

# STUDI EFEK DISGLIKEMIA PADA PENGGUNAAN INJEKSI CIPROFLOXACIN DAN LEVOFLOXACIN DENGAN KOMBINASI ANTIDIABETIK ORAL DAN INSULIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS DI INSTALASI RAWAT INAP RSUD LASINRANG, PINRANG, SULAWESI SELATAN

Ririn Sutanti, Marianti A. Manggau, Agus Alim Abdullah

Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

## Kata Kunci :

disglukemia, diabetes mellitus, antidiabetik, ciprofloxacin, levofloxacin

## ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek disglukemia penggunaan antibiotika golongan fluorokuinolon yaitu injeksi ciprofloxacin dan levofloxacin dengan kombinasi antidiabetik oral dan insulin di RSUD Lasinrang Pinrang dengan membandingkan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah terapi. Penelitian ini bersifat observasional analitik. Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif dan diperoleh 49 subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan tidak terjadi efek hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus yang menggunakan ciprofloxacin atau levofloxacin dengan kombinasi antidiabetik oral dan insulin. Persentase efek hiperglikemia yang terjadi pada penggunaan ciprofloxacin lebih tinggi (34,78 %) dibandingkan pada penggunaan levofloxacin (34,61%). Berdasarkan uji statistik menggunakan metode Wilcoxon kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan injeksi ciprofloxacin ( $p=0,003$ ) atau levofloxacin ( $p = 0,011$ ) pada pasien diabetes mellitus rawat inap menunjukkan perbedaan yang signifikan.

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya. Diabetes mellitus merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting, dan menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. [1]

Salah satu masalah khusus pada pasien diabetes adalah infeksi. Kejadian infeksi lebih sering terjadi pada pasien dengan diabetes disebabkan adanya lingkungan hiperglikemik yang meningkatkan virulensi patogen, menurunkan produksi interleukin, disfungsi kemotaksis, aktifitas fagositik, kerusakan fungsi neutrofil, glikosuria, dismotilitas gastrointestinal. [2] Infeksi yang sering terjadi pada pasien dengan diabetes mellitus meliputi tuberkulosis, infeksi saluran kemih (ISK), infeksi saluran nafas, infeksi saluran cerna, infeksi jaringan lunak dan kulit, infeksi rongga mulut, infeksi telinga, infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV). [3] Oleh karena itu, terapi antimikroba pada pasien diabetes banyak digunakan sebagai bagian dari pengobatan pasien dengan penyakit infeksi baik rawat jalan atau rawat inap. [4]

Fluorokuinolon merupakan suatu antibiotik berspektrum luas yang sering diresepkan untuk terapi infeksi saluran pernafasan, saluran kemih, infeksi intra abdominal, infeksi tulang dan sendi, kulit dan jaringan lunak, serta beberapa infeksi lainnya. Salah satu efek samping dari antibiotik fluorokuinolon adalah gangguan homeostasis

glukosa. Hipoglikemik maupun hiperglikemik dapat terjadi selama terapi menggunakan antibiotik fluorokuinolon. [5]

Penelitian retrospektif sebelumnya menyebutkan resiko disglukemia lebih besar pada pasien yang menerima obat levofloxacin dan gatifloxacin dibandingkan dengan ceftriaxone [6]. Penelitian terhadap pasien diabetes mellitus yang menggunakan injeksi ciprofloxacin dan levofloxacin di Indonesia belum pernah dilakukan. Oleh karena itu, dipandang perlu dilakukan penelitian tentang efek disglukemia pada pasien diabetes mellitus rawat inap yang mendapatkan terapi antibiotik golongan fluorokuinolon, dalam hal ini levofloxacin dan ciprofloxacin, dengan melihat pemakaian obat antidiabetik oral dan insulin.

## METODE PENELITIAN

### Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancangan cohort retrospective. Penelitian dilakukan di RSUD Lasinrang Pinrang dengan melihat rekam medik pasien diabetes mellitus rawat inap yang menggunakan terapi injeksi levofloxacin dan ciprofloxacin dengan kombinasi antidiabetik oral dan insulin pada periode Januari 2017 – April 2020.

### Subyek Penelitian

Subyek penelitian sebanyak 49 orang pasien diabetes mellitus, yang terdiri dari 26 orang menggunakan injeksi levofloxacin dan 23 orang menggunakan injeksi ciprofloxacin bersama obat

Masuk 20-08-2020

Revisi 25-11-2020

Diterima 26-11-2020

DOI: 10.20956/mff.v24i3.11109

### Korespondensi

Ririn Sutanti

ri2n.rsul@gmail.com

### Copyright

© 2020 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·

Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Desember 2020

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



antidiabetik selama perawatan. Subyek penelitian merupakan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain, pasien dewasa (berusia  $\geq 18$  tahun) rawat inap dengan diagnosis diabetes melitus, menggunakan terapi injeksi levofloxacin dan ciprofloxacin dengan kombinasi obat antidiabetik oral dan insulin, lama penggunaan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin minimal 3 x 24 jam. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain, pasien dengan data rekam medik yang tidak lengkap, pasien diabetes melitus dengan komplikasi gangguan fungsi ginjal dan hati yang berat.

### Pengumpulan Data

Data yang diambil berupa data karakteristik pasien yaitu jenis kelamin dan usia, kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin dan ciprofloxacin dengan antidiabetik oral dan insulin, dosis, lama penggunaan fluorokuinolon, dan obat lain yang dapat mempengaruhi kadar glukosa.

### Analisis Statistik

Data karakteristik pasien digambarkan secara deskriptif, sedangkan data perubahan kadar glukosa diolah secara statistik menggunakan metode uji Wilcoxon.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh 49 subyek penelitian, 26 subjek menggunakan injeksi levofloxacin (53,06%) dan 23 orang menggunakan injeksi ciprofloxacin (46,94%). Persentase subyek penelitian dengan jenis kelamin perempuan (57,14%) lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (42,86%). Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	42,86%
Perempuan	28	57,14%
Usia		
43 – 60	33	67,34%
60-78	16	32,66%
Fluorokuinolon		
Levofloxacin	26	53,06%
Ciprofloxacin	23	46,94%
Antidiabetik		
Glibenklamid	1	2,04%
Insulin Aspart	5	10,20%
Insulin Aspart + metformin	2	4,08%
Insulin Aspart + Pioglitazon	1	2,04%
Insulin Detemir	1	2,04%
Isulin Detemir + Isulin Aspart	6	12,24%
Isulin Detemir + Isulin Aspart + Gliclazid	2	4,08%
Isulin Detemir + Isulin Aspart + Glimepirid + Metformin	1	2,04%
Insulin Glargin	2	4,08%
Insulin Glargine + Insulin Aspart	18	36,73%
Insulin Glargine + Insulin Aspart + Gliclazid	1	2,04%
Insulin Glargine + Metformin	3	6,12%
Insulin Glargine + Metformin + Metformin	4	8,16%
Metformin + Gliklazid	2	4,08%
Terapi lain		
Simvastatin	5	12,24%
Lama Penggunaan Quinolon		
3 hari	12	24,49%
4 hari	16	32,65%
5 hari	6	12,24%
6 hari	7	14,29%
8 hari	6	12,24%
9 hari	2	4,08%

Data kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin bersama dengan antidiabetik oral atau insulin dapat dilihat pada tabel 2 dan tabel 3. Pada

subyek yang menggunakan levofloxacin dengan obat antidiabetik, 20 orang mengalami penurunan kadar glukosa dengan rata-rata penurunan 13,75% dan 6 orang mengalami kenaikan kadar glukosa dengan rata-rata kenaikan 12,67%. Pada pasien yang menggunakan ciprofloxacin dengan antidiabetik oral atau insulin, 15 orang mengalami penurunan kadar glukosa dengan rata-rata penurunan 13,27% dan 7 orang mengalami kenaikan kadar glukosa dengan rata-rata kenaikan 7,71%. Nilai rata-rata kadar glukosa darah pasien sebelum dan sesudah penggunaan fluoroquinolon bersama antidiabetik dapat dilihat pada tabel 4. Data kadar glukosa diolah menggunakan metode uji wilcoxon. Uji wilcoxon dengan nilai  $p < 0,05$  menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin bersama dengan antidiabetik oral atau insulin.

Tabel 2. Data kadar glukosa sebelum dan sesudah terapi menggunakan levofloxacin

Kode Pasien	Jenis Kelamin	Pemeriksaan Kadar Glukosa (mg / dL)	
		Sebelum	Sesudah
L1	P	194	141
L2	L	238	133
L3	L	621	111
L4	P	127	129
L5	L	336	142
L6	L	250	270
L7	P	33	184
L8	L	299	145
L9	L	167	154
L10	P	222	217
L11	P	146	98
L12	L	152	394
L13	P	218	135
L14	L	246	223
L15	P	290	207
L16	P	369	146
L17	P	124	110
L18	P	464	188
L19	P	180	170
L20	L	159	197
L21	P	167	119
L22	P	361	231
L23	P	115	244
L24	P	557	250
L25	P	233	216
L26	P	197	141

Tabel 3. Data kadar glukosa sebelum dan sesudah terapi menggunakan ciprofloxacin

Kode Pasien	Jenis Kelamin	Pemeriksaan Kadar Glukosa (mg / dL)	
		Sebelum	Sesudah
C1	P	126	171
C2	L	487	141
C3	L	470	227
C4	P	274	226
C5	P	200	157
C6	L	377	250
C7	P	378	96
C8	L	72	72
C9	L	116	148
C10	P	278	114
C11	P	278	123
C12	P	362	145
C13	P	450	152
C14	L	252	252
C15	P	132	265
C16	P	431	309
C17	P	240	314
C18	L	242	87
C19	L	156	232
C20	P	276	157
C21	P	111	327
C22	P	158	91
C23	P	314	160

Berdasarkan hasil penelitian tidak ada pasien yang mengalami hipoglikemia meskipun persentase penurunan kadar glukosa lebih tinggi setelah pemakaian injeksi

levofloxacin atau ciprofloxacin bersama antidiabetik oral atau insulin. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan sebagian besar kasus hipoglikemia terkait levofloxacin yang dilaporkan terjadi pada pasien diabetes lanjut usia yang menderita insufisiensi ginjal yang menerima antidiabetik sulfonilurea. Meskipun begitu, pasien diabetes yang tidak menerima antidiabetik oral dan bahkan pasien nondiabetes juga berisiko [7]. Pada penggunaan ciprofloxacin, penelitian sebelumnya menyebutkan tidak ada kasus hipoglikemia dilaporkan dengan penggunaan ciprofloksasin, meskipun ditemukan beberapa kasus hiperglikemia. Resiko hipoglikemia yang lebih tinggi terjadi pada penggunaan gatifloxacin tetapi tidak dengan ciprofloxacin.[8] Pada penelitian ini tidak ada pasien yang mengalami insufisiensi ginjal, yang mungkin menjadi faktor penyebab tidak adanya kasus hipoglikemia setelah penggunaan levofloxacin. Pada penelitian ini ditemukan 17 pasien yang mengalami hiperglikemia setelah penggunaan fluorokuinolon, masing-masing 9 pasien pada kelompok levofloxacin dan 8 pasien pada kelompok ciprofloxacin. Karakteristik pasien yang mengalami hiperglikemia setelah Penggunaan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral atau insulin dapat dilihat pada tabel 5. Etiologi dari hiperglikemia yang diinduksi oleh fluoroquinolone tidak jelas tetapi diduga berhubungan dengan faktor riwayat diabetes, tidak adanya penyesuaian dosis pada insufisiensi ginjal, penyakit akut, dan usia. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa hiperglikemia disebabkan oleh peningkatan akumulasi obat di pankreas pada individu dengan diabetes, peningkatan sekresi epinefrin, dan sekresi GLP-1 (glucagon like peptide 1) yang berkepanjangan yang menghambat sekresi dan produksi insulin.[3]

**Tabel 4.** Nilai rata-rata kadar glukosa darah sebelum dan sesudah penggunaan fluorokuinolon dengan antidiabetik

Fluoroquinolon	Rata-rata kadar glukosa darah (mg / dL)		Standar deviasi		P value
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah	
Levofloxacin	248,65	180,58	136,74	65,02	0,011
Ciprofloxacin	268,70	186,35	124,22	73,36	0,003

**Tabel 5.** Karakteristik pasien yang mengalami hiperglikemia setelah pemberian Fluoroquinolon

Quinolon	Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)		Dosis harian (mg)	Usia (th)	jenis kelamin	Antidiabetik	Statin
	Sebelum	Sesudah					
Levofloxacin	250	270	750	64	L	Insulin glargine + metformin	Ya
Levofloxacin	222	217	500	53	P	Insulin glargine + insulin aspart	Tidak
Levofloxacin	152	394	500	78	L	Insulin glargine + insulin aspart	Tidak
Levofloxacin	246	223	500	69	L	Metformin	Tidak
Levofloxacin	290	207	500	68	P	Metformin	Tidak
Levofloxacin	361	231	500	56	P	Insulin aspart + metformin	Tidak
Levofloxacin	115	244	500	46	P	Insulin detemir + insulin aspart	Tidak
Levofloxacin	557	250	750	52	P	Insulin glargine + insulin aspart	Tidak
Levofloxacin	233	216	750	70	P	Insulin glargine + insulin aspart	Tidak
Ciprofloxacin	470	227	400	44	L	Insulin detemir + insulin aspart	Tidak
Ciprofloxacin	274	226	400	60	P	Insulin detemir + insulin aspart	Tidak
Ciprofloxacin	377	250	400	43	L	Insulin detemir + insulin aspart + gliklazid	Ya
Ciprofloxacin	132	265	400	56	P	Insulin detemir + insulin aspart	Tidak
Ciprofloxacin	431	309	800	67	P	Insulin detemir + insulin aspart	Ya
Ciprofloxacin	240	314	400	43	P	Insulin glargin + insulin aspart	Tidak
Ciprofloxacin	156	232	400	53	L	Insulin glargine	Tidak
Ciprofloxacin	111	327	400	52	P	Metformin + gliklazid	Tidak

Pada tabel 5 dapat dilihat adanya penggunaan simvastatin pada pasien yang mengalami hiperglikemia setelah penggunaan injeksi levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral atau insulin. Simvastatin merupakan salah satu obat yang dapat menginduksi terjadinya hiperglikemia. Obat-obat yang dapat menyebabkan hiperglikemia antara lain: antipsikotik, niasin, beta bloker, pentamidin, epinefrin, ocreotid, tiazid, statin dan glukokortikoid. Obat-obat yang dapat menyebabkan hipoglikemia antara lain pentamidin

dan quinin.[9] Mekanisme statin dalam mempengaruhi homeostasis glukosa antara lain : gangguan sekresi insulin sel beta pankreas karena efek langsung dan tidak langsung pada kanal kalsium di sel beta, pengurangan penyerapan glukosa yang dimediasi insulin, khususnya pada otot rangka, karena gangguan ekspresi dan translokasi GLUT-4 (Glucose transporter-4) dari sitosol ke membran plasma, eksaserbasi resistensi insulin pada otot, hati, dan jaringan adiposa.[10]

**Tabel 6.** Analisa pengaruh lama penggunaan fluorokuinolon terhadap perubahan kadar glukosa

Quinolon	Lama penggunaan (hari)	Sebelum		Sesudah		P Value
		Rerata	SD	Rerata	SD	
Levofloxacin	3 – 5	238.294	129.132	184.823	68.274	0.044
	6 – 9	268.222	156.262	172.555	61.453	0.152
Ciprofloxacin	3 – 5	286.235	111.525	189.882	78.405	0.008
	6 – 9	219.000	155.201	176.333	61.989	0.917

Pada penelitian ini juga dilakukan uji wilcoxon untuk menentukan pengaruh dosis dan lama penggunaan levofloxacin atau ciprofloxacin terhadap perubahan kadar glukosa darah pasien. Pada tabel 6 dapat dilihat nilai signifikan ( $p < 0,05$ ) pada perubahan kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik levofloxacin atau ciprofloxacin selama 3-5 hari. Sedangkan untuk lama penggunaan 6-9 hari tidak terdapat perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ) pada perubahan kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan levofloxacin atau ciprofloxacin. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya [8] yang menyebutkan pasien yang menerima levofloxacin, gatifloxacin dan ceftriaxon menunjukkan kadar glukosa yang abnormal setelah 72 jam pemberian antibiotik. Menurut literatur lama penggunaan levofloxacin adalah selama 7 hingga 14 hari tergantung pada tingkat keparahan dan sifat infeksi [11]. Uji wilcoxon untuk menentukan pengaruh dosis levofloxacin atau ciprofloxacin terhadap perubahan kadar glukosa sebelum dan sesudah penggunaan antibiotik bersama antidiabetik oral atau insulin. Pada tabel 7 dapat dilihat penggunaan levofloxacin pada dosis 500 mg/24 jam menunjukkan nilai signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap perubahan kadar glukosa. Sedangkan pada penggunaan ciprofloxacin pada tabel 8, nilai signifikan ( $p < 0,05$ ) perubahan kadar glukosa terlihat pada penggunaan dosis 200 mg/12 jam dan 400 mg/ 12jam. Levofloxacin dapat diberikan secara oral maupun intravena dengan dosis 250 hingga 500 mg sekali atau dua kali sehari selama 7 hingga 14 hari tergantung pada tingkat keparahan dan sifat infeksi. Dosis ciprofloxacin intravena pada pasien dewasa adalah 200 hingga 400 mg dua kali sehari, diberikan tidak lebih dari 30 hingga 60 menit sebagai larutan yang mengandung setara dengan 1 hingga 2 mg / mL [11].

**Tabel 6.** Analisa pengaruh lama penggunaan fluorokuinolon terhadap perubahan kadar glukosa

Quinolon	Dosis mg / 24 jam	Sebelum		Sesudah		P Value
		Rerata	SD	Rerata	SD	
Levofloxacin	500	251.333	132.001	178.722	70.468	0.022
	750	242.625	156.182	184.750	54.852	0.285
Ciprofloxacin	200	260.619	124.845	181.904	71.437	0.04
	400	353.500	109.601	233.000	107.480	0.008

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa tidak ada efek hipoglikemia pada pasien diabetes melitus rawat

inap yang menggunakan levofloxacin atau ciprofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin. Persentase hiperglikemia pada pasien yang menggunakan ciprofloxacin lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang menggunakan levofloxacin dengan antidiabetik oral, insulin atau kombinasi oral dan insulin. Analisa statistik menggunakan metode uji wilcoxon menunjukkan adanya perbedaan kadar glukosa yang signifikan sebelum dan sesudah penggunaan injeksi ciprofloxacin ( $p = 0,03$ ) atau levofloxacin ( $p = 0,011$ ) dengan kombinasi antidiabetik oral dan insulin.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu proses penelitian dan publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global report on diabetes [internet]. WHO ; 2016. Available from : [http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/08/Relatorio\\_Global\\_da\\_Diabetes.pdf](http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/08/Relatorio_Global_da_Diabetes.pdf)
2. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, Sanusi H. Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes melitus tipe 2 Di Indonesia. PB. PERKENI. 2015: 76
3. Ponte CD, Dang DK. Drug-Induced Diabetes. Text Book of Diabetes. Fifth Edition. 2017. John Wiley & Sons, Ltd
4. Ghandour SE, Azar ST. Dysglycemia associated with quinolones. Journal of Primary Care Diabetes 9. 2105 :168–171
5. Ghaly H, Kriete C, Sahin S, Pfloger A, Holzgrabe U, Zunkler BJ, Rustenbeck I. The insulinotropic effect of fluoroquinolones. Biochemical Pharmacology. 2009. 77, 1040–1052
6. Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, Kenton I. A Retrospective, Comparative Evaluation of Dysglycemias in Hospitalized Patients Receiving Gatifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Ceftriaxone. Pharmacotherapy. 2005: 1303-1309
7. Lertxundi U, Cibrian F, Hernandez RS, Echaburu SD, Garcia M, Aguirre C. Severe hypoglycemia associated with levofloxacin in an elderly diabetic inpatient. European Geriatric Medicine 3. 2012 : 181-183
8. Berhe A, Russom M, Bahran F, Hagos G. Ciprofloxacin and risk of hypoglycemia in non-diabetic patients. Journal of Medical Case Reports. 2019: 13:142
9. Korayem GB. Medications affecting glycemic control. Review Article. Journal of Integrative Clinical Medicine. 2017. ISSN: 2515-0219
10. Anyawangu U, Idris I, Donnelly R. Drug-Induced Diabetes Mellitus: Evidence for Statins and Other Drugs Affecting Glucose Metabolism. Clinical Pharmacology & Therapeutics Volume 99 Number 4. 2016.
11. Sweetman SC. Martindale The Complete Drug Reference, Thirty Sixth Edition, Pharmaceutical Press, New York. 2009.

**Sitasi artikel ini:** Sutanti R, Manggau MA, Abdullah AA. Studi Efek Disglikemia Pada Penggunaan Injeksi Ciprofloxacin Dan Levofloxacin Dengan Kombinasi Antidiabetik Oral Dan Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus Di Instalasi Rawat Inap Rsud Lasinrang, Pinrang, Sulawesi Selatan *MFF* 2020;24(3):83-86