

**Identification of Drug Interaction in Prescribing Drugs for Hypertension Patient with Diabetes Mellitus**

**Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Peresepan Obat Pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus**



**Karomatul Hidayah<sup>1</sup>, Wisnu Kundarto<sup>2\*</sup>, dan Yeni Farida<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Program Studi D3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

<sup>2</sup> Dosen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sebelas Maret Surakarta

\*email korespondensi : wisnukundarto@staff.uns.ac.id

---

**Abstract :** Diabetes mellitus often accompanies hypertension and / or vice versa. It can give an influence towards treatment. The treatment therapy towards these patients often uses a combination of drugs so that it has risk potential of drug interaction which is either beneficial or detrimental to the patients. This research aimed at evaluating the potential occurrence of drug interactions in patients with hypertension with diabetes mellitus at inpatient installation of Moewardi Regional General Hospital in the period from January to April 2017 according to literature study. This research was descriptive non-experimental research which was conducted by collecting medical record data retrospectively. The sampling technique used was purposive sampling. Data analysis was carried out descriptively by using Microsoft Excel 2013 for patients' characteristics distribution data including gender, age, and the use of antihypertensive and antidiabetic drugs. Drug interaction study in patients with hypertension with diabetes mellitus was performed based on Medscape and Stockley Drug Interaction. The evaluation results of 64 patients showed that there were 20 prescriptions that had potential drug interactions. Based on 20 prescriptions, there were 57 potential drug interaction . Based on mechanism pattern, the most prevalent drug interactions were 33 synergistic pharmacodynamic interaction cases (58%) with moderate interaction property.

**Keywords :** *Diabetes Mellitus, Hypertension, Drug Interaction, Literature Study.*

**Abstrak :** Diabetes Mellitus sering kali menyertai hipertensi dan atau sebaliknya. Hal ini dapat berdampak pada pengobatan. Terapi pengobatan pada pasien tersebut sering menggunakan kombinasi obat sehingga berpotensi terjadi resiko interaksi obat yang menguntungkan atau merugikan pasien. Penelitian bertujuan mengevaluasi potensi kejadian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan DM di instalasi rawat inap RSUD Moewardi periode Januari-April 2017 berdasarkan studi literatur. Penelitian ini termasuk jenis penelitian non eksperimental bersifat deskriptif dengan cara mengambil data rekam medis secara retrospektif. Teknik sampling yang digunakan adalah *purposive sampling*. Analisis data secara deskriptif menggunakan *Microsoft Excel 2013*, untuk data distribusi karakteristik pasien meliputi jenis kelamin, usia dan penggunaan obat antihipertensi dan obat antidiabetik. Kajian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus dilakukan penelusuran data dari berdasarkan *Medscape* dan *Stockley Drug Interaction*. Hasil evaluasi pada 64 pasien menunjukkan terdapat 20 peresepan yang berpotensi terjadi interaksi obat. Dari 20 peresepan diketahui 57 berpotensi interaksi obat. Berdasarkan pola

mekanisme yang paling banyak terjadi interaksi obat adalah 33 kasus (58%) interaksi farmakodinamik sinergisme dengan sifat interaksi moderat.

**Kata kunci :** *Diabetes Mellitus, Hipertensi, Interaksi Obat, Studi Literatur.*

---

## **1. Pendahuluan**

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg (Kalpan dan Weber, 2010). Peningkatan tekanan darah merupakan faktor risiko utama untuk penyakit jantung koroner dan iskemik serta stroke hemoragik (*World Health Organization*, 2015). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi hipertensi nasional sebesar 25,8%. Berdasarkan data tersebut dari 25,8% orang yang mengalami hipertensi hanya 1/3 yang terdiagnosis, sisanya 2/3 tidak terdiagnosis. Untuk prevalensi hipertensi di Provinsi Jawa Tengah sebesar 9,5%. Secara global, prevalensi peningkatan tekanan darah pada orang dewasa berusia 25 tahun ke atas sekitar 40% pada tahun 2008. Faktor pertumbuhan penduduk dan penuaan, jumlah penderita hipertensi yang tidak terkontrol meningkat dari 600 juta pada tahun 1980 menjadi hampir 1 miliar pada tahun 2008 (*World Health Organization*, 2015).

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein serta menghasilkan komplikasi kronik seperti mikrovaskular, makrovaskular, dan gangguan neuropati sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin (Curtis dkk, 2009). Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi DM di Indonesia yang terdiagnosis dokter atau gejala adalah sebesar 2,1% dengan prevalensi DM yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di Provinsi D.I. Yogyakarta yaitu sebesar 2,6 %.

Pengobatan yang baik biasanya berorientasi pada gejala-gejala penyakit. Oleh karena itu sering kali terjadi berbagai pengobatan terhadap setiap gejala yang muncul sehingga menyebabkan pemberian obat-obatan yang bermacam - macam dan cenderung mendorong terjadinya interaksi obat. Efek dari interaksi obat yang terjadi bisa bersifat menguntungkan atau bahkan merugikan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006).

Penelitian yang telah dilakukan di RSUD Dr Moewardi dilakukan oleh Rizqi (2015) di Instalasi Rawat Jalan pada tahun 2014-2015, menunjukkan hasil terdapat 4 interaksi obat yang terjadi yakni interaksi metformin dengan nifedipine sebesar 7,14%, sulfonilurea dengan ACEI sebesar 28,57%, metformin dengan acarbose sebesar 28,57% dan interaksi yang paling banyak ditemui adalah antara sulfonilurea dengan CCB sebesar 35,71%.

Penelitian lain pernah dilakukan Nurlaelah dkk (2015) menunjukkan hasil profil persepsian bentuk sediaan yang paling sering diberikan pada pasien DM dengan hipertensi adalah tablet (94,5%). Golongan obat diabetes yang paling banyak digunakan adalah sulfonilurea (21,1%) dan golongan obat hipertensi beta bloker (12,2%). Jenis obat diabetes yang paling banyak digunakan adalah glimepirid (14,9%) dan hipertensi adalah bisoprolol (9,6%). Persentase hasil interaksi obat secara teoritik adalah 85,2% (52 pasien), jenis interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi farmakodinamik 72,7%. Pasien diabetes melitus dengan hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD Undata Palu tahun 2014 sebagian besar mengalami interaksi obat. Perbedaan penelitian yang dilakukan peneliti dengan kedua peneliti tersebut adalah obat yang digunakan terdapat obat lain selain obat antihipertensi dan obat antidiabetik. Pada penelitian ini akan dilakukan penelitian mengenai identifikasi potensi interaksi obat pada persepsian obat pasien hipertensi dengan diabetes mellitus.

## **2. Bahan dan Metode**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian non eksperimental dengan pendekatan deskriptif dan pengumpulan data secara retrospektif. Populasi yang dimaksud dalam penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis hipertensi dengan penyakit penyerta DM atau DM dengan penyakit hipertensi yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Januari sampai April 2017. Sampel diambil dengan teknik *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel dengan karakteristik tertentu sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi di bawah ini :

Kriteria inklusi untuk sampel kasus dalam penelitian ini adalah pasien yang mempunyai data rekam medik dengan kelengkapan data identitas pasien (nomor register, jenis kelamin, dan usia), jenis obat antihipertensi dan obat DM yang digunakan, dan data laboratorium (tekanan darah, gula darah).

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah : Pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di rawat inap yang mengalami pulang paksa; Pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di rawat inap yang meninggal selama perawatan.

Alat penelitian yang digunakan adalah lembar pengumpul data untuk rekam medis, *Stockley Drug Interaction*, *Medscape* dan jurnal-jurnal terkait. Bahan penelitian yang digunakan adalah catatan rekam medis pasien. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta di bagian Instalasi Catatan Medis. Pengumpulan data dilaksanakan pada Januari - April 2018.

Data yang di dapat kemudian di analisis dengan *Microsoft Excel 2013*. Untuk distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin, usia , pemakaian obat antihipertensi dan obat antidiabetik dibuat dalam bentuk tabel persentase. Potensi interaksi obat pada pasien hipertensi dan DM diidentifikasi menggunakan *Medscape* dan dilanjutkan dengan kajian fase interaksi obat dan signifikansi tingkat keparahan melalui studi literatur pada *Stockley Drug Interaction* dan jurnal-jurnal terkait.

### 3. Hasil dan Pembahasan

#### 3.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1 sebagai berikut :

**Tabel 1. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia**

Usia	Perempuan		Laki-Laki	
	Frekuensi	Persentase (%)	Frekuensi	Persentase (%)
Dewasa akhir (36-45 tahun)	4	6,25	4	6,25
Lansia awal (46-55 tahun)	10	15,6	7	11
Lansia akhir (56-65 tahun)	15	23,5	8	12,5
Manula (>65 tahun)	9	13,9	7	11
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>59,25</b>	<b>26</b>	<b>40,75</b>

Keterangan : Persentase dihitung dengan frekuensi dalam kelompok usia dibagi total pasien dikalikan 100% \*kategori usia berdasarkan kriteria usia menurut Depkes (2009).

#### 3.2. Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Terapi Obat Antihipertensi Tunggal dan Kombinasi

Distribusi pemakaian obat antihipertensi tunggal dapat dilihat pada Tabel 2 sebagai berikut :

**Tabel 2. Distribusi Pemakaian Obat Antihipertensi Tunggal dan Kombinasi**

Nama Obat	Jumlah (kasus)	Persentase
<b>Obat Tunggal :</b>		
Captopril	5	7,9
Lisinopril	7	10,9
Candesartan	16	25
Valsartan	10	15,6
Amlodipine	7	10,9
<b>Obat Kombinasi ::</b>		
Amlodipine+candesartan	7	10,9
Amlodipine+captopril	4	6,3
Amlodipine+bisoprolol+furosemide	2	3,1
Captopril+bisoprolol	6	9,4
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Keterangan : Persentase dihitung dengan jumlah kasus dibagi total kasus dikalikan 100%.

#### 3.3. Distribusi Penggunaan Obat Antidiabetik

Terapi Obat Antidiabetik Tunggal dan Kombinasi. Distribusi pemakaian obat antidiabetik tunggal dan kombinasi dapat dilihat pada Tabel 3 sebagai berikut :

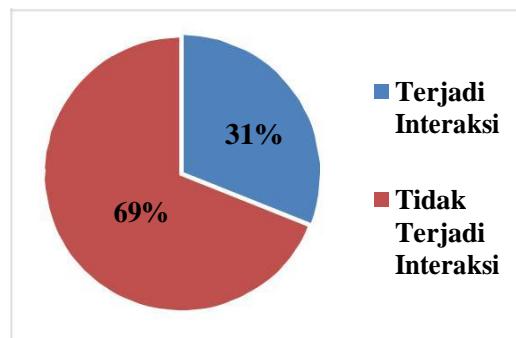
**Tabel 3. Distribusi Pemakaian Obat Antidiabetik Tunggal dan Kombinasi**

Nama Obat	Jumlah (kasus)	Persentase
<b>Obat Tunggal :</b>		
Insulin aspart	14	21,9
Insulin glulisine	3	4,4
Metformin	18	28,2
Glimepiride	14	21,9
<b>Obat Kombinasi ::</b>		
Insulin aspart+insulin glargine	4	6,3
Insulin aspart+metformin	5	7,9
Metformin+glimepiride	6	9,4
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Keterangan : Persentase dihitung dengan jumlah kasus dibagi total kasus dikalikan 100%.

### 3.4. Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus

Persentase kejadian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan DM dapat dilihat pada Gambar 1.



\*Keterangan : Persentase dihitung dengan jumlah pasien dalam kelompok kejadian interaksi dibagi total pasien dikalikan 100%.

**Gambar 1. Diagram persentase kejadian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan DM**

Data interaksi obat yang paling banyak terjadi pada pasien hipertensi dengan DM dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5. Data Interaksi Obat Yang Paling Banyak Terjadi Pada Pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus**

No	Interaksi Obat	Pola Mekanisme	Sifat Interaksi	Jumlah
1	ACEi+Insulin	Farmakodinamik	Moderat	4
2	Insulin+Kortikosteroid	Farmakodinamik	Minor	4

Data interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan yang serius dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 6. Data Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan Yang Serius**

No	Interaksi Obat	Pola Mekanisme	Jumlah
1	CCB+Simvastatin	Farmakodinamik	4
2	ACEi+Ketorolac	Farmakodinamik	3

Persentase kajian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan DM dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Persentase Kajian Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi dengan DM

Kajian Interaksi Obat	Jumlah (kasus) n=57	Persentase (%)
<b>Interaksi Farmakodinamik :</b>		
Captopril+Insulin Aspart		
Captopril+Aspirin		
Captopril+ISDN		
Captopril+Ketorolac		
Captopril+Insulin Glargine		
Captopril+CaCO <sub>3</sub>		
Lisinopril+Ketorolac		
Lisinopril+CaCO <sub>3</sub>		
Lisinopril+Insulin Glargine		
Candesartan+Ketorolac		
Candesartan+Aspirin		
Amlodipine+Metformin		
Furosemide+Aspirin	33	58
Bisoprolol+Aspirin		
Insulin Glargine+KSR		
Insulin Glargine+Dexamethasone		
Insulin Glargine+Methylprednisolone		
Insulin Aspart+Dexamethasone		
Insulin Aspart+Methylprednisolone		
Insulin Aspart+Aspirin		
Insulin Aspart+KSR		
Insulin Aspart+Levofloxacin		
Insulin Aspart+ISDN		
Insulin Glulisine+Levofloxacin		
Glimepiride+Methylprednisolone		
Metformin+KSR		
Metformin+Methylprednisolone		
<b>Interaksi Farmakokinetik :</b>		
Candesartan+KSR		
Valsartan+Atorvastatin		
Amlodipine+Simvastatin	12	21
Amlodipine+Methylprednisolone		
Glimepiride+Asam Mefenamat		
Glimepiride+Gemfibrozil		
Metformin+Ranitidine		
<b>Interaksi Tidak Diketahui/<i>Unknown</i> :</b>		
Captopril+Metformin		
Lisinopril+Metformin		
Candesartan+Insulin Aspart		
Candesartan+Insulin Glargine	12	21
Valsartan+Insulin Aspart		
Valsartan+Insulin Glargine		
Glimepiride+Aspirin		
Glimepiride+Ketorolac		
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

Keterangan : Persentase dihitung dengan jumlah kasus dalam kelompok kejadian interaksi dibagi total kasus dikalikan 100%.

Tabel 4 menunjukkan bahwa individu yang berusia >55 tahun memiliki 90% kemungkinan untuk menderita hipertensi dengan DM. Berbeda dengan penelitian Falah (2016) yang menunjukkan bahwa usia 46-55 tahun merupakan kisaran usia terbanyak yang menderita hipertensi dengan DM. Usia merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat dikontrol. Seiring bertambahnya usia, tekanan darah dan kadar gula darah meningkat sehingga gangguan toleransi glukosa dan hipertensi sering terjadi pada usia lanjut (Aru, 2009). Pasien dengan usia lanjut akan terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah sehingga pembuluh darah menjadi kaku. Kekakuan pada pembuluh darah menyebabkan beban jantung untuk memompa darah bertambah berat sehingga peningkatan tekanan darah dalam sistem sirkulasi (Saseen dan Carter, 2005).

Distribusi penggunaan obat antihipertensi dilakukan untuk melihat gambaran obat antihipertensi yang digunakan untuk terapi hipertensi dengan DM. Terapi hipertensi pada setiap individu bervariasi tergantung pada kondisi individu tersebut. Tujuan utama terapi antihipertensi adalah mencapai dan mempertahankan target tekanan darah guna menurunkan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan kerusakan organ target.

Pada umumnya terapi hipertensi diawali dengan pemakaian obat tunggal (monoterapi) yang disesuaikan dengan level tekanan darah awal. Terapi untuk hipertensi dapat berubah menyesuaikan dengan kondisi pasien. Dari penelitian ini menunjukkan bahwa obat antihipertensi tunggal yang paling banyak digunakan adalah obat golongan ARB (candesartan) sebanyak 25%, golongan ACEi (lisinopril) 10,9%, dan golongan CCB (amlodipine) 10,9%. Golongan ARB merupakan terapi lini pertama untuk pasien hipertensi dengan DM, pada golongan ARB tidak ada reaksi signifikan yang merugikan dari segi profil efek samping dan efektivitas biaya dapat ditoleransi dengan baik (Sabbah *et al*, 2013). Golongan ARB bekerja dengan menghalangi efek angiotensin II, merelaksasi otot polos dan vasodilatasi, menurunkan volume plasma dan mencegah kerusakan lainnya seperti resistensi insulin dan disfungsi endotel (Rodbard H.W, 2007).

Penggunaan ACEi sebagai terapi tunggal juga sesuai karena golongan ini dapat mengurangi resistensi insulin, sehingga sangat menguntungkan untuk penderita DM yang disertai hipertensi (Hongdiyanto dkk, 2013). Selain itu menurut JNC VII dijelaskan bahwa penggunaan obat golongan ACEi direkomendasikan untuk hipertensi dengan penyakit DM karena ACEi dapat mengurangi progresifitas menuju DM nefropati (Saseen dan Carter, 2005).

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. Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa antihipertensi kombinasi paling banyak digunakan adalah kombinasi golongan CCB (amlodipine) dengan ARB(candesartan) sebesar 10,9% dan ACEi (captopril) dengan  $\beta$ -blockers (bisoprolol) sebesar 9,4%.

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).

Terapi kombinasi kedua yang banyak digunakan adalah kombinasi golongan ACEi dengan  $\beta$ -blockers yaitu captopril dengan bisoprolol. Kombinasi kedua jenis obat ini merupakan kombinasi yang tepat karena keduanya juga bekerja dengan mekanisme yang berbeda untuk menurunkan tekanan darah. Keuntungan penggunaan ACEi pada diabetes adalah ACEi tidak mempunyai efek biokimia yang merugikan pada regulasi glukosa dan fungsi ginjal, terutama untuk pasien diabetes nefropati (Chobanian *et al.*,2003).  $\beta$ -blocker bermanfaat pada diabetes sebagai bagian pada terapi beberapa obat, tetapi sebagai monoterapi nilai beta blocker kurang jelas. Meskipun  $\beta$ -blocker menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan pada homeostatis glukosa pada diabetes, termasuk sensitivitas insulin yang buruk dan penutup potensi epinefrin menengahi gejala dari hipoglikemia, masalah ini biasanya mudah ditangani dan bukan kontraindikasi yang absolut untuk penggunaan  $\beta$ -blocker (Chobanian *et al*, 2003).

Berdasarkan penelitian ini menunjukkan obat antidiabetik tunggal yang digunakan adalah golongan biguanid (metformin) 28,2%, insulin 26,3% dan sulfonilurea (glimepiride) 21,9% . Penggunaan golongan biguanid (metformin) sebagai terapi awal untuk DM disesuaikan dengan kondisi pasien tertentu terutama pada pasien obesitas dengan berat rata-rata pasien sebesar 70g-85kg (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dab Klinik, 2005). Metformin memiliki dasar bukti yang sudah bertahan lama untuk efikasi dan keamanannya, tidak mahal, dan dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskuler dan kematian (William dan Cefalu, 2016). Untuk golongan sulfonilurea (glimepiride)



merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal dan kurang, selain itu bertujuan untuk meningkatkan produksi insulin (Paduka dan Bebakar, 2009).

Berdasarkan penelitian ini menunjukkan kombinasi obat antidiabetik pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalasi rawat jalan RSUD Dr Moewardi periode Januari-April tahun 2017 yaitu insulin aspart dengan insulin glargine sebesar 6,3% , metformin dengan insulin aspart 7,9% dan metformin dengan glimepiride 9,4%. Terapi kombinasi dua antidiabetik oral atau kombinasi antidiabetik oral dengan insulin karena pasien memiliki kadar gula darah puasa  $\geq 150$  mg/dL. Kombinasi sulfonilurea dengan biguanid merupakan kombinasi yang umum digunakan karena sulfonilurea akan merangsang sekresi pankreas yang dapat memberikan kesempatan untuk senyawa biguanid bekerja efektif, sehingga mempunyai efek saling menunjang. Khasiat keduanya akan menjadi semakin optimal dalam menekan hiperglikemia serta kelainan kardiovaskuler. Kombinasi metformin dengan glimepiride dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih banyak daripada pengobatan tunggal masing-masing (Suyono , 2005).

Kombinasi obat antidiabetik oral dan insulin dilakukan untuk meningkatkan kontrol glikemik apabila belum mencapai sasaran (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Insulin yang digunakan adalah lantus yang mengandung analog glargine (insulin long acting). Terapi dengan penggunaan insulin biasanya digunakan untuk pasien yang memiliki kadar gula darah puasa melebihi rentang 200 mg/dL. Terapi dengan insulin dapat mencegah kerusakan endotel, menekan proses inflamasi, mengurangi kejadian apoptosis dan memperbaiki profil lipid. Penggunaan kombinasi obat golongan biguanid berupa metformin secara bersamaan dengan insulin memberi manfaat bagi pasien dengan resistensi insulin dan dapat mengurangi jadwal pemberian insulin (Hongdiyanto dkk, 2013).

Kombinasi metformin dengan glimepiride merupakan kombinasi rasional karena cara kerja yang berbeda yang saling aditif. Metformin dengan glimepiride akan memberikan dampak perbaikan terhadap gangguan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan defisiensi insulin. Khasiat keduanya akan menjadi semakin optimal dalam menekan hiperglikemia serta kelainan kardiovaskuler. Kombinasi metformin dengan glimepiride dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih banyak daripada pengobatan tunggal masing-masing (Suyono , 2005).

Dalam penelitian ini setelah memperoleh data penggunaan obat pasien hipertensi dengan diabetes mellitus diperoleh interaksi obat dengan menggunakan *Medscape* dan dapat diketahui potensi interaksi obat berdasarkan studi literatur seperti *Stockley Drug*

*Interaction* dan jurnal-jurnal terkait. Berdasarkan penelitian ini menunjukkan besar insiden terjadinya interaksi obat adalah 20 persepean (31%) yang berpotensi terjadi interaksi obat mengalami interaksi obat dan 44 pasien (69%) tidak mengalami interaksi obat.

Berdasarkan penelitian ini menunjukkan persentase interaksi obat yang paling banyak adalah interaksi farmakodinamik 33 kasus (58%). Untuk interaksi farmakokinetik 12 kasus (21%) dan interaksi yang tidak diketahui/*unknown* 12 kasus (21%). Data menunjukkan tingkat keparahan interaksi obat yang paling banyak adalah moderat sebesar 39 kasus (68,4%). Untuk tingkat keparahan minor sebesar 11 kasus (19,3%) dan untuk serius 7 kasus (12,3%). Sebagian besar interaksi obat bersifat merugikan dan sebagian kecil bersifat menguntungkan yaitu pada interaksi obat antihipertensi dengan insulin yang menyebabkan meningkatkan sensitivitas insulin (*Medscape, 2018*). Dampak interaksi obat yang bersifat merugikan yang paling banyak terjadi adalah pada interaksi obat antihipertensi dengan obat golongan NSAID dengan sifat antagonis terhadap efek obat lain yang menyebabkan NSAID dapat menginduksi penghambatan sintesis prostaglandin sehingga menurunkan efek antihipertensi dan memperburuk fungsi ginjal (*Medscape, 2018*).

Berdasarkan penelitian ini menunjukkan interaksi obat yang paling banyak adalah Interaksi obat antara obat insulin dengan golongan kortikosteroid (dexamethasone dan methylprednisolone) dan ACEi (captopril dan lisinopril) dengan insulin. Interaksi obat antara ACEi (captopril dan lisinopril) dengan insulin merupakan mekanisme farmakodinamik sinergis dengan sifat interaksi moderat dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga berpotensi menyebabkan hipoglikemia (*Medscape, 2018*). ACEi merupakan obat pilihan pertama dalam pengobatan hipertensi dengan DM dikarenakan efektivitas ACEi yang dapat melindungi ginjal sehingga akan mengurangi risiko terjadinya nefropati diabetik. Obat ini harus diberikan perhatian karena dapat berinteraksi dengan antidiabetik oral, sehingga dapat dilakukan penanganan dengan cara pengaturan dosis obat yang diberikan disesuaikan dengan kebutuhan pasien, serta mengatur waktu pemberian obat agar tidak terjadi interaksi obat (Mayasari , 2015

Interaksi obat antara obat insulin dengan golongan kortikosteroid (dexamethasone dan methylprednisolone) merupakan mekanisme farmakodinamik antagonis dengan sifat interaksi minor (*Medscape, 2018*). Efek dari insulin yaitu meningkatkan masukan glukosa ke dalam otot dan jaringan adiposa yang menyebabkan kadar glukosa menurun (hipoglikemia). Akan tetapi efek dari insulin berlawanan dengan golongan kortikosteroid.

Efek yang dimiliki golongan kortikosteroid meningkatkan resistensi insulin, pengeluaran glukosa hepatic dan menghambat masukan glukosa ke dalam sel, baik sel otot maupun jaringan adiposa yang mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat (Baxter, 2008). Untuk menghindari terjadinya interaksi pada penggunaan insulin dengan kortikosteroid dapat dilakukan pengaturan dosis yang sesuai dan waktu pemberian obat yang tepat.

Berdasarkan penelitian ini menunjukkan interaksi obat yang bersifat serius yaitu antara obat antihipertensi golongan CCB (amlodipine) dengan simvastatin dan obat antihipertensi golongan ACEi dengan ketorolac. Interaksi obat antara amlodipine dengan simvastatin merupakan mekanisme farmakokinetik fase metabolisme. Amlodipine dengan simvastatin dapat meningkatkan kadar simvastatin dalam darah dengan penghambatan amlodipine oleh metabolisme simvastatin melalui usus dan hati CYP450 3A4 (Baxter, 2008). Tetapi pada penelitian hanya mengukur potensi namun tidak bisa mengukur langsung efek dari interaksi obat amlodipine dengan simvastatin. Manajemen dari interaksi tersebut dapat menggunakan obat alternatif lain, sebisa mungkin hindari kombinasi amlodipine dengan simvastatin. Jika benar-benar harus menggunakan terapi tersebut maka dosis simvastatin tidak boleh melebihi 20 mg per hari dan pemantauan lebih sering untuk keamanan menggunakan kedua obat (*Medscape*, 2018).

Interaksi obat antara golongan ACEi (captopril, lisinopril) dengan ketorolac merupakan mekanisme farmakodinamik antagonisme. Ketorolac dapat menginduksi penghambatan sintesis prostaglandin sehingga menurunkan efek antihipertensi dan memperburuk fungsi ginjal (*Medscape*, 2018). Manajemen yang dapat dilakukan adalah melakukan monitoring tekanan darah dan fungsi ginjal pasien sampai stabil (*Medscape*, 2018).

Berdasarkan penelitian ini terdapat potensi kejadian interaksi obat sebesar 31% (20 pasien) seperti yang dilakukan penelitian Rizqi (2015) dan Nurlaelah dkk (2015). Pada penelitian Nurlaelah dkk (2015) terdapat persentase hasil interaksi obat secara teoritik sebesar 85,2% (52 pasien) dan terdapat persamaan interaksi obat berdasarkan pola mekanisme yang paling banyak terjadi yaitu interaksi farmakodinamik dengan sifat sinergisme sebesar 72,7%.

#### **4. Kesimpulan**

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan potensi kejadian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan DM di RSUD moewardi periode Januari-April 2017 terdiri dari 31% yang mengalami interaksi obat dan 69% tidak mengalami interaksi obat. Untuk persentase

kejadian interaksi obat pada pasien hipertensi dengan DM di RSUD Moewardi periode Januari-April 2017 berdasarkan pola mekanisme dan sifat interaksi. Interaksi obat berdasarkan pola mekanisme terdiri dari interaksi farmakodinamik 58% (33 kasus), interaksi farmakokinetik 21% (12 kasus), dan interaksi *unknown* 21% (12 kasus). Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan terdiri dari moderat 68,4%, minor 19,3% dan serius 12,3%.

### Daftar Pustaka

- Aru W.S, 2009, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid II, edisi V*, Jakarta: Interna Publishing.
- Astuning, A.P, 2015, *Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien dengan Hipertensi Komplikasi di RSUD. Dr. Moewardi Tahun 2014*, *Skripsi*, Surakarta : UMS
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2003, *Riset Kesehatan Dasar 2013*, Kementrian Kesehatan RI, Jakarta, p.88-90
- Baxter K, 2008, *Drug Interaction A Source Book of Adserve Interaction, Their Mechanism, Clinical Importance and Management (8rd ed.)*, University of Nottingham Medical School., England.
- Chandranata, L., 2004, *Belajar Mudah Farmakologi*, Penerbit Buku Kedokteran ECG, Jakarta, Hal. 76-91.
- Chobanian,A.V, Bakris,G.L, Black,H.R, Green,L.A, Izzo, J.L. 2003. *Sevent Report of The Joint National Commite on Prevention, Detection, Evaluation adnf Treatment of High Blood Pressure JNC 7*, American Heart Association.
- Creager MA, Luscher T.F, Cosentino F, dan Beckman J.A, 2003, *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy*, *Circulation* ; 108:1527-1529.
- Curtis L.T ,Charles A.R dan William L.I, 2009, *Chapter 8 : Diabetes Mellitus* dalam Dipiro, J.T., Dipiro, C.V., Schwinghammer, T.L., Wells, B.G, *Pharmacotherapy 7<sup>th</sup> Edition*, US : The McGrow Hill Companies.
- Darnindro, N dan A, Muthalib, 2008, *Tatalaksana Hipertensi Pada Pasien dengan Sindrom Nefrotik*, *Majalah Kedokteran Indonesia*. 58(2).
- Departemen Kesehatan RI, 2006, *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hipertensi*, Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI, 2009, *Sistem Kesehatan Nasional*, <http://www.depkes.go.id>.
- Depkes RI., 2005, *Kumpulan Peraturan Perundangundangan.*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Direktorat Bina Farmasi komunitas dan Klinik, 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*, Jakarta : Depkes RI.
- Falah, E.F., 2016, *Evaluasi Ketepatan Obat Antidiabetik dan Antihipertensi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Komplikasi Nefropati di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Januari – Juli 2014*, *Skripsi*, Surakarta : UMS Press.
- Grossman E, dan Messerli FH, 2008, *Hypertension and diabetes*, *Luke's-Roosevelt Hospital and Columbia University* ; 45:82-83.
- Guyton Hall, 2009. *Buku Ajar Fisiologi. Penerbit Buku Kedokteran*, EGC. Jakarta.
- Harahap U.H, 2000 ,*Tinjauan biokimia, Mekanisme dan Tapak Kerja Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor dalam Terapi Hipertensi*. *Medika*;26(5):314-23.
- Hongdiyanto A, Yamlean P.V.Y, dan Supriati H.S, 2013, *Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUP Prof. dr. R. D Kandao Manado*, *Pharmacon* , page 77-86.

JNC 8 Hypertension Guidelines: An In-Depth Guide [published online January 21, 2014]. *The American Journal of Managed Care*. 2014. <http://www.ajmc.com>.

JNC VII, 2003, The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, Hypertension 42: 1206-52, <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/42/6/1206>.

Kalpan, N.M. dan Weber, M.A., 2010, Hypertension Essentials, 2nd edition, Kones and Bartlett Publisher, America, pp. 2.

Kalra S, Kalra B dan Agrawal N, 2010, Combination Therapy in Hypertension : An Update, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2;44.

Karyadi, E. 2002. *Hidup Bersama Penyakit Hipertensi, Asam Urat, Jantung Koroner*. Jakarta : Intisari Mediatama.

Kumar E.k, Ramesh A dan Kasiviswanath R, 2005, Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Gmelina Asiatica Linn in Normal and in Alloxan Induced Diabetic Rats, Departement of Pharmaceutical Sciences.

Mallat S.g, Itani H.S dan Tanios B.Y, 2013, *Current Perspective on Combination therapy in the management of hypertension*, Integrated Blood Pressure Control, page 69-78.

Mayasari E, M, 2015, Analisis Potensi Interaksi Antidiabetik Injeksi Insulin pada Peresepan Pasien Rawat Jalan Peserta Askes Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak Periode April – Juni 2013, *Skripsi*, Universitas Tanjungpura, Pontianak.

Medscape, 2018, *Drug Interaction Checker*, (online), (<http://www.reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), diakses tanggal 10 April 2018.

Nurlaelah I. Alwiyah M. dan Ingrid F, 2015, Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Mellitus (DM) dengan Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014, *GALENKA Journal of Pharmacy*, Vol. 1 (1) :35-41.

Paduka D dan Bebakar W.M.W, *Management of type 2 diabetes mellitus 4<sup>th</sup> Edition*, Malaysia : Clinical Practice Guidelines.

Rizqi L, 2015, Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Peresepan Pasien DM Tipe 2 dengan Penyakit Penyerta Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr Moewardi pada Tahun 2014-2015, *Tugas Akhir*, Surakarta : UNS.

Rodbard, HW., Blonde, L., Braithwaite, S.S., Brett, E.M., Cobin R.H., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P.S., Jovanovic, L.G., Levy, P., Mechanik., Zangeneh, F. 2007. *Endocrin Practice. AACE Diabetes Melitus clinical practice guidliness task force vol 13*.

Sabbah,Z.A, Mansoor, A. dan Kaul,U, 2013, *Angiotensin Receptor Blocker-Advantages of The New Sartans*. J Assoc Physicians India.

Saseen, J. J., dan B. L. Carter, 2005, Hypertension dalam Dipiro, J. T., R. L. Talbert., G. C. Yee., G. R. Matzke., B. G. Wells., and L. M. Posey (Eds). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6th Edition, Appleton and Lauge, USA.

Suparsari, J., 2006, *Farmakologi Medis, edisi ke-5*, Penerbit erlangga, Jakarta, hal. 34-37.

Suyono S, 2006, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III Edisi IV*, Hal. 1852-1856, Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

World Health Organization, 2015, *A Global Brief On Hypertension: Sillent Killer, Global Public Health Crisis*, WHO Press, Switzerland, pp. 10-20.