta's COVID-19 epidemiological registry," *Prim. Care Diabetes*, vol. 16, no. 1, pp. 65–68, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.11.002>.
- [7] D. R. Karyono and A. L. Wicaksana, "Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia," *J. Community Empower. Heal.*, vol. 3, no. 2, p. 77, 2020, doi: 10.22146/jcoemph.57325.
- [8] S. Lim, J. H. Bae, H. S. Kwon, and M. A. Nauck, "COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 17, no. 1, pp. 11–30, 2021, doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
- [9] J. Roberts *et al.*, "Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System," *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 7, no. February, pp. 1–23, 2021, doi: 10.3389/fcvm.2020.629933.
- [10] Z. J. Gazzaz, "Diabetes and COVID-19," *Open Life Sci.*, vol. 16, no. 1, pp. 297–302, 2021, doi: 10.1515/biol-2021-0034.
- [11] A. K. Singh, R. Gupta, A. Ghosh, and A. Misra, "Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations," *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 303–310, 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
- [12] A. A. Panua, R. Zainuddin, E. H. Ahmad, and F. Sangkala, "Faktor Risiko Terjadinya Covid-19 Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2," *J. Ilm. Kesehat. Sandi Husada*, vol. 10, no. 2, pp. 624–634, 2021, doi: 10.35816/jiskh.v10i2.668.



- [13] E. Burhan, A. Susanto, S. Nasution, E. Ginanjar, C. Pitoyo, and A. Susilo, *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) Ikatan Dokter An, 2020.
- [14] L. Czupryniak, D. Dicker, R. Lehmann, M. Prázný, and G. Scherthaner, "The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence?," *Cardiovasc. Diabetol.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–11, 2021, doi: 10.1186/s12933-021-01389-1.
- [15] J. Enwerem, E. W. Boyer, and A. Olufadeji, "Polypharmacy exposure, aging populations, and COVID-19: Considerations for healthcare providers and public health practitioners in Africa," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 19, pp. 2–7, 2021, doi: 10.3390/ijerph181910263.
- [16] J. Li *et al.*, "Prevalence and associated factors of vascular complications among inpatients with type 2 diabetes: A retrospective database study at a tertiary care department, Ningbo, China," *PLoS One*, vol. 15, no. 6, pp. 1–16, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0235161.
- [17] M. Alwhaibi *et al.*, "Polypharmacy among patients with diabetes: A cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia," *BMJ Open*, vol. 8, no. 5, pp. 1–8, 2018, doi: 10.1136/bmjopen-2017-020852.
- [18] T. Metwally and H. Aly, "Prevalence of Polypharmacy among Egyptian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus," *Suez Canal Univ. Med. J.*, vol. 23, no. 1, pp. 41–50, 2020, doi: 10.21608/scumj.2020.116531.
- [19] D. H. T. Bui *et al.*, "Polypharmacy among people living with type 2 diabetes mellitus in rural communes in Vietnam," *PLoS One*, vol. 16, no. 4, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0249849.
- [20] R. J. Cipolle, L. M. Strand, and P. C. Morley, *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide*, 2nd ed. McGraw-Hill Companies, 2004.
- [21] K. P. Anwar and E. Sutrisna, "Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) pasien diabetes mellitus tipe 2 yang terkonfirmasi Covid-19," *Sasambo J. Pharm.*, vol. 4, no. 1, pp. 19–23, 2023, doi: 10.29303/sjp.v4i1.218.
- [22] J. Vidal *et al.*, "Drug-related problems in patients admitted for SARS-CoV-2 infection during the COVID-19 pandemic," *Front. Pharmacol.*, vol. 13, no. November, pp. 1–8, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.993158.
- [23] M. Bektay, M. Sancar, F. Okyaltirik, B. Durdu, and F. Izzettin, "Investigation of Drug-Related Problems and Influencing Factors of COVID-19 Patients in Hospital Settings: An observational Study," *Bezmialem Sci.*, pp. 106–113, 2022, doi: 10.14235/bas.galenos.2022.63935.
- [24] M. Chappe, M. Corvaisier, A. Brangier, C. Annweiler, and L. Spiesser-Robelet, "Impact of the COVID-19 pandemic on drug-related problems and pharmacist interventions in geriatric acute care units," *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 80, no. 5, pp. 669–677, 2022, doi: 10.1016/j.pharma.2021.12.006.
- [25] J. R. Melo, E. C. Duarte, M. V. De Moraes, K. Fleck, A. S. Do Nascimento E Silva, and P. S. Dourado Arrais, "Adverse drug reactions in patients with COVID-19 in Brazil: Analysis of spontaneous notifications of the Brazilian pharmacovigilance system," *Cad. Saude Publica*, vol. 37, no. 1, pp. 1–16, 2021, doi: 10.1590/0102-311X00245820.
- [26] E. Al-Shareef *et al.*, "Detection of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Hospitalized



- Patients in Saudi Arabia: A Retrospective Study by ADR Prompt Indicators," *Healthc.*, vol. 11, no. 5, pp. 1–20, 2023, doi: 10.3390/healthcare11050660.
- [27] L. . Valle *et al.*, "Adverse Drug Reactions during COVID-19 Treatment: A Comprehensive Analysis Focused on Hospitalized Patients, with the Use of a Survey in Cuba in 2020," *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.*, pp. 1–12, 2023, doi: 10.1155/2023/1995642.
- [28] S. S. Maulidia, F. Mahmudah, and Y. Sastyarina, "Kajian Potensi Interaksi Obat pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit X Kota Samarinda," *Proceeding Mulawarman Pharm. Conf.*, vol. 14, pp. 295–301, 2021, doi: 10.25026/mpc.v14i1.587.
- [29] L. A. Kusumawardani, N. Maria, and Y. N. Fanani, "Potential drug interactions analysis of COVID-19 patients at a hospital in West Java," *J. Ilm. Farm. (Scientific J. Pharmacy)*, vol. 17, no. 2, pp. 182–197, 2021, [Online]. Available: <http://journal.uii.ac.id/index.php/JIF>.
- [30] T. P. Kilit, F. Ozyigit, S. Erarslan, and K. Onbasi, "Evaluation of potential drug-drug interactions and polypharmacy in hospitalized COVID-19 patients," *Afr. Health Sci.*, vol. 22, no. 4, pp. 597–606, 2022, doi: 10.4314/ahs.v22i4.65.
- [31] S. R. Tasfia *et al.*, "Potential drug-drug interactions and prescription errors in COVID-19 infected patients," *Public Heal. Toxicol.*, vol. 3, no. 2, pp. 1–7, 2023, doi: 10.18332/pht/168246.
- [32] Y. Yuniar, A. R. Ramadhiani, D. Asyifa, W. K. Ade Putri, and W. S. Apriliana, "Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Covid-19 Terkonfirmasi Dengan Komorbid di Bangsal Ogan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode April-Juni 2021," *Maj. Farm.*, vol. 18, no. 1, p. 43, 2022, doi: 10.22146/farmaseutik.v18i1.71910.
- [33] A. K. Faizah, N. W. D. Nurrahman, and O. N. Putra, "A Mini Review : Clinically Significant Potential Drug-Drug Interactions In COVID-19 and Comorbid Therapy," *Pharm. Sci. Res.*, vol. 7, no. 4, pp. 23–28, 2020, doi: 10.7454/psr.v7i4.1070.
- [34] A. Sugihantono, E. Burhan, E. Samuedro, Aryati, W. Rinawati, and P. Sitompul, "Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Diseases (Covid-19)," *Kementrian Kesehat. RI*, vol. 5, pp. 1–178, 2020.
- [35] E. Burhan *et al.*, *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4 Januari 2022*. 2022.
- [36] S. Soelistijo *et al.*, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019*. Jakarta, Indonesia: PB PERKENI, 2019.
- [37] S. Soelistijo *et al.*, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. 2021, p. 46.
- [38] American Diabetes Association, "Standards of medical care in diabetes—2020 abridged for primary care providers," *Diabetes Care*, vol. 38, no. 1, pp. 1–28, 2020.
- [39] American Diabetes Association, "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022," *Diabetes Care*, vol. 45, no. 1, pp. 17–38, 2022, doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- [40] R. Cipolle, L. Strand, and P. Morley, *Pharmaceutical Care Practice : The Clinician's Guide. 2nd ed.* New York: McGraw-Hill Companies, 2004.
- [41] Micromedex.com, "Drug Interactions," 2022. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/6C8BF8/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/9D154A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrug (accessed Sep. 01, 2022).
- [42] Drugs.com, "Interactions Checker," 2022. .
- [43] Medscape, "Drug Interaction Checker," 2022. .



- [44] K. Baxter, *Stockley's Drug Interactions*, Ninth edit. China: Pharmaceutical Press, 2010.
- [45] A. Purdie, "The COVID-19 Sex-Dissagregated Data Tracker November Update Report," 2021.
- [46] S. L. Klein, I. Marriott, and E. N. Fish, "Sex-based differences in immune function and responses to vaccination," *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 109, no. 1, pp. 9–15, 2014, doi: 10.1093/trstmh/tru167.
- [47] M. Soto, H. Hernández, and G. Cáceres, "Sex differences in the incidence, mortality, and fatality of COVID-19 in Peru," *PLoS One*, vol. 16, no. 6, pp. 10–19, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0253193.
- [48] R. Ejaz *et al.*, "Gender-based incidence, recovery period, and mortality rate of COVID-19 among the population of district Attock, Pakistan," *Brazilian J. Biol.*, vol. 83, pp. 1–7, 2021.
- [49] F. Zeng *et al.*, "A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 10, pp. 2050–2054, 2020, doi: 10.1002/jmv.25989.
- [50] T. Takahashi *et al.*, *Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes*, vol. 588, no. 7837. 2020.
- [51] A. Alshukry *et al.*, "Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with diabetes mellitus in Kuwait," *Heliyon*, vol. 7, no. 4, pp. 1–6, 2021, doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06706.
- [52] Y. Yan *et al.*, "Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes," *BMJ Open Diabetes Res. Care*, vol. 8, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
- [53] F. Turker, S. Ahabab, B. Turker, H. Ataoglu, and S. Ozturk, "Clinical characteristics and outcomes of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A multi-center, retrospective study in Turkey," *Cumhur. Med. J.*, vol. 43, no. 4, pp. 384–395, 2021, doi: 10.7197/cmj.1017675.
- [54] R. Leong, T. S. J. Lee, Z. Chen, C. Zhang, and J. Xu, "global temporal patterns of age group and sex distributions of COVID-19," *Infect. Dis. Rep.*, vol. 13, no. 2, pp. 582–596, 2021, doi: 10.3390/IDR13020054.
- [55] P. D. M. Kurnianta, G. I. B. Soares, A. A. N. P. R. Prasetya, and A. N. Yuliawati, "Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Antidiabetes Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap di Rumah Sakit Nasional di Dili," *J. Farm. Indones.*, vol. 19, no. 1, pp. 148–160, 2022, doi: 10.31001/jfi.v19i1.1338.
- [56] T. Sheleme, F. Bekele, and T. Ayela, "Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review," *Infect. Dis. Res. Treat.*, vol. 13, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1177/1178633720952076.
- [57] L. Belon, P. Skidmore, R. Mehra, and E. Walter, "Effect of a fever in viral infections ⇔ the 'Goldilocks' phenomenon?," *World J. Clin. Cases*, vol. 9, no. 2, pp. 296–307, 2021, doi: 10.12998/wjcc.v9.i2.296.
- [58] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [59] K. Hafidh, S. Abbas, A. Khan, T. Kazmi, Z. Nazir, and T. Aldaham, "The Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Infections in Patients with Diabetes at a Tertiary Care Center in the UAE," *Dubai Diabetes Endocrinol. J.*, vol. 26, no. 4, pp. 158–163, 2020, doi: 10.1159/000512232.



- [60] L. Roncon, M. Zuin, G. Rigatelli, and G. Zuliani, "Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome," *J. Clin. Virol.*, pp. 1–6, 2020.
- [61] C. Sardu *et al.*, "Outcomes in Patients with Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control?," *Diabetes Care*, vol. 43, no. 7, pp. 1408–1415, 2020, doi: 10.2337/dc20-0723.
- [62] A. Coppelli *et al.*, "Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: The pisa COVID-19 study," *Diabetes Care*, vol. 43, no. 10, pp. 2345–2348, 2020, doi: 10.2337/dc20-1380.
- [63] A. Elktuni, H. Elshwekh, A. Lita, A. Mustafa, and O. Edaali, "Clinical Characteristics and Outcomes in Diabetic Patients with COVID-19 in Tripoli 2021," *AlQalam J. Med. Appl. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 150–158, 2022, [Online]. Available: <https://journal.utripoli.edu.ly/index.php/Alqalam/article/view/73>.
- [64] C. R. Renones *et al.*, "Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review," *Biomedicines*, vol. 10, no. 9, pp. 1–12, 2022, doi: 10.3390/biomedicines10092089.
- [65] Kemenkes RI, *Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Covid-19 versi 3 Maret 2020*. Jakarta, Indonesia: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020.
- [66] I. K. Murni, E. P. Prawirohartono, and R. Triasih, "Potential Role of Vitamins and Zinc on Acute Respiratory Infections Including Covid-19," *Glob. Pediatr. Heal.*, vol. 8, no. 1, 2021, doi: 10.1177/2333794X211021739.
- [67] M. Bickova, L. Macova, and M. Hill, "Vitamin D as a Possible COVID-19 Prevention Strategy," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 18, pp. 1–8, 2022, doi: 10.3390/ijms231810532.
- [68] G. D. Tanaya and A. H. Syarif, "Vitamin D Supplementation and COVID-19," *J. Respirasi*, vol. 8, no. 1, p. 60, 2022, doi: 10.20473/jr.v8-i.1.2022.60-68.
- [69] J. P. Bilezikian, D. Bikle, M. Hewison, M. Lazaretti-castro, and A. M. Formenti, "Vitamin D and COVID-19," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 183, pp. 133–147, 2020.
- [70] N. A. S. Saraswati, D. A. Amanda, and H. Wijaya, "Vitamin D dan COVID-19: Tinjauan Literatur," *Cermin Dunia Kedokt.*, vol. 49, no. 2, p. 98, 2022, doi: 10.55175/cdk.v49i2.1731.
- [71] H. Alsafar *et al.*, "COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin D status among SARS-CoV-2-positive UAE residents," *Nutrients*, vol. 13, no. 5, pp. 1–14, 2021, doi: 10.3390/nu13051714.
- [72] A. Sulli *et al.*, "Vitamin d and lung outcomes in elderly covid-19 patients," *Nutrients*, vol. 13, no. 3, pp. 1–13, 2021, doi: 10.3390/nu13030717.
- [73] S. F. Ling *et al.*, "High-dose cholecalciferol booster therapy is associated with a reduced risk of mortality in patients with covid-19: A cross-sectional multi-centre observational study," *Nutrients*, vol. 12, no. 12, pp. 1–16, 2020, doi: 10.3390/nu12123799.
- [74] F. Cheng *et al.*, "Analysis of influencing factors and pharmaceutical care of patients with COVID-19 in Fangcang Shelter Hospital," *Infect. Drug Resist.*, vol. 13, pp. 3443–3450, 2020, doi: 10.2147/IDR.S263961.
- [75] Z. Imam *et al.*, "Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States," *J. Intern. Med.*, vol. 288, no. 4, pp. 469–476, 2020, doi: 10.1111/joim.13119.
- [76] M. Singh and E. de Wit, "Antiviral agents for the treatment of COVID-19: Progress and challenges," *Cell Reports Med.*, vol. 3, no. 3, p. 100549, 2022, doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100549.
- [77] C. Sirois, V. Boiteau, Y. Chiu, R. Gilca, and M. Simard, "Exploring the associations



- between polypharmacy and COVID-19-related hospitalisations and deaths: A population-based cohort study among older adults in Quebec, Canada," *BMJ Open*, vol. 12, no. 3, pp. 1–7, 2022, doi: 10.1136/bmjopen-2021-060295.
- [78] P. M. McKeigue *et al.*, "Relation of severe COVID-19 to polypharmacy and prescribing of psychotropic drugs: the REACT-SCOT case-control study," *Med. BMC*, vol. 19, no. 1, pp. 1–11, 2021, [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33612113/>.
- [79] J. Ramadhani, K. Erlianti, M. Fauzi, and F. Rahman, "Drug Interaction of Covid-19 In Intensive Care Unit Patients In South Kalimantan , Indonesia," *IOSRJ. Pharm.*, vol. 11, no. 11, pp. 26–28, 2021.
- [80] S. Iloanusi, O. Mgbere, and E. J. Essien, "Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review," *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 61, no. 5, pp. 14–25, 2021, doi: 10.1016/j.japh.2021.05.006.
- [81] A. Majda, P. Rostoff, J. Nessler, and G. Gajos, "Levofloxacin-induced life-threatening hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with ST-segment elevation myocardial infarction and community-acquired pneumonia," *Clin. Diabetol.*, vol. 9, no. 2, pp. 141–143, 2020, doi: 10.5603/DK.2020.0011.
- [82] S. H. Liao *et al.*, "Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study," *PLoS One*, vol. 17, no. 4 April, pp. 1–13, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0266471.
- [83] P. Shah *et al.*, "Management of Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia," *Dovepress*, vol. 15, pp. 1577–1588, 2022.
- [84] WHO, *Living Guidance for clinical management of COVID-19*, no. November. 2021.
- [85] K. Corrie and J. G. Hardman, "Mechanisms of drug interactions: Pharmacodynamics and pharmacokinetics," *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 12, no. 4, pp. 156–159, 2011, doi: 10.1016/j.mpaic.2010.12.008.
- [86] D. . Tatro, *Drug Interaction Facts 2013: The Authority on Drug Interactions*. Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons, 2013.
- [87] BPOM, "Penetapan Pedoman Obat Dalam Penanganan Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)." pp. 1–236, 2020.
- [88] M. A. B. Lucien *et al.*, "Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 104, no. 52, pp. 250–254, 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
- [89] H. J. Al Sulayyim, R. Ismail, A. Al Hamid, and N. A. Ghafar, "Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 19, pp. 1–16, 2022, doi: 10.3390/ijerph191911931.
- [90] A. P. Setiadi, Y. I. Wibowo, S. V. Halim, C. Brata, B. Presley, and E. Setiawan, "Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif," *Indones. J. Clin. Pharm.*, vol. 9, no. 1, p. 70, 2020, doi: 10.15416/ijcp.2020.9.1.70.
- [91] R. Lu *et al.*, "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding," *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [92] M. A. Munir, H. Kuganda, and A. Basry, "The efficacy and safety of antiviral drugs for COVID-19: A systematic review," *Syst. Rev. Pharm.*, vol. 11, no. 7, pp. 162–166, 2020, doi: 10.31838/srp.2020.7.26.
- [93] C. T. R. Vegivinti *et al.*, *Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials*, vol. 22, no. 1. BioMed Central, 2022.
- [94] EMA, "EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or



- mechanical ventilation," *Eur. Med. Agency*, vol. 31, pp. 1–2, 2020, [Online]. Available: www.ema.europa.eu/contact%0Awww.ema.europa.eu/contact%0Ahttps://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation.
- [95] P. Horby *et al.*, "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 : Preliminary Report," *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no. 8, pp. 693–704, 2021, doi: 10.1056/nejmoa2021436.
- [96] J. V Paassen, J. S. Vos, E. M. Hoekstra, K. M. I. Neumann, P. C. Boot, and S. M. Arbous, "Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes," *Crit. Care*, vol. 24, no. 1, pp. 1–22, 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03400-9.
- [97] Y. S. Pulakurthi *et al.*, "Corticosteroid therapy for COVID-19," *Medicine (Baltimore)*, vol. 100, no. 20, pp. 1–7, 2021, doi: 10.1097/md.00000000000025719.
- [98] M. Johns, S. George, M. Taburyanskaya, and Y. K. Poon, "A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19," *J. Pharm. Pract.*, vol. 35, no. 4, pp. 626–637, 2022, doi: 10.1177/0897190021998502.
- [99] World Health Organization, "Therapeutics and COVID-19," *World Heal. Organ.*, pp. 11–60, 2021.
- [100] Kemenkes RI, "Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan," Jakarta, Indonesia, 2021.

