

## POTENSI INTERAKSI OBAT PASIEN HIPERTENSI DAN DIABETESMELITUS TIPE2 DI INSTALASI RAWAT JALAN RSUD TOTO KABILA

**Madania<sup>\*</sup>, Nur Rasdianah, Meli Cahayani Dalu, Meilan Pakaya**

Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo

Jln. Jend Sudirman No. 6, Kota Gorontalo

\*Email: Madania.tulsyahra@ung.ac.id

Received: 03/09/2021 , Revised: 10/01/2022 , Accepted: 04/02/2022, Published: 28/02/2022

### ABSTRAK

Hipertensi dan diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif yang jika tidak ditangani dengan baik akan menimbulkan komplikasi penyakit lainnya. Kondisi tersebut dapat menyebabkan polifarmasi yang berpotensi menimbulkan interaksi obat. Tujuan dari penelitian ini yaitu menilai potensi interaksi obat yang diberikan pada pasien rawat jalan dengan diagnosa hipertensi dan diabetes melitus tipe 2 di RSUD Toto Kabila, Gorontalo. Penelitian dilakukan secara deskriptif dengan menggunakan rancangan *cross sectional study* dengan pengumpulan data secara retrospektif. Sumber data penelitian berupa data sekunder yang diperoleh dari lembar resep pasien hipertensi dan DM tipe 2 di RSUD Toto Kabila periode Januari-Desember 2020. Sampel diambil dengan teknik *purposive sampling* diuji dengan *chi square test*, dievaluasi menggunakan Medscape.com dan jurnal terkait. Hasil penelitian menunjukkan interaksi paling banyak terjadi yaitu farmakodinamik 43%, interaksi yang tidak diketahui (*unknown*) 42%, dan interaksi farmakokinetik 16%. Penggunaan obat untuk pasien hipertensi dan DM tipe 2 memiliki potensi yang signifikan terjadinya interaksi obat *P value* 0,001 dan 0,042.

**Kata kunci** : Interaksi, Obat, Hipertensi, Diabetes Melitus

### ABSTRACT

*Hypertension and diabetes mellitus are degenerative diseases which if not handled properly will cause complications of other diseases. These conditions can lead to polypharmacy which has the potential to cause drug interactions. The purpose of this study was to assess the potential for drug interactions given to outpatients with a diagnosis of hypertension and type 2 diabetes mellitus at Toto Kabila Hospital, Gorontalo. The research was conducted descriptively using a cross sectional study design with retrospective data collection. The source of the research data was secondary data obtained from prescription sheets for patients with hypertension and type 2 DM at the Toto Kabila Hospital for the January-December 2020 period. Samples were taken using purposive sampling technique tested by chi square test, evaluated using Medscape.com and related journals. The results showed that the most frequent interactions were pharmacodynamics 43%, unknown interactions 42%, and pharmacokinetic interactions 16%. The use of drugs for patients with hypertension and type 2 DM has a significant potential for drug interactions, P value 0.001 dan 0,042.*

**Keywords:** Drug InteRaction, Hypertension, Diabetes Mellitus.



## **PENDAHULUAN**

Penyakit diabetes mellitus dan hipertensi merupakan penyakit degeneratif karena penurunan fungsi anatomi fisiologis tubuh yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya usia, stress oksidatif dan pola hidup.

Menurut *American diabetes association* (2017), penyakit hipertensi dan diabetes melitus merupakan penyakit menahun yang dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi akut hingga kronis. Penyakit ini dapat menyebabkan munculnya keluhan-keluhan lain atau bahkan penyakit baru yang dikenal dengan penyakit penyerta. Pengobatan suatu penyakit biasanya berorientasi pada gejala-gejala penyakit yang dirasakan. Oleh sebab itu sering terjadi berbagai pengobatan terhadap gejala yang muncul sehingga menyebabkan pemberian obat-obatan yang bermacam-macam. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Susilo dkk (2018), di RSUD Gunung Jati Kota Cirebon yang mendapatkan ada 47 lembar resep yang mengandung < 7 obat dan 57 lembar resep yang mengandung  $\geq 7$  obat.

Komplikasi penyakit hipertensi dan diabetes melitus biasanya yang memicu penggunaan obat bermacam-macam (polifarmasi) yang cenderung mendorong

terjadinya pola pengobatan yang tidak rasional termasuk kejadian interaksi obat (Syarif dan Estuningtyas, 2007).

Penggunaan berbagai macam obat ini tentunya memiliki kecenderungan untuk meningkatkan risiko gangguan kesehatan dan juga dapat meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat atau *drugs-drugs interactions* (DDI's). Kemungkinan kejadian interaksi obat lebih besar pada pasien dengan penggunaan obat dalam jumlah yang banyak. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Salwe dkk (2016), yang menyatakan bahwa angka prevalensi interaksi obat sekitar 6% pada pasien yang mengonsumsi dua sampai empat obat, 50% pada pasien yang mengonsumsi lima obat dan hampir 100% pada pasien yang mengonsumsi 10 obat. Hasil penelitian kolaboratif Madania dkk. (2019), bahwa obat yang paling banyak berinteraksi adalah obat hipertensi dan penyakit diabetes melitus.

Mempertimbangkan hal diatas, peneliti bermaksud melakukan evaluasi penggunaan obat pada pasien hipertensi dan diabetes melitus dengan tujuan untuk melakukan kajian terkait obat yang memiliki efek terapi yang baik sesuai dengan pedoman pengobatan pada pasien dan melihat potensi interaksi antara obat

diresepkan. Mengingat pentingnya tinjauan tentang pengobatan pasien hipertensi dan diabetes melitus ini sehingga dapat membantu dokter dan apoteker dalam hal penetapan obat hipertensi dan DM.

## METODE PENELITIAN

### Jalannya Penelitian

Penelitian merupakan penelitian *non-eksperimental* dengan rancangan analisis deskriptif, pengambilan data bersifat retrospektif dengan melakukan penelusuran dokumen terdahulu yaitu dari lembar resep pasien hipertensi dan DM tipe 2 dengan penyakit penyerta di Instalasi Rawat Jalan RSUD Toto Kabila

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien hipertensi dan DM tipe 2 rawat jalan di RSUD Toto Kabila selama periode Januari - Desember 2019 yaitu lembar resep pasien hipertensi sebanyak 107 pasien dan pasien DM sebanyak 129 pasien.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Hipertensi		DM	
	F	%	F	%
Laki-laki	29	35	30	31
Perempuan	55	65	67	69
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

Hasil penelitian berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah pasien

Pengambilan sampel penelitian secara *purposive sampling* dengan kriteria inklusi yaitu resep yang mengandung dua macam obat atau lebih dan resep yang memuat data lengkap (nomor resep, nama pasien, tanggal lahir, jenis kelamin, diagnosis, daftar nama obat dan aturan pakai. Kriteria eksklusi adalah resep untuk wanita hamil dan lembar resep yang tidak dapat dibaca, sehingga sampel yang memenuhi kriteria tersebut yaitu sampel lembar resep pasien hipertensi sebanyak : 84 dan sampel lembar resep pasien DM tipe 2 sebanyak : 97.

### Analisis Data

Data dianalisis secara univariat untuk menilai distribusi frekuensi lembar resep hipertensi dan DM dan analisis data untuk melihat adanya potensi antara jumlah obat dalam satu resep dengan kejadian interaksi obat, menggunakan uji *chi square test* (Kai Kuadrat).

perempuan lebih banyak dari pasien laki-laki. Hal ini sesuai dengan Penelitian

terdahulu yang dilakukan oleh Noviana (2016) juga menunjukkan hasil bahwa jumlah pasien perempuan lebih banyak dibandingkan dengan pasien laki-laki. Hal itu bisa jadi disebabkan karena faktor hormonal, penggunaan obat kontrasepsi, dan pre-eklampsia. Hasil ini juga sesuai dengan Survei Indikator Kesehatan Nasional tahun 2016, dimana dilaporkan bahwa prevalensi hipertensi pada pasien perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien laki-laki (Kementrian Kesehatan RI, 2017).

Perempuan yang belum mengalami menopause akan lebih terlindung dari penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan perempuan yang telah mengalami menopause, karena memiliki hormon esterogen yang berperan dalam peningkatan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Perempuan yang mengalami menopause akan mengalami penurunan hormon estrogen yang menyebabkan terjadinya penurunan kadar HDL. Penurunan HDL merupakan salah satu faktor risiko hipertensi. Penurunan HDL dapat menyebabkan bertambahnya risiko pembentukan *aterosklerosis* yang dapat merusak *endothelial* sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Penurunan jumlah estrogen

berjalan seiring dengan meningkatnya usia. Sehingga, jumlah estrogen yang semakin berkurang menyebabkan peningkatan terjadinya hipertensi pada perempuan (Dipiro dkk, 2008).

Tabel tersebut diatas untuk pasien DM jumlah pasien perempuan lebih banyak dengan presentase 69% dibandingkan dengan pasien laki-laki dengan presentase 31%. Hasil penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Poluan dkk (2020) menunjukkan hasil yang sama yaitu penderita DM tipe 2 lebih banyak berjenis kelamin perempuan dengan presentase 58,70% dibandingkan pasien berjenis kelamin laki-laki dengan presentase 41,30%. Perempuan memiliki risiko mengidap diabetes lebih besar karena secara fisik perempuan memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar dibanding laki-laki. Proses perubahan hormonal oleh sindroma siklus bulanan membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi pada perempuan (Cheekurthy dkk, 2016).

Menurut hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) oleh Kemnekes RI (2013), diabetes melitus terjadi pada wanita dengan seiring meningkatnya angka obesitas atau kegemukan. Terjadi peningkatan angka obesitas pada perempuan dari 14,8% tahun

2007 menjadi 32,9% tahun 2013, sedangkan peningkatan angka obesitas pada laki-laki hanya 13,9% menjadi 19,7%. Peningkatan kadar lemak darah pada perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki sehingga faktor risiko terjadinya diabetes melitus pada perempuan 3-7 kali lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki yaitu 2-3 kali (Ratih, 2016).

**Tabel 2.** Distribusi Frekuensi Subyek Penelitian Berdasarkan Umur

Umur	DM			
	Hipertensi			
	F	%	F	%
> 40 tahun	2	2,38	14	14,29
< 40 tahun	82	97,62	83	85,71
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

Tabel 2 tersebut menunjukkan bahwa umur lebih dari 40 tahun lebih banyak yang mengidap penyakit hipertensi dan DM. Usia merupakan salah satu faktor resiko yang tidak dapat dikontrol. Seiring bertambahnya umur, tekanan darah meningkat dan hipertensi sering terjadi pada usia lanjut (Saseen and Carter, 2005). Rahajeng dan Tuminah (2009) melaporkan bahwa faktor umur mempunyai risiko terhadap hipertensi. Semakin meningkat umur semakin tinggi resiko hipertensi. Tingginya hipertensi sejalan dengan bertambahnya umur, disebabkan oleh

perubahan struktur pada pembuluh darah besar, sehingga lumen menjadi sempit dan dinding pembuluh darah menjadi kaku, sehingga meningkatkan tekanan darah sistolik. Pasien usia lanjut juga rentan terhadap penyakit-penyakit lain yang diakibatkan karena usia dan biasanya dikenal dengan penyakit penyerta. Timbulnya penyakit penyerta selain penyakit utama, menyebabkan sering terjadinya interaksi obat pada pasien dengan usia lanjut dikarenakan terapi obat yang diterima oleh pasien dapat lebih dari satu (polifarmasi). Sejalan dengan penjelasan Silva dkk (2015), secara umum kelompok usia lansia adalah usia terbanyak yang mengalami interaksi obat karena mereka memiliki masalah kesehatan dan polifarmasi yang biasanya muncul dengan meningkatnya durasi dari kondisi penyakit dan perubahan fisiologis tubuh.

Pasien pengidap diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit penyerta pada usia termuda yaitu 19 tahun dan usia tertua yaitu 70 tahun. Dari gambar diatas juga menunjukkan bahwa pasien pada usia 40 hingga 69 tahun memiliki presentase terbanyak. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Safitri (2017), yang menunjukkan kelompok usia >45 tahun merupakan penderita diabetes

melitus tipe 2 paling banyak sebanyak 126 pasien dengan presentase 85,43%. Menurut Perkeni (2011) seseorang yang telah menginjak usia >45 tahun akan mengalami peningkatan risiko penyakit DM disebabkan faktor degeneratif yaitu menurunnya fungsi tubuh. Usia lebih dari 40 tahun merupakan usia yang berisiko terkena DM tipe 2 dikarenakan adanya intoleransi glukosa dan proses penuaan yang menyebabkan kurangnya sel beta pankreas dalam memproduksi insulin (Handayani, 2015). Berdasarkan diagnosis dokter prevalensi diabetes melitus di Indonesia pada umur  $\geq 15$  tahun dan gejala akan meningkat dengan bertambahnya umur, namun mulai umur  $\geq 65$  tahun penderita diabetes akan cenderung menurun (Kemenkes RI, 2013). Dari banyak faktor yang berkontribusi terhadap ketidak sensitifitan insulin salah satunya adalah umur. Peningkatan jumlah pasien pada umur pertengahan dan tinggi sangat berkaitan dengan kejadian obesitas yang disebabkan oleh kurangnya latihan seiring dengan penurunan massa otot dan menginduksi resistensi insulin (Ozougwu dkk, 2013). Orang dengan usia yang lebih tua akan lebih berisiko untuk mengalami kondisi yang lebih kronis karena kelompok usia ini biasanya memiliki beberapa

penyakit dan juga diresepkan dengan beberapa obat (Murtaza dkk, 2016).

**Tabel 3.** Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jumlah Obat

Jumlah Obat	Hipertensi		DM	
	F	%	F	%
2 – 4	46	55	68	70
$\geq 5$	38	45	29	30
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

Hasil penelitian berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa pasien penerima terapi 2-4 obat lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi  $\geq 5$  obat. Jumlah obat yang diterima oleh pasien tergantung penyakit yang diderita, semakin banyak komplikasinya semakin banyak jumlah resep yang diterima. Hal ini sesuai dengan penelitian Rahayu (2018) menunjukkan hasil yang sama yaitu pasien paling banyak menerima 2-4 obat. Penelitian yang dilakukan oleh Asyrorsh (2018) juga menunjukkan hasil yang sama yaitu pasien yang menerima terapi 2-4 obat lebih banyak dibanding menerima terapi 5-7 obat. Pemberian terapi 2-4 obat lebih banyak karena menyesuaikan dengan kebutuhan individu.

Hasil penelitian berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa terapi antihipertensi kombinasi amlodipin dan candesartan paling banyak yaitu 35%. Pada penelitian yang dilakukan Hidayah, dkk (2017),

menunjukkan hasil yang sama pasien yang menerima kombinasi dua obat antihipertensi tertinggi yaitu amlodipin dan candesartan. Kombinasi 2 golongan antihipertensi yang berbeda diharapkan dapat meningkatkan efikasi melalui efek sinergis dan meminimalkan efek samping satu sama lain. Apabila target tekanan darah tidak tercapai dengan 2 jenis obat, maka perlu dilakukan penambahan obat ketiga dari salah satu antihipertensi yang direkomendasikan (ACEi, ARB, CCB, diuretik,  $\beta$ -blockers) atau antihipertensi golongan lain. Kombinasi antara CCB (amlodipine) dan ARB (candesartan)

merupakan kombinasi yang tepat karena keduanya bekerja dengan mekanisme yang berbeda untuk menurunkan tekanan darah. Obat dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat mengendalikan tekanan darah dengan toksisitas minimal (Darnindro dan Muthalib, 2008). Kombinasi antara CCB ARB digunakan untuk mencegah terjadinya diabetes nefropati pada pasien diabetes mellitus dengan hipertensi (Kalra dkk, 2010). Efek samping seperti edema perifer karena pemberian CCB tunggal secara signifikan menurun jika dikombinasi dengan ARB (Mallat dkk, 2013).

**Tabel 4.** Distribusi Frekuensi Terapi yang Diberikan pada Pasien Hipertensi

Jenis Terapi	F	%
<b>Antihipertensi tunggal</b>		
Amlodipin	24	30%
Candesartan	15	19%
Bisoprolol	1	1%
<b>Kombinasi dua obat Hipertensi</b>		
Amlodipin dan candesartan	28	35%
Amlodipin dan captopril	1	1%
Amlodipin dan bisoprolol	1	1%
Candesartan dan bisoprolol	1	1%
Candesartan dan spironolakton	1	1%
Captopril dan candesartan	1	1%
Furosemid dan candesartan	2	2%
<b>Kombinasi tiga obat antihipertensi</b>		
Amlodipin, candesartan dan bisoprolol	1	1%
Amlodipin, candesartan dan spironolakton	1	1%
Candesartan, bisoprolol dan HCT	2	2%
Furosemid, candesartan dan spironolakton	1	1%
<b>Kombinasi empat obat antihipertensi</b>		
Candesartan, amlodipin, spironolakton dan bisoprolol	1	1%
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100%</b>

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

Terapi kombinasi itu dianjurkan karena memiliki banyak manfaat diantaranya: mempunyai efek aditif dan sinergis, sifat saling mengisi pada organ target tertentu, penurunan efek samping masing-masing obat, dan *fixed dose combination* yang akan meningkatkan kepatuhan pada pasien (Kemenkes, RI 2013). *Fixed dose combination* diantaranya adalah ACEi dengan CCB, dan dan ARB dengan CCB (Saseen, 2008).

Terapi antihipertensi tunggal paling banyak yaitu amlodipine sebanyak 30% dan ruutan kedua yaitu candesartan sebanyak 19%. Pada penelitian yang dilakukan Khusna (2018), juga menunjukkan hasil yang sama yaitu terapi tunggal terbanyak yaitu amlodipin dan urutan kedua yaitu candesartan. Hal ini didukung dengan penelitian Tambuwun dkk (2015) bahwa di rumah sakit tingkat III Robert Wolter Mongisidi Manado obat yang paling banyak digunakan oleh pasien hipertensi adalah amlodipin. Selain efektif untuk menurunkan tekanan darah, obat ini juga digunakan cukup sekali sehari sehingga lebih disukai dibandingkan obat hipertensi lain. Menurut Gunawan dan Sulistia (2007), farmakokinetik amlodipin memiliki bioavailabilitas yang tinggi sekitar 64%-90% dibanding golongan CCB lain. Ikatan

proteinnya 93% serta waktu paruh yang panjang 30-50 jam sehingga cukup diberikan 1x/hari. Kadar puncak tercapai dengan cepat. Kadar pada jam ke 24 masih 2/3 kadar puncak, >90 dimetaboliseme dihati menjadi komponen yang tidak aktif, merupakan substrat CYP3A4 serta obat induk dan metabolitnya diekskresi lewat ginjal, 10% diekskresi diurin tanpa diubah. Menurut Rodbard (2007), golongan ARB yaitu candesartan bekerja dengan menghalangi efek angiotensin II, merelaksasi otot polos dan vasodilatasi, menurunkan volume plasma dan mencegah kerusakan lainnya seperti resistensi insulin dan disfungsi endotel, pada golongan ARB tidak ada reaksi signifikan yang merugikan dari segi profil efek samping dan efektivitas biaya dapat ditoleransi dengan baik. Candesartan dibandingkan dengan ARB yang lain, memiliki waktu paruh yang lebih panjang yaitu 9,7 jam. Candesartan juga terbukti efektif dalam pencegahan dan perkembangan penyakit ginjal, retina, dan stroke (Cernes dkk., 2011 ; Tjandrawinata dan Raymond, 2013).

Pada penelitian ini juga didapatkan kombinasi tiga obat antihipertensi yang terbanyak yaitu candesartan, bisoprolol, dan HCT dengan presentase sebanyak 2% sedangkan untuk kombinasi empat obat

antihipertensi yaitu candesartan, amlodipin, spironolakton, dan bisoprolol dengan presentase sebanyak 1%.

Hasil penelitian berdasarkan tabel 5 menunjukkan bahwa pasien penerima terapi glimepiride lebih banyak yaitu sebesar 31%, kemudian penggunaan metformin sebanyak 24%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wijayanti (2018) juga menunjukkan hasil yang sama yaitu pasien penerima glimepirid lebih banyak yakni

sebesar 85,92% kemudian metformin sebesar 11,11%. Menurut Saputri dkk (2016), golongan sulfonilurea paling banyak digunakan karena merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, selain itu bertujuan untuk meningkatkan produksi insulin. Menurut Decroli (2019), golongan sulfonilurea telah digunakan untuk terapi DM tipe 2 sejak tahun 1950-an.

**Tabel 5.** Distribusi Frekuensi Terapi yang Diberikan pada Pasien DM Tipe 2

<b>Jenis Terapi</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Presentase</b>
<b>Antidiabetes Tunggal</b>		
metformin	23	24%
Glimepirid	30	31%
Insulin aspart	13	13,5%
<b>Kombinasi Dua Antidiabetes</b>		
Metformin dan glimepirid	8	8%
Metformin dan gliclazide	1	1%
Metformin dan glibenclamide	1	1%
Kombinasi 2 insulin aspart	1	1%
Insulin dan OHO	5	5%
Insulin aspart+insulin detemir	13	13%
Insulin aspart+insulin glargine	2	2%
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100%</b>

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

Golongan sulfonilurea adalah terapi farmakologis yang digunakan pada awal pengobatan diabetes dimulai terutama saat konsentrasi glukosa darah pasien tinggi. Glimepirid merupakan sulfonilurea generasi ketiga yang paling berpotensi menurunkan kadar glukosa darah karena pada dosis terendah menghasilkan penurunan glukosa darah yang paling besar.

Glimepirid bekerja di kanal kalsium yang tergantung ATPase (kanal  $K_{ATP}$ ) pada sel beta pankreas untuk menstimulasi pelepasan insulin. Aktivitas penurunan glukosa dan kadar insulin maksimal dicapai dalam waktu 2-3 jam setelah asupan glimepirid, dan efek ini dapat bertahan sampai 24 jam. Menurut Saputri dkk. (2016), untuk golongan biguanid

(metformin) memiliki dasar bukti yang sudah bertahan lama untuk efikasi dan keamanannya, harga terjangkau, dan dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskuler dan kematian. Penggunaan metformin sebagai terapi awal DM tipe 2 disesuaikan dengan kondisi pasien terutama pada pasien obesitas dengan berat rata-rata pasien sebesar 70-85 Kg. Menurut rekomendasi dari *American diabetes association (ADA) 2018*, *European association for the study of diabetes (EASD) 2018*, dan konsensus PERKENI 2015 dalam Jonathan dkk (2019), jika tidak ada kontraindikasi dan dapat ditoleransi tubuh, metformin menjadi lini pertama pengobatan DM tipe 2. Metformin mempunyai efek utama mengurangi glukoneogenesis dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer sampai sebesar 10-40%.

Selain obat oral tunggal, pasien juga menerima obat insulin sebagai terapi diabetes melitus tipe 2. Insulin yang paling sering diresepkan yaitu insulin aspart sebesar 14%. Perkeni (2015) menyatakan bahwa walaupun sebagian besar penderita diabetes melitus tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% pasien DM tipe 2 ternyata memerlukan insulin disamping terapi hipoglikemik. Pemakaian terapi insulin dapat dimulai saat kadar

HbA1c pasien mencapai 8-10%. Menurut Fatimah (2015), insulin biasanya dijadikan pilihan sementara misalnya selama masa kehamilan. Namun pada pasien DM tipe 2 yang memburuk penggantian insulin total menjadi kebutuhan. Insulin merupakan hormon yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat maupun metabolisme protein dan lemak. Fungsi insulin antara lain menaikkan pengambilan glukosa ke dalam sel-sel sebagian besar jaringan, menaikkan penguraian glukosa secara oksidatif, menaikkan pembentukan glikogen dalam hati dan otot serta mencegah penguraian glikogen, menstimulasi pembentukan protein dan lemak dari glukosa. Menurut Hermansen 2016 dalam Wijayanti (2016), efektivitas dan keamanan insulin aspart telah terbukti pada pasien hamil, anak-anak, dan pasien rawat inap di rumah sakit. Kejadian hipoglikemia nokturnal berkurang ketika menggunakan insulin aspart dibandingkan dengan regular human insulin.

Hasil penelitian berdasarkan tabel 6 menunjukkan bahwa interaksi obat pada pasien hipertensi berdasarkan mekanisme interaksi yang banyak terjadi adalah farmakodinamik dengan presentase 43%, kemudian interaksi dengan mekanisme yang belum diketahui (*unknown*) dengan

presentase 42%, dan paling sedikit yaitu interaksi farmakokinetik dengan presentase 16%. Hasil ini sesuai dengan hasil yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan Mayasari (2015), dimana mekanisme interaksi yang paling banyak terjadi yaitu mekanisme interaksi tidak diketahui

(*Unknown*) dengan presentase sebanyak 49%, kemudian interaksi farmakodinamik dengan presentase sebanyak 30%, dan terakhir interaksi farmakokinetik dengan presentase sebanyak 21%.

**Tabel 6.** Jumlah Kejadian Interaksi Obat Pasien Hipertensi dan Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Mekanisme Interaksi	Hipertensi		DM	
	ΣR/	%	ΣR/	%
Farmakokinetik	24	16%	25	21%
Farmakodinamik	64	43%	37	30%
<i>Unknown</i>	60	42%	60	49%
<b>Total</b>	<b>148</b>	<b>100%</b>	<b>122</b>	<b>100%</b>

Sumber: Data sekunder diolah, 2021

**Tabel 7.** Jumlah Kejadian Interaksi Obat Pasien Hipertensi dan DM Berdasarkan Level Kemaknaan Klinis

Penyakit	ΣR/	Jumlah kejadian interaksi obat berdasarkan level kemaknaan klinis					
		Minor		Moderate		Mayor	
		ΣR/	%	ΣR/	%	ΣR/	%
Hipertensi	148	18	12,16%	122	82,43%	8	5,41%
DM	122	27	22,13%	93	76,23	2	1,64

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

**Tabel 8.** Hubungan antara Jumlah Obat dalam Satu Resep dengan Potensi Kejadian Interaksi Obat

Penyakit	Kategori Jumlah Obat	API	%	TPI	%	Total	%	P-Value
Hipertensi	2-4 obat	30	65	16	35	46	100	0,001
	≥5 obat	36	95	2	5	38	100	
DM	2-4 obat	32	48	35	52	67	100	0.042
	≥5 obat	21	70	9	30	30	100	

Sumber: Data sekunder diolah, 2020

Keterangan:

API : Ada Potensi Interaksi Obat

TPI : Tidak Berpotensi Interaksi Obat

Interaksi obat pada pasien DM tipe 2 berdasarkan level kemaknaan klinis yang menunjukkan bahwa interaksi obat

berdasarkan level kemaknaan klinis yang banyak terjadi adalah interaksi yang tidak diketahui (*unknown*) sebanyak 49%,

kemudian interaksi farmakodinamik 32% dan paling sedikit terjadi yaitu farmakokinetik 21%. Hasil ini sama dengan hasil yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Safitri (2017), yang mendapatkan bahwa mekanisme interaksi yang paling banyak terjadi yaitu mekanisme interaksi yang tidak diketahui (*unknown*), kemudian interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik.

Menurut Tatro (2009), interaksi farmakodinamik terjadi ditingkat reseptor dan mengakibatkan perubahan efek obat yang bersifat sinergis apabila efeknya menguatkan atau antagonis apabila efeknya mengurangi. Menurut Aslam (2003), Interaksi obat berdasarkan mekanisme farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lain.

Hasil penelitian berdasarkan tabel 7 menunjukkan level kemaknaan klinis paling banyak terjadi moderate 79,6%, minor 16,7% dan mayor 3,7%. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Rakhmah (2018), yaitu level kemaknaan klinis terbanyak moderate, kemudian minor dan mayor.

Hasil penelitian berdasarkan tabel 8 diatas menunjukkan bahwa hasil analisis uji

*chi-square* baik resep hipertensi maupun diabetes melitus tipe 2 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara jumlah obat dengan interaksi obat dengan nilai probabilitas sebesar 0,015 (lebih kecil dari *P value* 0,05). Penggunaan  $\geq 5$  obat memiliki risiko potensi terjadinya interaksi lebih besar dibandingkan dengan penggunaan 2-4 obat sehingga hasil analisis uji *chi-square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat dalam satu resep dengan potensi interaksi obat dengan nilai probabilitasnya lebih kecil dari *P value* 0,05. Menurut Handayani dan Yardi (2019), kemungkinan terjadinya interaksi obat lebih tinggi seiring dengan makin kompleksnya obat yang diresepkan. Kejadian potensi interaksi obat 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat  $\geq 5$  dibandingkan dengan resep yang mengandung jumlah obat.

## KESIMPULAN

Kejadian interaksi obat yang terjadi pada pasien hipertensi dan diabetes melitus tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta di Instalasi Rawat Jalan RSUD Toto Kabila Gorontalo didominasi oleh jenis interaksi farmakodinamik kemudian farmakokinetik dengan level kemaknaan klinis skala moderat terbanyak, kemudian minor dan

skala mayor. Secara statistika, penggunaan obat pada pasien hipertensi dan DM tipe 2 signifikan berpotensi menyebabkan terjadinya interaksi obat, yang dalam hal ini perlu menjadi pertimbangan bersama.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Aslam, M., Tan, C. K., & Prayitno, A. (2003). *Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien*. Jakarta: PT Gramedia.
- Association, A. D. (2017). Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*, 35(1), 5.
- Asyrorsh, S. (2018). *Evaluasi interaksi obat pada pasien Diabetes Mellitus tipe II dengan komplikasi Hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Cernes, R., Mashavi, M., & Zimlichman, R. (2011). Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 749.
- Cheekurthy, A. J. P., Rambabu, C., & Kumar, A. (2016). Prevalence of type 2 diabetes mellitus among women and the associated risk factors. *Journal of Nursing and Health Sciences*.
- Darnindro, N., & Muthalib, A. (2008). Tatalaksana hipertensi pada pasien dengan sindrom nefrotik. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 58(2), 60.
- De Silva, B. D., Plant, W., & Kemmett, D. (2001). Subacute cutaneous lupus erythematosus and life-threatening hypokalaemic tetraparesis: a rare complication. *British Journal of Dermatology*, 144(3), 622–624.
- Decroli, E. (2019). Diabetes melitus tipe 2. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 1–52.
- DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M., & Pharmacotherapy 3rd, A. (2008). A pathophysiologic approach. *Pharmacotherapy*. Nova York, 7, 385–400.
- Endro, N. A. (2012). *Farmakologi Obat-Obat Penting Dalam Pembelajaran Ilmu Farmasi Dan Dunia Kesehatan*. Yogyakarta: Pustaka Belajar.
- Fatimah, R. N. (2015). Diabetes melitus tipe 2. *J Majority*, 4(5), 93–101.

- Handayani, K. (2015). *Analisis Potensi Interaksi Obat Diabetes Melitus Pada Resep Obat Pasien Rawat Jalan Di RSAL Dr. Mintohardjo.*
- Handayani, K., & Saibi, Y. (2019). Potensi Interaksi Obat Pada Resep Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di RS X Jakarta Pusat. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 1(1).
- Hidayah, K., Kundarto, W., & Farida, Y. (n.d.). Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Peresepan Obat Pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus. *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*, 3(1).
- Indonesia, P. E. (2015). Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. *Pb. Perkeni.*
- Jonathan, K., & Soetedjo, N. N. M. (2019). Pola Penggunaan Antidiabetes Oral Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kota Bandung Tahun 2017. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(6), 407–413.
- Kalra, S., Kalra, B., & Agrawal, N. (2010). Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2(1), 1–11.
- Khusna, R. H., & Nugraheni, A. Y. (2018). *Evaluasi Ketepatan Obat Dan Dosis Serta Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Stroke Iskemik Akut Di Instalasi Rawat Inap RSUD Kabupaten Batang Periode 2016.* Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Kkr, I. (2013). Riset kesehatan dasar 2013. *Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 209.*
- Mallat, S. G., Itani, H. S., & Tanios, B. Y. (2013). Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integrated Blood Pressure Control*, 6, 69.
- Mayasari, E. (2015). Analisis Potensi Interaksi Antidiabetik Injeksi Insulin Pada Peresepan Pasien Rawat Jalan Peserta Askes Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak Periode April–Juni 2013. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3(1).
- Murtaza, G., Khan, M. Y. G., Azhar, S., Khan, S. A., & Khan, T. M. (2016). Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(2), 220–225.
- Noviana, T. (2016). Evaluasi interaksi penggunaan obat antihipertensi pada

- pasien rawat inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan senopati Bantul periode agustus 2015. *Skripsi. Program Sarjana Farmasi Universitas Sanata Dharma. Surakarta.*
- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pathol Pathophysiol*, 4(4), 46–57.
- Perkeni, P. E. I. (2011). Konsensus Pengendalian dan Pengetahuan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2011. *Jakarta: Perkeni.*
- Poluan, O. A., Wiyono, W. I., & Yamlean, P. V. Y. (2020). IDENTIFIKASI POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT GUNUNG MARIA TOMOHON PERIODE JANUARI–MEI 2018. *PHARMACON*, 9(1), 38–46.
- Rahajeng, E., & Tuminah, S. (2009). Prevalensi hipertensi dan determinannya di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 59(12), 580–587.
- Rahayu, A. S. (2018). *Studi potensi interaksi obat pada pasien Systemic Erythematosus Lupus (SLE) rawat jalan di RSUD DR. Soegiri Lamongan tahun 2016-2017.* Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Rakhmah, S. A. (2018). *Potensi interaksi obat pada pasien hipertensi di instalasi rawat jalan rsud dr. Soegiri lamongan periode tahun 2017.* Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Rodbard, H. W., Blonde, L., Braithwaite, S. S., Brett, E. M., Cobin, R. H., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P. S., Jovanovic, L. G., & Levy, P. (2007). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 13, 1–68.
- Safitri, B. (2017). *Kajian interaksi obat pasien diabetes mellitus tipe 2 ditinjau dari outcome terapi di rumah sakit angkatan laut dr. mitohardjo.* UIN Syarif Hidayatullah Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, 2017.

- Salwe, K. J., Kalyansundaram, D., & Bahurupi, Y. (2016). A study on polypharmacy and potential drug-drug interactions among elderly patients admitted in department of medicine of a tertiary care hospital in Puducherry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(2), FC06.
- Saputri, S. W., Pratama, A. N. W., & Holiday, D. (2016). Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014 (Study of Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension in Outpatient Departement of dr. H. Koesnadi. *Pustaka Kesehatan*, 4(3), 479–483.
- Saralangi, R., Okti, S. P., Kep, M., Ns, S., & Kartinah, A. K. (2016). *Hubungan Olahraga Dengan Kejadian Komplikasi Diabetes Mellitus Tipe 2 Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Saseen, J J, & EJ, M. (2008). Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC. Hypertension. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 139–171.
- Saseen, Joseph J, & Carter, B. L. (2005). Hypertension. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Columbus, OH: McGraw-Hill, 185–218.
- Susilo, R. (2018). STUDY OF DRUG INTERACTION POTENCY ON DIABETES MELLITUS PATIENT'S PRESCRIPTION IN OUTPATIENT GUNUNG JATI HOSPITAL CIREBON CITY. *Journal of Pharmacopolium*, 1(2).
- Syarif, A., Estuningtyas, A., Setiawan, A., Muchtar, A., Arif, A., Bahry, B., Suyatna, F. D., Dewoto, H. R., Utama, H., & Darmansjah, I. (2007). *Farmakologi dan Terapi Edisi Ke-5*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Tambuwun, P. G. J., Suling, P. L., & Mintjelungan, C. N. (2015). Gambaran Keluhan di Rongga Mulut pada Pengguna Obat Antihipertensi di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Tingkat III Robert Wolter Mongisidi Manado. *E-GiGi*, 3(2).
- Tatro, D. S. (2006). *Drug Interaction Facts: The Authority on Drug Interactions, Facts and Comparisons*. St. Louis.
- Wijayanti, A. (2018). *Profil Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Pasien BPJS dan Jamkesda Rawat Jalan Di*

*RSUD SK Lerik Kota Kupang Periode  
Januari-Maret 2017. Poltekkes  
Kemenkes Kupang.*