

BAB IV

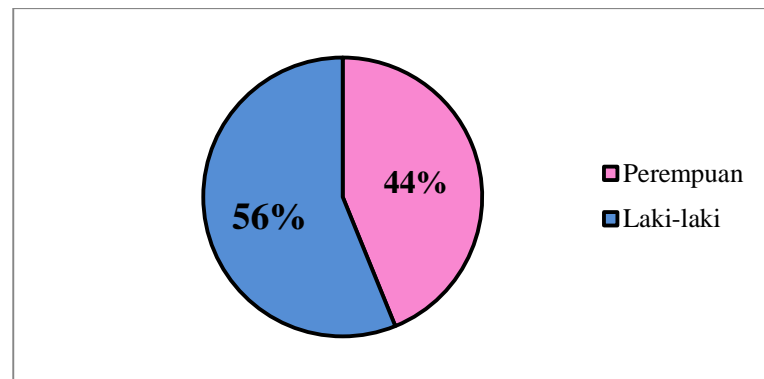
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengkaji interaksi obat yang terjadi pada pasien rawat jalan yang terdiagnosa DM tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta di RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2015. Sampel yang dipilih sebanyak 260 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi dari total populasi 4.440 lembar resep dengan metode pengambilan *simple random sampling*. Pengambilan data ini dilakukan dengan mengumpulkan informasi penggunaan obat melalui rekam medik pasien DM tipe 2 Rawat Jalan yang selanjutnya dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui gambaran interaksi obat dengan menggunakan *Drug Interaction Facts* dan *Stockley's Drug Interactions* serta dilakukan uji *Chi-Square* pada program SPSS untuk mengetahui hubungan antara jumlah penggunaan obat dengan potensi interaksi obat.

A. Karakteristik Pasien

1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dikategorikan dalam dua kelompok yaitu laki-laki (L) dan perempuan (P) seperti ditunjukkan pada Gambar 3.



(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Gambar 3. Gambaran Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Berdasarkan Gambar 3, dapat diketahui bahwa kejadian DM tipe 2 pada laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan, yaitu 146 pasien (56%) berjenis kelamin laki-laki dan sebanyak 114 pasien (44%) berjenis kelamin perempuan. Dari hasil penelitian ini dapat dikatakan bahwa laki-laki dan perempuan mempunyai potensi yang hampir sama pada kejadian penyakit DM tipe 2. Hal ini sesuai dengan pernyataan dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2013 menyatakan bahwa secara global tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki pada pasien DM tipe 2, hanya saja penderita DM tipe 2 dengan jenis kelamin laki-laki sedikit lebih besar dibandingkan dengan wanita yaitu 198 juta pasien berjenis kelamin laki-laki dan 184 juta pasien berjenis kelamin perempuan. Hal ini disampaikan pula pada hasil penelitian tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian DM tipe 2 di RS Dr. Kariadi bahwa variabel jenis kelamin tidak memiliki kemaknaan hubungan secara statistik (Wicaksono, 2011). Perbedaan kejadian DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin

kemungkinan dikarenakan oleh perbedaan pola hidup tiap individu yang kurang baik sehingga potensi kejadian DM tiap individu berbeda-beda.

2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

Gambaran karakteristik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul berdasarkan usia dibagi menjadi 6 kelompok, dimana penggolongan usia berdasarkan Riskesdas (2013) yaitu pada rentang usia 25-34 tahun, 35-44 tahun, 45-54 tahun, 55-64 tahun, 65-74 tahun, dan >75 tahun seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

| Rentang Usia | Jumlah | Persentase (%) |
|---------------------|---------------|-----------------------|
| 25-34 | 1 | 0,38 |
| 35-44 | 7 | 2,69 |
| 45-54 | 99 | 38,09 |
| 55-64 | 93 | 35,77 |
| 65-74 | 38 | 14,61 |
| >75 | 22 | 8,46 |
| Total | 260 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan karakteristik usia pasien, persentase paling besar terjadi pada rentang usia 45-54 tahun yaitu sebanyak 99 orang (38,09%) dari 260 sampel, sedangkan paling sedikit terjadi pada rentang usia 25-34 tahun yaitu sebanyak 1 orang (0,38%) dari 260 sampel. Dari data tersebut terdapat peningkatan kejadian DM tipe 2 yang tinggi pada usia lebih dari 45 tahun. Hal ini sesuai dengan Perkeni tahun 2011 yang menyatakan bahwa seseorang yang telah menginjak usia >45 tahun terjadi peningkatan risiko penyakit DM karena faktor degeneratif yaitu menurunnya fungsi tubuh. Akibat proses penuaan, penderita mengalami penyusutan fungsi sel-sel yang progresif. Sel β

yang tersisa pada umumnya masih aktif, namun sekresi insulinnya berkurang dan kepekaan reseptornya menurun sehingga mengakibatkan gula darah meningkat dan perlu dilakukan pemeriksaan gula darah secara rutin (Tjay & Rahardja, 2007). Namun persentase pada rentang usia 65 tahun keatas sedikit demi sedikit mengalami penurunan. Hal ini kemungkinan karena pasien pada kelompok usia tersebut sudah mengalami komplikasi yang berat sehingga tidak dapat datang berobat ke rumah sakit ataupun sebagian pasien telah meninggal dunia (Butarbutar dkk, 2012).

3. Karakteristik Pasien Berdasarkan Penyakit Penyerta

Penyakit DM tipe 2 dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang membahayakan jiwa maupun mempengaruhi kualitas hidup seseorang (Hongdiyanto dkk, 2014). Pasien yang diamati pada penelitian ini tidak hanya terdiagnosis DM tipe 2 saja melainkan juga terdapat diagnosis tambahan. Beberapa penyakit penyerta yang ditemukan merupakan bagian manifestasi klinik dari DM itu sendiri atau faktor risiko yang dapat memperparah perkembangan penyakit. Daftar penyakit penyerta pada pasien DM tipe 2 rawat jalan dapat ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Penyakit Penyerta

| Penyakit Penyerta | Jumlah | Persentase (%) |
|--------------------------------|---------------|-----------------------|
| Penyakit Kardiovaskuler | | |
| Angina pectoris | 20 | 5,28 |
| CAD | 14 | 3,69 |
| CHF | 23 | 6,10 |
| IHD | 32 | 8,44 |
| Hipertensi | 130 | 34,30 |
| STEMI/NSTEMI | 6 | 1,58 |
| Dislipidemia | 43 | 11,35 |

| Penyakit Penyerta | Jumlah | Persentase (%) |
|------------------------------------|---------------|-----------------------|
| Penyakit Ginjal | | |
| CKD | 13 | 3,43 |
| Nefrolitiasis | 2 | 0,53 |
| Penyakit Saluran Pernapasan | | |
| ISPA | 5 | 1,32 |
| TBC | 4 | 1,05 |
| Penyakit Sistem Saraf | | |
| Neuropati | 5 | 1,32 |
| Stroke | 1 | 0,26 |
| Vertigo | 10 | 2,65 |
| Lain-lain | | |
| Hiperuricemia | 61 | 16,09 |
| Alergi | 1 | 0,26 |
| Herpes | 1 | 0,26 |
| Ulkus | 4 | 1,05 |
| Musculospasme | 1 | 0,26 |
| Myalgia | 1 | 0,26 |
| Tendinitis | 1 | 0,26 |
| ISK | 1 | 0,26 |
| Total | 379 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan Tabel 2, penyakit penyerta yang paling banyak terjadi adalah hipertensi sebanyak 130 kasus. Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana seseorang memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada pemeriksaan berulang (PERKI, 2015). Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya DM yang dapat dimodifikasi sehingga perlu pengelolaan yang khusus agar dapat meminimalkan risiko dari penyakit tersebut (Perkeni, 2011). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyatakan bahwa adanya hubungan yang bermakna antara tekanan darah seseorang dengan kadar gula darah (Mutmainah, 2013). Resistensi yang terjadi dalam waktu yang lama pada penderita DM tipe 2 akan mengakibatkan hipertropi sel otot polos pembuluh

darah sehingga mendorong terjadinya hipertensi (Soegondo & Dyah, 2009). Pada pasien DM tipe 2, tidak hanya hipertensi saja yang menjadi faktor risiko penyakit DM melainkan ada pula penyakit lain seperti dislipidemia yang apabila tidak dikontrol akan mengawali terjadinya penyakit kardiovaskular dan stroke (Mutmainah, 2013).

Kasus pasien yang memiliki penyakit hiperurisemia pada penelitian ini juga terbilang tinggi yaitu 61 kasus. Hiperurisemia ini memiliki hubungan dengan penyakit DM. Hal ini terbukti bahwa resistensi insulin menyebabkan kenaikan kadar asam urat serum dengan meningkatkan produksi asam urat atau menurunkan fungsi ekskresi ginjal yang mungkin disebabkan oleh efek stimulasi insulin terhadap reabsorpsi asam urat di tubulus proksimal (Manzato, 2007).

B. Gambaran Pengobatan

1. Gambaran Pengobatan Berdasarkan Jumlah Obat

Pada penelitian ini, resep yang dianalisis sebanyak 260 lembar. Resep dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok resep yang memiliki kurang dari 5 jenis obat dan kelompok resep yang memiliki lebih atau sama dengan 5 jenis obat. Pembagian kelompok ini didasari dari teori yang menyatakan bahwa polifarmasi adalah penggunaan lima obat atau lebih secara bersamaan pada pasien yang sama (Dewi dkk, 2014). Pembagian kelompok jumlah resep ini selanjutnya akan dianalisis untuk mengetahui potensi interaksi obat berdasarkan jumlah penggunaan obat. Gambaran pengobatan berdasarkan jumlah obat dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Gambaran Pengobatan Berdasarkan Jumlah Obat

| Jumlah Obat | Jumlah | Persentase (%) |
|--------------------|---------------|-----------------------|
| ≥5 | 106 | 40,77 |
| <5 | 154 | 59,23 |
| Total | 260 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Dilihat dari Tabel 3, dapat diketahui bahwa gambaran pengobatan berdasarkan jumlah obat di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2015 lebih banyak meresepkan kurang dari 5 jenis obat yaitu sebanyak 154 lembar resep (59,23%) dan resep obat yang memiliki lebih atau sama dengan 5 jenis obat yaitu sebanyak 106 lembar resep (40,77%). Kombinasi dari beberapa obat pada pasien DM tipe 2 mungkin tidak dapat dihindari karena selain digunakan untuk mengendalikan kadar gula darah, obat-obat tersebut juga digunakan sebagai upaya pengendalian dari beberapa komplikasi yang muncul pada penderita DM tipe 2 (Kurniawan, 2010).

2. Gambaran Pengobatan Berdasarkan Penggunaan Obat pada Pasien DM Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Panembahan Senopati Bantul.

a. Obat DM

Pemberian terapi antidiabetes pada pasien DM tipe 2 bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari penyakit DM serta meningkatkan kualitas hidup penyandang DM (Perkeni, 2011). Pada penanganan DM tipe 2, penggunaan obat tunggal dapat dinilai adekuat dan ada juga pada sebagian kasus yang membutuhkan terapi kombinasi guna

mencapai target sasaran. Gambaran mengenai penggunaan antidiabetik tunggal serta kombinasinya dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Gambaran Penggunaan Obat Antidiabetes

| No | Penggunaan Obat | Nama Obat | Jumlah Resep | Total | % |
|--------------------------------|------------------|---|--------------|-------|-------|
| 1 | Obat tunggal | Insulin | 37 | 85 | 32,69 |
| | | Glimepirid | 6 | | |
| | | Metformin | 26 | | |
| | | Glibenklamid | 1 | | |
| | | Gliquidone | 12 | | |
| | | Acarbose | 3 | | |
| 2 | Kombinasi 2 obat | Gliquidone-Acarbose | 3 | 149 | 57,31 |
| | | Insulin-Acarbose | 3 | | |
| | | Insulin-Insulin | 6 | | |
| | | Glibenklamid-Metformin | 10 | | |
| | | Insulin-Metformin | 44 | | |
| | | Metformin-Gliquidone | 32 | | |
| | | Metformin-Acarbose | 5 | | |
| | | Glimepirid-Metformin | 30 | | |
| | | Insulin-Glimepirid | 7 | | |
| | | Pioglitazone-Insulin | 6 | | |
| Glimepirid-Pioglitazone | 3 | | | | |
| 3 | Kombinasi 3 obat | Insulin-Glimepirid-Metformin | 4 | 25 | 9,62 |
| | | Glimepirid-Metformin-Acarbose | 8 | | |
| | | Glimepirid-Pioglitazone-Acarbose | 1 | | |
| | | Insulin-Metformin-Acarbose | 2 | | |
| | | Insulin-Glimepirid-Pioglitazone | 7 | | |
| | | Gliquidone-Glimepirid-Metformin | 2 | | |
| Insulin-Metformin-Pioglitazone | 1 | | | | |
| 4 | Kombinasi 4 obat | Insulin-Metformin-Acarbose-Pioglitazone | 1 | 1 | 0,38 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Dari Tabel 4, penggunaan antidiabetes pada pasien DM tipe 2 yang dianalisis terbagi menjadi 4 kelompok yaitu penggunaan obat tunggal sebanyak 85 lembar resep (32,69%), kombinasi 2 obat sebanyak 149 lembar resep (57,31%), kombinasi 3 obat sebanyak 25 lembar resep (9,62%) dan kombinasi 4 obat sebanyak 1 lembar resep (0,38%).

Jumlah penggunaan antidiabetes dalam satu resep yang paling banyak digunakan/diresepkan di RSUD Panembahan Senopati Bantul

adalah kombinasi dua obat yaitu sebanyak 149 lembar (57,31%) dan yang paling sedikit diresepkan adalah kombinasi 4 obat antidiabetes, yaitu sebanyak 1 lembar (0,38%) dari 260 jumlah lembar resep. Kombinasi obat pada terapi antidiabetes dapat dilakukan dengan memilih obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme kerja berbeda. Bila sasaran kadar gula darah belum tercapai, dapat diberikan kombinasi tiga obat oral dari kelompok yang berbeda atau kombinasi obat oral dengan insulin (Perkeni, 2011). Berdasarkan hasil pengamatan, kombinasi obat yang paling banyak diresepkan adalah metformin dan insulin.

Metformin merupakan suatu antidiabetes yang bekerja meningkatkan sensitifitas reseptor insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemik sedangkan insulin dapat diberikan pada pasien dengan keadaan tertentu atau mengalami kegagalan terapi dengan kombinasi oral antidiabetik dosis optimal (Perkeni, 2011). Menurut ADA tahun 2015 dalam manajemen terapi hiperglikemik, metformin adalah obat lini pertama terapi tunggal dalam penanganan DM tipe 2, selain itu juga sebagai lini pertama dalam terapi kombinasi dengan obat antidiabetik lainnya.

Menurut Suherman (2007), pasien DM yang tidak memberikan respon terhadap sulfonilurea dapat diberikan metformin atau digunakan sebagai terapi kombinasi bersama insulin atau sulfonilurea. Diketahui kombinasi obat metformin dengan insulin yang diberikan pada pasien DM dapat menyederhanakan jadwal pemberian insulin dan dapat menurunkan

berat badan (Perkeni, 2007). Berdasarkan hasil penelitian lain menunjukkan bahwa kombinasi insulin-metformin mempengaruhi kadar GDP dan HbA1C secara signifikan dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Natsir dkk, 2013). Menurut Pramestiningtyas (2014), terapi kombinasi insulin-metformin dinilai lebih *cost-effective* dibandingkan terapi insulin tunggal dalam hal penurunan kadar GDS.

b. Obat Non-DM

Pada sebagian besar pasien DM tipe 2 tidak hanya mendapatkan resep obat pengontrol kadar gula darah saja, melainkan diresepkan pula obat lain selain obat hiperglikemik. Hal ini terjadi karena penyakit DM dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien sehingga diberikanlah terapi agen lain guna menangani komplikasi yang terjadi (Hongdiyanto dkk., 2014). Gambaran pengobatan penyakit komplikasi pada pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2015 dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Gambaran Penggunaan Obat Non-DM pada Pasien DM Tipe 2

| Jenis Obat | Nama Obat | Jumlah | Total | % |
|--------------------|------------------|--------|-------|-------|
| Antihipertensi | Amlodipin | 50 | 204 | 32,69 |
| | Valsartan | 37 | | |
| | Bisoprolol | 43 | | |
| | Candesartan | 49 | | |
| | Lisinopril | 3 | | |
| Antihipertensi | Captopril | 15 | 66 | 10,58 |
| | Imidapril | 4 | | |
| | Irbesartan | 1 | | |
| | Nifedipin | 2 | | |
| Diuretik | Furosemid | 54 | 66 | 10,58 |
| | Spironolakton | 6 | | |
| | Hidroklorotiazid | 6 | | |
| Antiplatelet | Aspirin | 47 | 94 | 15,06 |
| | Clopidogrel | 47 | | |
| Antihiperurisemia | Alopurinol | 59 | 59 | 9,45 |
| Antikonvulsan | Gabapentin | 32 | 32 | 5,13 |
| Antihiperlipidemia | Simvastatin | 25 | 52 | 8,33 |

| Jenis Obat | Nama Obat | Jumlah | Total | % |
|------------------------|------------------|------------|------------|------------|
| Antihiperlipidemia | Fenofibrat | 3 | | |
| | Gemfibrosil | 24 | | |
| Antiemetik | Domperidon | 2 | 2 | 0,32 |
| Antibiotik | Cefixime | 1 | 8 | 1,28 |
| | Co. Amoksiklav | 1 | | |
| | Klindamisin | 2 | | |
| | FDC | 4 | | |
| Antivirus | Acyclovir | 1 | 1 | 0,16 |
| Digitalis | Digoksin | 1 | 1 | 0,16 |
| Mukolitik | Ambroxol | 2 | 3 | 0,49 |
| | N asetilsistein | 1 | | |
| Proton Pump Inhibitor | Lansoprazol | 1 | 1 | 0,16 |
| Alfa Adrenergik Agonis | Tizanidin | 1 | 1 | 0,16 |
| Vasodilator | ISDN | 34 | 34 | 5,44 |
| Antihistamin | Mertigo | 9 | 10 | 1,60 |
| | Cetirizine | 1 | | |
| Antitusif | Dextrometopan | 1 | 1 | 0,16 |
| NSAID | Meloxicam | 8 | 16 | 2,57 |
| | Parasetamol | 2 | | |
| | Diklofenak | 5 | | |
| | Tramadol | 1 | | |
| Selektif β 2 | Fenoterol HBr | 2 | 2 | 0,33 |
| Adrenoreseptor | | | | |
| Suplemen | KSR | 17 | 37 | 5,93 |
| | Vit B | 7 | | |
| | Vit B6 | 2 | | |
| | Kalsium karbonat | 3 | | |
| | Asam folat | 1 | | |
| | Asam | 2 | | |
| | ursodeoksikolik | | | |
| | Glukosamin | 2 | | |
| | Citicolin | 3 | | |
| Total | | 624 | 624 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan Tabel 5, obat yang paling banyak digunakan sebagai agen pengobatan komplikasi pada pasien DM tipe 2 adalah alopurinol. Alopurinol merupakan salah satu agen antihiperurisemia dengan cara menghambat *xantin oksidase*, yaitu enzim yang dapat mengubah hipoxantin menjadi xantin kemudian menjadi asam urat (Johnstone, 2008). Hiperurisemia adalah suatu keadaan dimana kadar asam urat serum diatas normal yang lama kelamaan dapat merusak sendi, jaringan lunak, dan ginjal. Keadaan hiperurisemia ini 90% diakibatkan oleh

kelainan proses metabolisme dalam tubuh yang berhubungan dengan DM, obesitas, hipertensi dan dislipidemia (Dianati, 2015).

Agen lain yang banyak digunakan dalam menangani komplikasi pada pasien DM tipe 2 adalah furosemid, yang merupakan suatu agen golongan loop diuretik. Mekanisme dari furosemid ini adalah menghambat reabsorpsi Na^+ pada lengkung Henle (Tjay & Rahardja, 2007). Furosemid adalah salah satu agen yang direkomendasikan sebagai terapi penanganan kasus hipertensi dan sebagai terapi awal pada pasien dengan kondisi hipertensi berat dengan edema pulmonal akut dan dapat disertai juga dengan peningkatan biomarker enzim jantung (PERKI, 2015).

Amlodipin merupakan salah satu contoh obat yang paling banyak diresepkan. Amlodipin merupakan agen antihipertensi golongan *calcium channel blocker* dihidropiridin dengan mekanisme menghambat ion kalsium masuk pada otot polos vaskuler dan miokardium selama depolarisasi sehingga menghasilkan relaksasi otot polos vaskuler koroner dan vasodilatasi koroner serta meningkatkan pasokan oksigen miokard pada pasien angina vasospastik (Gusmira, 2010). Berdasarkan studi menunjukkan bahwa pasien yang menderita DM tipe 2 disertai hipertensi terjadi penurunan morbiditas dan mortalitas pada pasien yang menggunakan amlodipin dan ACEi dibandingkan dengan hidroklorotiazid dan benazepril (ADA, 2016).

C. Analisis Interaksi Obat

Interaksi obat adalah suatu kejadian dimana terdapat pengaruh suatu obat terhadap obat lain di dalam tubuh (Suprapti, 2011). Interaksi obat dapat menyebabkan *advers drug reactions* apabila potensi terjadinya interaksi tersebut tidak diketahui sebelumnya sehingga tidak dapat dilakukan upaya-upaya optimalisasi (Sari dkk, 2007). Menurut Tatro (2010), dalam mengevaluasi terjadinya interaksi obat, perlu mengetahui signifikansi klinis dari interaksi obat tersebut. Faktor utama yang menentukan signifikansi klinis adalah level signifikansi (*significance rating*) yang berdasarkan pada mekanisme interaksi, onset terjadinya interaksi, tingkat keparahan interaksi, dan dokumentasi interaksi secara klinis.

1. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi

Analisis terhadap 260 lembar resep pasien DM tipe 2 diperoleh hasil bahwa terdapat total potensi kejadian interaksi obat yaitu sebanyak 203 kasus yang terdiri dari 71 kasus (34,97%) interaksi farmakokinetik, 63 kasus (31,04%) interaksi farmakodinamik, dan 69 kasus (33,99%) interaksi yang tidak diketahui. Gambaran dan distribusi interaksi obat pada pasien DM tipe 2 berdasarkan mekanisme interaksi dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Gambaran Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme Interaksi

| No | Mekanisme Interaksi | Obat A | Obat B | Jumlah Kejadian | Total | % |
|----|---------------------|-------------|-------------|-----------------|-------|-------|
| 1 | Farmakokinetik | Bisoprolol | Aspirin | 28 | 71 | 34,97 |
| | | Metformin | Akarbose | 15 | | |
| | | Clopidogrel | Simvastatin | 13 | | |
| | | Aspirin | Meloxicam | 1 | | |
| | | Glimepirid | Gemfibrosil | 12 | | |
| | | Glimepirid | Rifampisin | 2 | | |

| No | Mekanisme Interaksi | Obat A | Obat B | Jumlah Kejadian | Total | % |
|--------------|---------------------|--------------|--------------|-----------------|------------|------------|
| 2 | Farmakodinamik | Glimepirid | Aspirin | 9 | 63 | 31,04 |
| | | Insulin | Aspirin | 29 | | |
| | | Pioglitazone | Insulin | 15 | | |
| | | Glimepirid | Captopril | 2 | | |
| | | Valsartan | Spiroolakton | 6 | | |
| | | Nifedipin | Bisoprolol | 1 | | |
| | | Furosemid | Digoksin | 1 | | |
| 3 | Tidak diketahui | Glimepirid | Furosemid | 9 | 69 | 33,99 |
| | | Furosemid | Aspirin | 11 | | |
| | | Aspirin | Clopidogrel | 35 | | |
| | | Alopurinol | Captopril | 7 | | |
| | | Glimepirid | Simvastatin | 6 | | |
| | | Simvastatin | Gemfibrosil | 1 | | |
| Total | | | | 203 | 203 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan hasil pengamatan, interaksi obat yang banyak terjadi adalah mekanisme farmakokinetik yaitu sebesar 34,97%. Hal ini menunjukkan bahwa potensi interaksi lebih banyak terjadi pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi yang dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat. Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diprediksi dan diberlakukan untuk obat lainnya walaupun masih dalam satu kelas terapi. Hal ini disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda (Gitawati, 2008). Beberapa alternatif penatalaksanaan interaksi obat yang dapat dilakukan adalah menghindari kombinasi obat yang berpotensi menimbulkan interaksi dengan cara memilih obat pengganti yang tidak berinteraksi, penyesuaian dosis obat, pemantauan pasien atau meneruskan pengobatan seperti sebelumnya jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal atau bila interaksi tersebut tidak bermakna secara klinis (Fragley, 2003).

2. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Onset

Interaksi obat berdasarkan onset pada pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul ditunjukkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Onset Interaksi

| Onset | Obat A | Obat B | Jumlah Kejadian | Total Kejadian | Persentase (%) |
|--------------|--------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|
| Cepat | Bisoprolol | Aspirin | 28 | 46 | 22,66 |
| | Metformin | Akarbose | 15 | | |
| | Glimepirid | Captopril | 2 | | |
| | Nifedipin | Bisoprolol | 1 | | |
| Tertunda | Aspirin | Clopidogrel | 35 | 157 | 77,34 |
| | Aspirin | Meloxicam | 1 | | |
| | Glimepirid | Aspirin | 9 | | |
| | Glimepirid | Furosemid | 9 | | |
| | Furosemid | Aspirin | 11 | | |
| | Insulin | Aspirin | 29 | | |
| | Clopidogrel | Simvastatin | 13 | | |
| | Pioglitazone | Insulin | 15 | | |
| | Alopurinol | Captopril | 7 | | |
| | Glimepirid | Gemfibrosil | 12 | | |
| | Glimepirid | Simvastatin | 6 | | |
| | Simvastatin | Gemfibrosil | 1 | | |
| | Valsartan | Spironolakton | 6 | | |
| | Furosemid | Digoksin | 1 | | |
| | Glimepirid | Rifampisin | 2 | | |
| Total | | | 203 | 203 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan Tabel 7 dapat dijelaskan bahwa kejadian interaksi obat pada pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul secara teoritik menunjukkan terdapat 46 kejadian dengan onset cepat (22,66%) dan 157 kejadian dengan onset lambat (77,34%). Berdasarkan Tatro tahun 2010 menjelaskan bahwa interaksi obat dengan onset cepat perlu penanganan yang segera karena efek yang ditimbulkan akan muncul dalam waktu 24 jam setelah pemberian obat, sedangkan efek yang ditimbulkan dari interaksi obat dengan

onset lambat akan muncul setelah beberapa hari bahkan beberapa minggu setelah pemberian obat. Oleh karena itu untuk obat yang berinteraksi dengan onset cepat diperlukan monitoring selama 24 jam sedangkan untuk interaksi obat dengan onset lambat diperlukan monitoring dalam waktu yang lebih lama.

Interaksi obat dengan onset cepat yang banyak terjadi pada pasien DM tipe 2 yaitu bisoprolol dan aspirin dengan jumlah 28 kejadian. Efek interaksi dari kedua obat ini yaitu aspirin dapat menurunkan efek dari bisoprolol sebagai antihipertensi dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin sehingga aktivitas antihipertensi menurun, sehingga diperlukan monitoring secara ketat terhadap tekanan darah selama 24 jam. Salah satu contoh interaksi obat dengan onset lambat pada pasien DM tipe 2 yaitu furosemid dan digoksin yang dapat menyebabkan gangguan elektrolit yaitu meningkatkan ekskresi kalium dan magnesium sehingga mempengaruhi kerja otot jantung, sehingga perlu monitoring kadar kalium dan magnesium dalam beberapa hari bahkan minggu (Tatro, 2010).

3. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Tingkat keparahan interaksi suatu obat dibagi menjadi 3, yaitu *mayor* (berat), *moderat* (sedang), dan *minor* (ringan). Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan pada pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senapati Bantul ditunjukkan pada Tabel 8.

Tabel 8. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

| Tingkat Keparahan | Obat A | Obat B | Jumlah Kejadian | Total Kejadian | Persentase (%) |
|-------------------|-------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|
| <i>Mayor</i> | Aspirin | Clopidogrel | 35 | 51 | 25,12 |
| | Aspirin | Meloxicam | 1 | | |
| | Alopurinol | Captopril | 7 | | |
| | Simvastatin | Gemfibrosil | 1 | | |
| | Valsartan | Spirolakton | 6 | | |
| | Furosemid | Digoksin | 1 | | |

| Tingkat Keparahan | Obat A | Obat B | Jumlah Kejadian | Total Kejadian | Persentase (%) |
|-------------------|--------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|
| <i>Moderat</i> | Glimepirid | Aspirin | 9 | 98 | 48,27 |
| | Bisoprolol | Aspirin | 28 | | |
| | Insulin | Aspirin | 29 | | |
| | Pioglitazone | Insulin | 15 | | |
| | Glimepirid | Gemfibrosil | 12 | | |
| | Glimepirid | Captopril | 2 | | |
| | Glimepirid | Rifampisin | 2 | | |
| | Nifedipin | Bisoprolol | 1 | | |
| <i>Minor</i> | Glimepirid | Furosemid | 9 | 54 | 26,61 |
| | Furosemid | Aspirin | 11 | | |
| | Metformin | Akarbose | 15 | | |
| | Clopidogrel | Simvastatin | 13 | | |
| | Glimepirid | Simvastatin | 6 | | |
| Total | | | 203 | 203 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan tingkat keparahan yang disajikan pada Tabel 8 dapat dijelaskan bahwa kejadian interaksi obat pada terapi DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2015 secara teoritik terdapat 51 kejadian (25,12%) dengan tingkat keparahan *mayor*, 98 kejadian (48,28%) dengan tingkat keparahan *moderat*, dan 54 kejadian (26,60%) dengan tingkat keparahan *minor*. Tingkat keparahan interaksi yang mendominasi pada penelitian ini adalah tingkat keparahan *moderat*/sedang, hal ini sejalan dengan penelitian Handayani (2015) dan Utami (2013) dimana tingkat keparahan sedang paling banyak terjadi dalam persepsian obat antidiabetik oral pasien rawat jalan.

Menurut Bailie (2004), interaksi yang memiliki tingkat keparahan mayor berkemungkinan besar membahayakan pasien baik kerusakan permanen hingga menyangkut nyawa pasien, sehingga penghentian obat harus dilakukan. Salah satu contoh yang paling banyak terjadi yaitu aspirin dan clopidogrel yang dari kedua obat ini memiliki kesamaan efek (sinergis) sehingga dapat meningkatkan risiko pendarahan khususnya pada pasien TIA ataupun stroke (Tatro, 2013).

Interaksi yang termasuk dalam tingkat keparahan moderat kemungkinan dapat menyebabkan memburuknya status klinis pasien sehingga perlu pengobatan tambahan atau rawat inap perlu diperpanjang (Bailie dkk., 2004). Salah satu contoh yang paling banyak terjadi yaitu insulin dan aspirin yang dari kedua obat ini dapat menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan $\pm 15\%$ apabila salisilat yang digunakan berfungsi sebagai analgesik, namun pada dosis yang lebih rendah tidak memberikan efek yang buruk pada pasien DM (Stockley, 2006).

Interaksi obat lain yang banyak terjadi pada tingkat moderat adalah interaksi antara bisoprolol dan aspirin. Pemberian bisoprolol dan aspirin dapat menyebabkan penurunan efek dari bisoprolol sebagai antihipertensi dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin sehingga aktivitas antihipertensi menurun. Selain melemahkan efek antihipertensi dari β blocker, aspirin juga dapat melemahkan efek β blocker pada fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung kronis, mekanisme dari efek ini belum diketahui secara pasti. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah cepat (Tatro, 2013). Penanganan yang dapat dilakukan pada pasien yang menggunakan kombinasi obat ini perlu dilakukan monitoring tekanan darah dan apabila pasien memiliki riwayat gagal jantung perlu dilakukan monitoring LVEF dan status klinis pasien serta apabila terjadi interaksi maka dapat diatasi dengan penurunan dosis ataupun mengganti dengan agen lain (Tatro, 2010).

Interaksi yang termasuk dalam tingkat keparahan minor memiliki efek yang dinilai ringan dan tidak signifikan mempengaruhi hasil terapeutik. Salah satu contoh interaksi dengan tingkat keparahan minor yaitu clopidogrel dan simvastatin.

Pemberian clopidogrel dan simvastatin secara bersamaan dapat menghambat efek dari clopidogrel sebagai agen antiplatelet dengan cara menghambat metabolisme clopidogrel menjadi bentuk aktifnya melalui enzim CYP3A4. Bukti klinis tentang kejadian interaksi kedua obat ini masih sangat terbatas (Tatro, 2013). Interaksi obat yang termasuk dalam tingkat keparahan minor lain adalah metformin dan akarbosa. Pemberian metformin dan akarbosa secara bersamaan dapat menurunkan kadar plasma metformin dalam darah dengan menghambat penyerapan metformin dalam usus (Tatro, 2013). Dari 19 pasien diabetes yang diberikan akarbosa dengan dosis 50mg atau 100mg tiga kali sehari dan metformin 500mg dua kali sehari, ditemukan akarbosa menurunkan kadar metformin yaitu dengan penurunan AUC 12-13% dengan penurunan maksimum sebesar 17-20% (Stockley, 2008).

4. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Interaksi

Interaksi obat berdasarkan dokumentasi interaksi terbagi menjadi 5 kelompok, yaitu interaksi yang sudah sangat jelas terjadi dan telah terbukti muncul pada suatu penelitian terkontrol (*Established*), interaksi obat yang kemungkinan besar terjadi namun belum terbukti secara klinis (*Probable*), interaksi obat yang diduga dapat terjadi karena terdapat beberapa data valid namun perlu penelitian lebih lanjut (*Suspected*), interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas (*Possible*), dan interaksi obat yang masih meragukan karena tidak ada bukti yang cukup mendukung (*Unlikely*). Interaksi obat berdasarkan dokumentasi interaksi ditunjukkan pada Tabel 9.

Tabel 9. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Interaksi

| Dokumentasi | Obat A | Obat B | Jmlh Kejadian | Total | % |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|------------|------------|
| <i>Established</i> | - | - | - | - | - |
| <i>Probable</i> | Glimepirid | Aspirin | 9 | 77 | 37,93 |
| | Insulin | Aspirin | 29 | | |
| | Aspirin | Clopidogrel | 35 | | |
| | Simvastatin | Gemfibrosil | 1 | | |
| | Furosemid | Digoksin | 1 | | |
| | Glimepirid | Rifampisin | 2 | | |
| <i>Suspected</i> | Bisoprolol | Aspirin | 28 | 37 | 18,23 |
| | Aspirin | Meloxicam | 1 | | |
| | Glimepirid | Captopril | 2 | | |
| | Valsartan | Spiroolakton | 6 | | |
| <i>Possible</i> | Glimepirid | Furosemid | 9 | 83 | 40,89 |
| | Furosemid | Aspirin | 11 | | |
| | Metformin | Akarbose | 15 | | |
| | Clopidogrel | Simvastatin | 13 | | |
| | Pioglitazone | Insulin | 15 | | |
| | Alopurinol | Captopril | 7 | | |
| | Glimepirid | Gemfibrosil | 12 | | |
| | Nifedipin | Bisoprolol | 1 | | |
| <i>Unlikely</i> | Glimepirid | Simvastatin | 6 | 6 | 2,95 |
| Total | | | 203 | 203 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan Tabel 9 menunjukkan bahwa terapi untuk pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2015 secara teoritik tidak terdapat kejadian dengan dokumentasi interaksi obat yang sudah sangat jelas terjadi dan telah terbukti muncul pada suatu penelitian (*established*), 77 kejadian (37,93%) dengan dokumentasi interaksi obat yang kemungkinan terjadi namun belum terbukti secara klinis (*probable*), 37 kejadian (18,23%) dengan dokumentasi interaksi obat yang diduga dapat terjadi (*suspected*), 83 kejadian (40,89%) dengan dokumentasi interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas (*possible*), dan 6 kejadian (2,95%) dengan dokumentasi interaksi obat yang kemungkinan terjadinya masih meragukan karena tidak ada

bukti yang cukup mendukung tentang adanya perubahan efek klinik (*unlikely*). Dokumentasi interaksi yang mendominasi pada penelitian ini adalah interaksi obat dengan dokumentasi interaksi *possible*, yang berarti interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang menunjang adanya interaksi masih sangat terbatas, sehingga perlu dilakukan monitoring guna mewaspadaikan apabila interaksi obat menunjukkan signifikansinya secara klinis.

5. Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

Interaksi obat berdasarkan level signifikansi dibagi menjadi 5 kelompok seperti ditunjukkan pada Tabel 10.

Tabel 10. Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Level Signifikansi

| Level Signifikansi | Obat A | Obat B | Jumlah Kejadian | Total Kejadian | Persentase (%) |
|--------------------|-------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|
| 1 | Aspirin | Clopidogrel | 35 | 44 | 21,67 |
| | Aspirin | Meloxicam | 1 | | |
| | Simvastatin | Gemfibrosil | 1 | | |
| | Valsartan | Spirolakton | 6 | | |
| | Furosemid | Digoksin | 1 | | |
| 2 | Glimepirid | Aspirin | 9 | 70 | 34,48 |
| | Bisoprolol | Aspirin | 28 | | |
| | Insulin | Aspirin | 29 | | |
| | Glimepirid | Captopril | 2 | | |
| | Glimepirid | Rifampisin | 2 | | |
| 3 | - | - | - | - | - |
| 4 | Pioglitazon | Insulin | 15 | 35 | 17,25 |
| | Alopurinol | Captopril | 7 | | |
| | Glimepirid | Gemfibrosil | 12 | | |
| | Nifedipin | Bisoprolol | 1 | | |
| 5 | Glimepirid | Furosemid | 9 | 54 | 26,60 |
| | Furosemid | Aspirin | 11 | | |
| | Metformin | Akarbose | 15 | | |
| | Clopidogrel | Simvastatin | 13 | | |
| | Glimepirid | Simvastatin | 6 | | |
| Total | | | 203 | 203 | 100 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan Tabel 10 menunjukkan bahwa kejadian interaksi obat berdasarkan level signifikansi pada pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul secara teoritik terdapat 44 kejadian (21,67%) dengan level signifikansi 1, 70 kejadian (34,48%) dengan level signifikansi 2, tidak terdapat kejadian pada level signifikansi 3, 35 kejadian (17,25%) dengan level signifikansi 4, dan 54 kejadian (26,60%) dengan level signifikansi 5. Sebagian besar interaksi secara teoritik berada pada level signifikansi 2 yang berarti interaksi yang terjadi menghasilkan efek berat atau berbahaya dan sudah ada data yang mendukung kejadian interaksi, sehingga perlu dilakukan tindakan khusus untuk mengatasi interaksi yang terjadi.

Berikut penjelasan dari masing-masing level signifikansi interaksi yang terjadi pada pasien secara teoritik:

a. Interaksi Level Signifikansi 1

Interaksi obat dengan level signifikansi 1 merupakan suatu interaksi dimana efek yang dihasilkan menyebabkan kerusakan permanen dan dapat menyebabkan kematian yang disertai data pendukung kejadian interaksi (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 5 macam jenis obat yang interaksinya menempati level signifikansi 1.

1) Aspirin dan Clopidogrel

Aspirin dan clopidogrel merupakan suatu agen yang memiliki efek farmakologis yang sama namun cara kerja dari kedua obat ini berbeda, sehingga apabila diberikan secara bersamaan dapat terjadi peningkatan efek dari kedua obat yang menyebabkan terjadinya pendarahan dan

dapat menurunkan kadar hemoglobin dan hematokrit dari pasien (Kurniajaturiatama, 2013). Mekanisme terjadinya interaksi dari kedua obat ini belum diketahui secara pasti, namun onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *mayor* (Tatro, 2013).

Hasil penelitian Kurniajaturiatama tahun 2013 menunjukkan bahwa dari 5 orang pasien yang menerima obat aspirin dan clopidogrel mengalami penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit selama penggunaan obat secara bersamaan, sehingga sebaiknya dalam penggunaan obat ini tidak diberikan secara bersamaan. Jika tidak dapat dihindari, penatalaksanaan yang dapat dilakukan yaitu melakukan pemantauan PT (*Protrombin Time*), penganturan dosis, penggantian atau bahkan penghentian penggunaan obat tersebut pada pasien.

2) Aspirin dan Meloxicam

Pemberian aspirin dan meloxicam dapat menyebabkan penurunan efek kardioprotektif dari aspirin. Mekanisme interaksi dari kedua obat ini adalah secara farmakodinamik yaitu dengan penghambatan secara kompetitif jalur asetilasi pada cycloooksigenase platelet. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *mayor*. Penatalaksanaan yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan jeda pemberian NSAID minimal 1 jam setelah mengkonsumsi aspirin salut enterik sebagai agen kardioprotektif (Tatro, 2013).

3) Simvastatin dan Gemfibrosil

Simvastatin dan gemfibrosil merupakan obat yang digunakan dalam mengatasi dislipidemia. Pemberian simvastatin dan gemfibrosil dapat meningkatkan risiko miopati ataupun rhabdomyolisis. Mekanisme interaksi dari kedua obat ini masih belum diketahui. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *mayor* (Tatro, 2013).

Pemberian simvastatin bersamaan dengan gemfibrosil tidak direkomendasikan, kecuali manfaat dari terapi kombinasi ini melebihi risikonya. Apabila terapi kombinasi simvastatin/gemfibrosil perlu diberikan, direkomendasikan agar dosis harian simvastatin tidak melebihi 10mg (FDA, 2011).

4) Valsartan dan Spironolakton

Pemberian valsartan dan spironolakton akan memberikan efek yang sinergis yaitu dengan meningkatkan konsentrasi kalium pada pasien yang berisiko tinggi seperti gangguan ginjal dan DM tipe 2. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *mayor*. Penatalaksanaan yang dapat dilakukan yaitu dengan memonitori kadar kalium dan fungsi renal pasien yang menerima obat tersebut, selain itu pertimbangkan estimasi Ccr pada pasien lanjut usia dan pasien yang memiliki risiko tinggi (Tatro, 2013).

5) Furosemid dan Digoksin

Interaksi antara furosemid dengan digoksin dapat terjadi karena furosemid merupakan diuretik kuat yang dapat mengganggu keseimbangan elektrolit yang mengakibatkan terjadinya aritmia yang diinduksi oleh digoksin (Yasin dkk., 2008). Mekanisme interaksi dari kedua obat ini adalah secara farmakodinamik dengan cara peningkatan ekskresi kalium sehingga terjadi hipokalemia yang dapat mempengaruhi kerja otot jantung. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *mayor* (Tatro, 2013).

Pengawasan yang disarankan dalam menangani kejadian interaksi dari kedua obat ini adalah memonitori kadar kalium, bila kadarnya rendah sebaiknya diberikan suplemen kalium namun apabila kadar kalium tetap menurun sebaiknya gunakan diuretik hemat kalium seperti spironolakton (Sari dkk., 2012).

b. Interaksi Level Signifikansi 2

Interaksi obat dengan level signifikansi 2 merupakan suatu interaksi dimana efek yang dihasilkan bersifat berat atau berbahaya dan sudah ada data yang mendukung kejadian interaksi (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 5 macam jenis obat yang interaksinya menempati level signifikansi 2.

1) Glimepirid dan Aspirin

Pemberian obat aspirin pada terapi glimepirid dapat meningkatkan efek hipoglikemik. Mekanisme interaksi dari kedua obat ini secara

farmakodinamik yaitu salisilat dapat menurunkan level glukosa plasma basal dan meningkatkan sekresi insulin. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderat*. Penanganan yang dapat dilakukan dari interaksi ini adalah memonitori kadar gula darah pasien, jika efek hipoglikemik yang ditimbulkan terus menerus terjadi, direkomendasikan untuk penurunan dosis sulfonilurea atau pertimbangkan penggunaan terapi alternatif dengan asetaminofen (Tatro, 2013).

2) Bisoprolol dan Aspirin

Pemberian bisoprolol dan aspirin dapat menyebabkan penurunan efek dari bisoprolol sebagai antihipertensi dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin sehingga aktivitas antihipertensi menurun. Selain melemahkan efek antihipertensi dari β blocker, aspirin juga dapat melemahkan efek β blocker pada fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien gagal jantung kronis, mekanisme dari efek ini belum diketahui secara pasti. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah cepat dengan tingkat keparahan *moderat* (Tatro, 2013). Penanganan yang dapat dilakukan pada pasien yang menggunakan kombinasi obat ini perlu dimonitori tekanan darahnya dan apabila pasien memiliki riwayat gagal jantung perlu dilakukan monitoring LVEF dan status klinis pasien serta apabila terjadi interaksi maka dapat diatasi dengan penurunan dosis ataupun mengganti dengan agen lain (Tatro, 2010).

3) Insulin dan Aspirin

Pemberian insulin dan aspirin dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa darah pasien. Mekanisme interaksi yang terjadi secara farmakodinamik yaitu aspirin meningkatkan konsentrasi insulin sehingga respon insulin terhadap glukosa menjadi meningkat. Onset dari efek interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderat*. Penanganan yang perlu dilakukan dari efek yang ditimbulkan adalah memonitori kadar glukosa darah dan pengaturan dosis insulin sesuai dengan yang dibutuhkan (Tatro, 2013).

4) Glimepirid dan Captopril

Pemberian glimepirid dan captopril dapat meningkatkan risiko hipoglikemik dengan mekanisme yang belum diketahui atau kemungkinan terjadi peningkatan sensitivitas insulin oleh *ACE inhibitor* (Tatro, 2013). Berdasarkan hasil *case report*, *case control* dan *pharmacological study* dalam Stockley (2008) menunjukkan bahwa pemberian ACEi dan ADO atau insulin dapat meningkatkan efek hipoglikemik. Onset efek dari interaksi kedua obat ini adalah cepat dengan tingkat keparahan *moderat*, sehingga perlu dimonitori kadar gula darah (Tatro, 2013).

5) Glimepirid dan Rifampisin

Rifampisin merupakan penginduksi enzim pemetabolisme yang poten. Pada kasus pemberian glimepirid dan rifampisin dapat meningkatkan metabolisme dari glimepirid sehingga menyebabkan

hiperglikemik. Enzim yang terlibat pada kasus ini adalah CYP2C9 (Stockley, 2006). Onset efek yang ditimbulkan dari interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderat*. Penanganan yang perlu dilakukan dalam mengatasi efek yang ditimbulkan adalah memonitori kadar glukosa darah dan tingkatkan dosis glimepirid apabila dibutuhkan (Tatro, 2013).

c. Interaksi Level Signifikansi 4

Interaksi obat dengan level signifikansi 4 merupakan suatu interaksi dimana efek yang dihasilkan bersifat berat namun data yang ada masih kurang mendukung kejadian interaksi (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 4 macam jenis obat yang interaksinya menempati level signifikansi 4.

1) Pioglitazone dan Insulin

Pemberian pioglitazone dan insulin dapat menyebabkan retensi cairan dan edema perifer yang dapat memperburuk keadaan atau menyebabkan gagal jantung (Stockley, 2006). Berdasarkan studi RCT menyebutkan bahwa kombinasi pioglitazone dengan insulin dapat menyebabkan retensi cairan dan edema perifer yang dapat memperburuk keadaan atau menyebabkan gagal jantung (Stockley, 2008). Mekanisme interaksi dari kedua obat ini belum diketahui secara pasti, kemungkinan terjadi efek sinergis atau aditif. Onset efek interaksi yang muncul dari kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderat*. Penanganan yang dapat dilakukan adalah

memonitori perkembangan edema selama penggunaan kombinasi obat tersebut (Tatro, 2013).

2) Alopurinol dan Captopril

Pemberian alopurinol dan captopril dapat meningkatkan risiko terjadinya reaksi hipersensitivitas dengan mekanisme yang belum diketahui sehingga apabila digunakan secara bersamaan perlu pemantauan yang ketat dari gejala yang muncul karena reaksi hipersensitivitas seperti reaksi kulit, atau jumlah sel darah putih yang rendah (sakit tenggorokan, demam), serta jika pasien memiliki gangguan ginjal. Bukti lain menyebutkan pada pasien diabetes dengan gagal ginjal kronik yang menggunakan captopril dan alopurinol menyebabkan arthralgia dan myalgia, sedangkan pada penderita gagal ginjal kronik dapat menyebabkan dermatitis pada wajah apabila menggunakan kedua obat tersebut (Stockley, 2008). Onset efek interaksi yang muncul dari kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderat* (Tatro, 2013).

3) Glimepirid dan Gemfibrosil

Pemberian glimepirid dan gemfibrosil dapat meningkatkan efek hipoglikemia dengan cara menghambat metabolisme dari glimepirid melalui enzim CYP2C9. Onset efek interaksi yang muncul dari kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderat* (Tatro, 2013). Sebuah studi menyebutkan pada 10 subyek sehat yang diberikan 600mg dua kali sehari dalam 5 dosis dapat meningkatkan

AUC dari 500mg glimepirid dosis tunggal sebesar 23%, namun perubahan ini dinilai tidak signifikan (Stockley, 2006).

4) Nifedipin dan Bisoprolol

Nifedipin dan bisoprolol merupakan suatu agen antihipertensi dengan mekanisme yang berbeda. Pemberian nifedipin dan bisoprolol dapat bersifat aditif ataupun sinergis dengan mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Onset interaksi dari kedua obat ini berlangsung secara cepat dengan tingkat keparahan *moderat*. Penanganan yang dapat dilakukan dalam mengatasi interaksi kedua obat ini adalah memonitori fungsi jantung pada pasien yang memiliki risiko pada efek samping kardiovaskuler (Tatro, 2013).

d. Interaksi Level Signifikansi 5

Interaksi obat dengan level signifikansi 5 merupakan suatu interaksi dimana efek yang dihasilkan bersifat ringan namun data yang ada masih kurang mendukung kejadian interaksi atau interaksi yang mungkin muncul dapat menghasilkan efek yang bermacam-macam tingkat keparahannya namun diragukan kejadiannya karena tidak ada data yang menunjukkan perubahan efek klinik (Tatro, 2010). Pada penelitian ini terdapat 5 macam jenis obat yang interaksinya menempati level signifikansi 5.

1) Glimepirid dan Furosemid

Furosemid dapat menurunkan toleransi glukosa, mengakibatkan hiperglikemik pada pasien yang sebelumnya mendapat terapi sulfoniurea. Mekanisme interaksi dari kedua obat ini belum diketahui

secara pasti. Onset interaksi dari kedua obat ini lambat dengan tingkat keparahan *minor*/rendah. Bukti mengenai interaksi kedua obat ini *possible* yang artinya interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas (Tatro, 2013).

2) Furosemid dan Aspirin

Pemberian furosemid dan aspirin berpotensi menimbulkan interaksi namun dengan mekanisme yang belum diketahui secara pasti dengan data yang sangat terbatas (dokumentasi *possible*). Onset interaksi dari kedua obat ini lambat dengan tingkat keparahan *minor*/rendah. Penggunaan kedua obat ini secara bersamaan tidak membutuhkan intervensi klinis, namun bagi sebagian pasien yang mengalami sirosis dan ascites yang menggunakan aspirin perlu diperhatikan (Tatro, 2013).

3) Metformin dan Akarbose

Pemberian metformin dan akarbose secara bersamaan dapat berinteraksi dengan mekanisme interaksi farmakokinetik. Akarbose dapat menurunkan kadar plasma metformin dalam darah dengan menghambat penyerapan metformin dalam usus (Tatro, 2013). Dalam buku *Stockley's Drug Interactions* (2008), menyebutkan bahwa 19 pasien diabetes yang diberikan akarbose dengan dosis 50mg atau 100mg tiga kali sehari dan metformin 500mg dua kali sehari, ditemukan akarbose menurunkan kadar metformin yaitu dengan

penurunan AUC 12-13% dengan penurunan maksimum sebesar 17-20%.

4) Clopidogrel dan Simvastatin

Pemberian clopidogrel dan simvastatin secara bersamaan dapat menghambat efek dari clopidogrel sebagai agen antiplatelet dengan cara menghambat metabolisme clopidogrel menjadi bentuk aktifnya melalui enzim CYP3A4. Bukti klinis tentang kejadian interaksi kedua obat ini masih sangat terbatas. Onset efek interaksi yang ditimbulkan dari kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *minor*. (Tatro, 2013).

5) Glimepirid dan Simvastatin

Pemberian glimepirid dan simvastatin dapat menyebabkan konsentrasi glimepirid meningkat sehingga terjadi peningkatan efek hipoglikemik. Mekanisme interaksi dari kedua obat ini masih belum diketahui, namun onset dari interaksi kedua obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan minor. Penanganan yang dapat dilakukan dalam menangani kejadian interaksi ini adalah dengan menurunkan dosis glimepirid apabila efek hipoglikemik yang muncul disebabkan oleh simvastatin (Tatro, 2013).

D. Gambaran Potensi Interaksi Obat

DM merupakan penyakit jangka panjang dan memiliki risiko komplikasi yang besar apabila kadar gula darah tidak dapat dikontrol dengan baik. Dengan adanya berbagai komplikasi ini, pasien DM sulit sekali dihindarkan dari

penggunaan obat secara bersamaan sehingga dapat meningkatkan potensi interaksi obat. Kejadian interaksi ini dapat mempengaruhi efek dari obat-obatan yang dikonsumsi maupun status klinis pasien (Istiqomatunnisa, 2014).

Pada penelitian ini resep dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok resep yang mempunyai jumlah obat ≥ 5 dan resep yang mempunyai jumlah obat < 5 . Gambaran potensi interaksi obat dapat dilihat pada Tabel 11.

Tabel 11. Gambaran Potensi Interaksi

| Jumlah Obat | Potensi Interaksi | | | | Total |
|--------------|-------------------|-------|------------|-------|------------|
| | Ada | % | Tidak | % | |
| <5 | 52 | 33,77 | 102 | 66,23 | 154 |
| ≥ 5 | 69 | 65,09 | 37 | 34,91 | 106 |
| Total | 121 | | 139 | | 260 |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan hasil analisis 260 lembar resep pasien DM tipe 2, terdapat 121 lembar (46,54%) resep pasien berpotensi mengalami interaksi obat dan sebanyak 139 lembar (53,46%) resep pasien tidak berpotensi mengalami interaksi obat. Data-data tersebut dapat dilihat bahwa potensi interaksi obat lebih banyak terjadi pada lembar resep yang terdapat ≥ 5 jenis obat, yaitu sebanyak 69 lembar (65,09%), sedangkan potensi interaksi obat yang lebih sedikit terjadi pada lembar resep yang memiliki < 5 jenis obat yaitu sebanyak 102 lembar (66,23%).

E. Hubungan Antara Jumlah Obat dengan Potensi Interaksi Obat

Hubungan antara jumlah obat dalam resep dengan banyaknya potensi interaksi obat yang ada dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square*. Uji ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara jumlah obat dengan potensi kejadian interaksi obat. Berikut adalah hasil analisis dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 12. Hubungan Jumlah Obat dengan Potensi Interaksi

| Kriteria Subjek | Kategori | Potensi Interaksi | | | | Total | P value | OR 95% CI |
|-----------------|----------|-------------------|-------|------------|-------|------------|---------|------------------------|
| | | Ada | % | Tidak | % | | | |
| Jenis Obat | <5 | 52 | 33,77 | 102 | 66,23 | 154 | 0,000 | 3,657 (2,173-6,157) |
| | ≥5 | 69 | 65,09 | 37 | 34,91 | 106 | | |
| Total | | 121 | | 139 | | 260 | | |

(Sumber: Data primer yang diolah, 2017)

Berdasarkan Tabel 12, hasil analisis hubungan antara jumlah obat dalam satu resep dengan kejadian interaksi obat menggunakan uji *chi-square* menunjukkan nilai *p value* yang dihasilkan sebesar 0,000 atau <0,05 yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah jenis obat yang diresepkan dengan potensi interaksi obat dalam resep. Potensi interaksi obat ini diambil dari seluruh potensi kejadian secara teoritik, mulai dari interaksi dengan level signifikansi 1 hingga level signifikansi 5, baik efek yang ditimbulkan bersifat lambat ataupun cepat.

Hasil *odd ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥5 memiliki risiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami interaksi obat dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan obat kurang dari 5 (95% CI 2,173-6,157). Hasil ini serupa dengan hasil penelitian Utami (2013) dan Handayani (2015) tentang potensi interaksi obat antidiabetik di Instalasi Rawat Jalan menunjukkan bahwa nilai *p value* yang dihasilkan sebesar 0,000 atau <0,05 yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah jenis obat dalam satu resep dengan banyaknya interaksi yang terjadi. Hal ini membuktikan bahwa penggunaan obat secara kompleks akan diikuti dengan peningkatan potensi kejadian interaksi obat, sesuai pernyataan Stockley (2005) dalam Prasetya, dkk (2007) yang menyebutkan bahwa kompleksnya terapi yang diperlukan memaksa meningkatnya penggunaan

berbagai kombinasi obat (polifarmasi) yang cenderung akan meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat.