

Penilaian Risiko Interaksi Obat pada Pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Indriastuti Cahyaningsih¹, Winda A. Wicaksono²

¹Departemen Farmasi Klinik, Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, Indonesia,

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, Indonesia

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan sebuah penyakit yang memiliki risiko menimbulkan komplikasi baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Komplikasi yang terjadi menimbulkan jumlah obat yang diresepkan menjadi semakin banyak. Bertambahnya jumlah obat yang diresepkan dapat meningkatkan risiko interaksi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran dan seberapa besar risiko kejadian interaksi obat yang terjadi pada pasien rawat jalan dengan diabetes melitus (DM) tipe 2. Penelitian ini bersifat noneksperimental, melalui pengamatan secara retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan di RSUD Panembahan Senopati Bantul pada tahun 2015 dan telah memenuhi kriteria inklusi dengan total 260 lembar resep. Kejadian interaksi obat diidentifikasi berdasarkan literatur *Drug Interaction Facts* oleh Tatro dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley. Pengujian hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square* dan perhitungan risiko kejadian interaksi obat ditampilkan dengan nilai *odds ratio*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 260 lembar resep yang dianalisis terdapat potensi kejadian interaksi obat yang teridentifikasi sebanyak 121 dengan persentase terbesar adalah interaksi antara insulin dan aspirin (14,29%). Pengujian hipotesis dengan menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan adanya hubungan yang bermakna ($p=0,000$) antara jumlah peresepan obat dengan potensi kejadian interaksi obat dengan nilai $p<0,05$. Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥ 5 berisiko 3,657 kali lebih tinggi berpotensi terjadi interaksi obat (95% CI 2,173–6,157).

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, interaksi obat, *odds ratio*

Risk Assessment of Drug Interaction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a disease that has the risk of causing both macrovascular and microvascular complications, which results in numerous number of drugs prescribed. Increased number of drugs prescribed can elevate the risk of drug interactions. The purpose of this study was to determine the description and potency of the incidence of drug interactions that occurred in outpatients with type 2 diabetes mellitus. This research was non-experimental that observed retrospectively with a cross-sectional approach. Subjects were outpatient type 2 DM patients at Panembahan Senopati Hospital Bantul in 2015 who had fulfilled the inclusion criteria, with a total of 260 prescription sheets. Drug interaction events were identified based on the Drug Interaction Facts literature by Tatro and Stockley's Drug Interaction. Hypothesis testing was carried out using the Chi-Square test and the calculation of risk of incidence of drug interactions was displayed by odds ratio. The results showed that of the 260 prescription sheets analyzed, there were 121 identified potential drug interactions with the largest percentage is the interaction between insulin and aspirin (14.29%). Hypothesis testing using Chi-Square test showed a significant relationship ($p=0.000$) between the amount of drug prescribing and the potential occurrence of drug interactions ($p<0.05$). Result of odds ratio showed that patients receiving drugs ≥ 5 had 3.657 times higher risk of potential drug interaction (95% CI 2.173–6.157).

Keywords: Diabetes mellitus type 2, drug interaction, odds ratio

Korespondensi: Indriastuti Cahyaningsih, M.Sc., Apt., Program Studi Profesi Apoteker, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Bantul, D.I. Yogyakarta 55183, Indonesia, *email:* indriastuti.c@umy.ac.id

Naskah diterima: 31 Desember 2018, Diterima untuk diterbitkan: 31 Desember 2019, Diterbitkan: 31 Maret 2020

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) tipe 2 disebut juga sebagai ‘*noninsulin-dependent diabetes*’. Jenis DM tipe 2 ini terjadi akibat defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin perifer. Prevalensi tipe diabetes ini mencapai 90–95% dari keseluruhan penderita diabetes.¹ Komplikasi yang ditimbulkan akibat penyakit DM dapat berupa komplikasi makrovaskular di antaranya seperti gangguan kardiovaskular, dan komplikasi mikrovaskular yang dapat berupa retinopati, nefropati maupun neuropati.² Pasien yang mengalami komplikasi pada DM tipe 2 berpotensi mendapatkan resep dengan berbagai macam obat. Peresepan obat dalam jumlah yang banyak atau polifarmasi dapat meningkatkan risiko interaksi obat. Interaksi obat didefinisikan sebagai modifikasi efek obat (*object drug*) oleh pemberian obat lain (*presipitant drug*) sebelumnya atau secara bersamaan. Kejadian interaksi ini dapat menjadi kontributor utama terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan (*adverse drug reaction*).³

Peresepan obat dalam jumlah banyak/polidfarmasi pada pasien DM tipe 2 dapat meningkatkan potensi interaksi obat baik yang bersifat sedang maupun parah yang dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.⁴ Interaksi obat yang utama terjadi pada terapi DM tipe 2 adalah sulfonilurea, thiazolidinedion dan glinide. Meskipun metformin memiliki potensi interaksi yang rendah, namun sangat perlu diperhatikan penggunaannya bersama dengan obat yang dapat memengaruhi kerja ginjal. Interaksi obat ini dapat disebabkan oleh peresepan obat, pembelian secara bebas termasuk produk herbal atau vitamin, dan genetik.⁵

Berdasarkan analisis latar belakang, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi kejadian interaksi obat pada pengobatan pasien DM tipe 2 dengan menganalisis secara deskriptif ditinjau dari mekanisme aksi, tingkat keparahan, *onset* interaksi, dokumen interaksi

dan level signifikansi serta analisis potensi kejadian yang ditunjukkan dengan nilai *odds ratio*, yakni faktor risiko yang dihitung dari angka kejadian terjadinya interaksi obat pada kelompok berisiko (pasien yang menerima obat ≥ 5) dibandingkan angka kejadian pada kelompok yang tidak berisiko (pasien yang menerima obat ≤ 5) sehingga dapat tergambar potensi interaksi obat yang mungkin terjadi dari pengobatan DM tipe 2 yang diresepkan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi perhatian dan pertimbangan para tenaga kesehatan dan masyarakat dalam pengobatan DM tipe 2.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian noneksperimental. Pengamatan dilakukan secara retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian ini dilaksanakan dengan mengumpulkan data melalui rekam medik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul periode Januari–Desember 2015. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan hasil kajian risiko potensi terjadinya interaksi obat secara deskriptif dan statistik berdasarkan jumlah obat yang diresepkan.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini berjumlah 260 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi dari populasi pasien selama tahun 2015. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan dengan atau tanpa penyakit penyerta, sedangkan kriteria eksklusi adalah rekam medis pasien DM tipe 2 rawat jalan dengan data yang tidak lengkap.

Data interaksi obat pada penelitian ini dianalisis secara teoritik berdasarkan referensi *Drug Interaction Facts* oleh Tatro (2013) dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley (2008). Hasil analisis interaksi obat yang diperoleh selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan uji *Chi-Square* dengan

software SPSS guna mengetahui hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat yang ditunjukkan dengan nilai *odds ratio*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan laik etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta nomor 098/EP-FKIK-UMY/II/2017.

Hasil

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia ditunjukkan pada Tabel 1. Diketahui bahwa tingkat kejadian DM tipe 2 pada laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan. Gambaran karakteristik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul berdasarkan usia dibagi menjadi 6 kelompok dengan penggolongan usia mengacu pada Riskesdas (2013), yakni rentang usia 25–34 tahun, 35–44 tahun, 45–54 tahun, 55–64 tahun, 65–74 tahun, dan >75 tahun. Persentase paling tinggi terjadi pada rentang usia 45–54 tahun yaitu sebanyak 99 orang (38,09%).

Gambaran pengobatan pasien menunjukkan bahwa sebagian besar responden menggunakan kombinasi 2 obat yakni insulin dan metformin (16,92%), sedangkan obat tunggal yang sering digunakan adalah insulin (14,23%) (Tabel 2). Pada Tabel 3, ditunjukkan bahwa allopurinol, furosemid dan amlodipin adalah obat non-DM yang banyak diresepkan. Hal ini berkaitan

dengan profil penyakit penyerta dari responden yakni hipertensi (130 kasus) dan hiperurisemia (61 kasus).

Gambaran tentang potensi interaksi obat ditunjukkan pada Tabel 4. Persentase tertinggi interaksi obat yang terjadi adalah antara insulin dan aspirin yang mencapai 14,29%. Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat 154 lembar resep yang termasuk dalam kategori jumlah obat <5 dan 106 lembar resep termasuk dalam kategori jumlah obat ≥ 5 dengan 121 dari 260 lembar resep mengalami potensi interaksi obat. Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan obat ≥ 5 memiliki risiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dibandingkan pasien yang mendapatkan obat <5 (95% CI 2,173–6,157).

Pembahasan

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 260 lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan data dilakukan dengan mengumpulkan informasi penggunaan obat melalui rekam medik pasien. Sampel yang diperoleh kemudian dikaji menurut gambaran pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia, serta gambaran potensi kejadian interaksi obat.

Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin dan usia

Jenis kelamin dapat menjadi salah satu risiko

Tabel 1 Gambaran Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Karakteristik	Jumlah	%
Usia		
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
Jenis Kelamin		
Perempuan	114	44,00
Laki-laki	146	56,00

Tabel 2 Gambaran Terapi Antidiabetes

Penggunaan Obat	Nama Obat	Jumlah Resep	Total	%
Obat tunggal	Insulin	37	85	32,69
	Glimepirid	6		
	Metformin	26		
	Glibenklamid	1		
	Gliquidone	12		
	Acarbose	3		
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		
	Kombinasi 3 obat	Insulin-Glimepirid-Metformin		
Glimepirid-Metformin-Acarbose		8		
Glimepirid-Pioglitazone-Acarbose		1		
Insulin-Metformin-Acarbose		2		
Insulin-Glimepirid-Pioglitazone		7		
Gliquidone-Glimepirid-Metformin		2		
Insulin-Metformin-Pioglitazone		1		
Kombinasi 4 obat	Insulin-Metformin-Acarbose-Pioglitazone	1	1	0,38
Total			260	100,00

diabetes. Diketahui bahwa kejadian DM tipe 2 pada laki-laki lebih besar jika dibandingkan perempuan, namun tidak terlalu signifikan. Secara global, tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada prevalensi kejadian DM tipe 2 pada pasien wanita dan laki-laki. Namun demikian, ketidakseimbangan hormon dan gangguan reproduksi dapat meningkatkan risiko perkembangan DM tipe 2. Perbedaan prevalensi kejadian DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin sering disebabkan perbedaan gaya pada setiap individu yang berpengaruh terhadap risiko kejadian DM tipe 2.⁶

Usia juga merupakan salah satu faktor utama diabetes. Berdasarkan karakteristik usia pasien, persentase yang paling besar terjadi pada rentang usia 45–64 tahun (99 orang, 38,09%). Prevalensi penyakit DM tipe 2 terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun

khususnya di negara berkembang. Mayoritas pasien dengan risiko tinggi adalah di rentang usia 45–64 tahun.⁷ Skrining dan pemeriksaan DM tipe 2 disarankan mulai usia 45 tahun untuk semua pasien khususnya pada pasien dengan obesitas atau memiliki faktor risiko tinggi diabetes.¹

Gambaran pengobatan pasien

Gambaran pengobatan pasien terdiri dari obat antidiabetes dan terapi non-antidiabetes. Hal ini dikaitkan dengan penyakit penyerta yang diderita pasien. Kombinasi terapi sering diberikan pada pasien DM tipe 2 dengan tujuan mengurangi progresivitas penyakit dan manajemen penyakit penyerta.⁴ Sebagian besar responden menggunakan kombinasi 2 obat yakni insulin dan metformin sedangkan obat tunggal yang sering digunakan adalah

Tabel 3 Gambaran Terapi Non-antidiabetes

Jenis Obat	Nama Obat	Jumlah	Total	%
Antihipertensi	Amlodipin	50	204	32,69
	Valsartan	37		
	Bisoprolol	43		
	Candesartan	49		
	Lisinopril	3		
Antihipertensi	Captopril	15	22	3,52
	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
Antihiperlipidemia	Fenofibrat	3		
	Gemfibrosil	24		
Antiemetik	Domperidon	2	2	0,32
Antibiotik	Cefixime	1	8	1,28
	Co. Amoksislav	1		
	Klindamisin	2		
	<i>Fixed Dose Combination*</i>	4		
Antivirus	Acyclovir	1	1	0,16
Digitalis	Digoksin	1	1	0,16
Mukolitik	Ambroxol	2	3	0,49
	N asetilsistein	1		
<i>Proton Pump Inhibitor</i>	Lansoprazol	1	1	0,16
Alfa Adrenergik Agonis	Tizanidin	1	1	0,16
Vasodilator	Isosorbide dinitrate	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 Adrenoreseptor	Fenoterol HBr	2	2	0,33
Suplemen	KSR	17	37	5,93
	Vit B	7		
	Vit B6	2		
	Kalsium karbonat	3		
	Asam folat	1		
	Asam ursodeoksikolik	2		
	Glukosamin	2		
	Citicolin	3		
Total		624	624	100,00

* Rifampicin 150 mg, INH 75 mg, Pyrazinamide 400 mg, Ethambutol HCl 275 mg

Tabel 4 Gambaran Potensi Interaksi

Obat A	Obat B	Interaksi Obat					Level Signifkansi	Jumlah Kejadian	%
		Mekanisme Aksi	Tingkat Keparahan	Onset Interaksi	Dokumen Interaksi				
Bisoprolol	Aspirin	Farmakokinetik	Moderate	Cepat	Suspected	2	28	13,79	
Metformin	Akarbose	Farmakokinetik	Minor	Cepat	Possible	5	15	7,39	
Clopidogrel	Simvastatin	Farmakokinetik	Minor	Tertunda	Possible	5	13	6,40	
Aspirin	Meloxicam	Farmakokinetik	Mayor	Tertunda	Suspected	1	1	0,49	
Glimepirid	Gemfibrosil	Farmakokinetik	Moderate	Tertunda	Possible	4	12	5,91	
Glimepirid	Rifampisin	Farmakokinetik	Moderate	Tertunda	Probable	2	2	0,99	
Glimepirid	Aspirin	Farmakodinamik	Moderate	Tertunda	Probable	2	9	4,43	
Insulin	Aspirin	Farmakodinamik	Moderate	Tertunda	Probable	2	29	14,29	
Pioglitazone	Insulin	Farmakodinamik	Moderate	Tertunda	Possible	4	15	7,39	
Glimepirid	Captopril	Farmakodinamik	Moderat	Cepat	Suspected	2	2	0,99	
Valsartan	Spironolakton	Farmakodinamik	Mayor	Tertunda	Suspected	1	6	2,96	
Nifedipin	Bisoprolol	Farmakodinamik	Moderate	Cepat	Possible	4	1	0,49	
Furosemid	Digoksin	Farmakodinamik	Mayor	Tertunda	Probable	1	1	0,49	
Glimepirid	Furosemid	Tidak diketahui	Minor	Tertunda	Possible	5	9	4,43	
Furosemid	Aspirin	Tidak diketahui	Minor	Tertunda	Possible	5	11	5,42	
Aspirin	Clopidogrel	Tidak diketahui	Mayor	Tertunda	Probable	1	35	17,24	
Alopurinol	Captopril	Tidak diketahui	Mayor	Tertunda	Possible	4	7	3,45	
Glimepirid	Simvastatin	Tidak diketahui	Minor	Tertunda	Unlikely	5	6	2,96	
Simvastatin	Gemfibrosil	Tidak diketahui	Mayor	Tertunda	Probable	1	1	0,49	
Total							203	100,00	

insulin. Metformin, jika tidak kontraindikasi, merupakan terapi awal yang diutamakan pada pengobatan DM tipe 2. Metformin efektif, aman dan murah, serta dapat mengurangi risiko kardiovaskular. Metformin memiliki kelebihan dalam parameter HbA1C serta penurunan berat badan jika dibandingkan sulfonilurea.¹ Namun demikian, perlu untuk diperhatikan bahwa respon pasien terhadap metformin terkadang berbeda-beda dan dapat

menimbulkan beberapa kejadian interaksi obat.⁸ Insulin dapat menjadi pertimbangan terapi saat terjadi hiperglikemia yang parah misalnya terjadi ketosis. Inisiasi terapi injeksi insulin dapat dilakukan jika kadar glukosa darah ≥ 300 mg/dL atau HbA1C $\geq 10\%$.¹

Kombinasi antara obat metformin dengan insulin yang diberikan kepada pasien DM dapat menyederhanakan jadwal pemberian insulin dan dapat menurunkan berat badan.⁷

Tabel 5 Gambaran Potensi Interaksi

Kriteria Subjek	Kategori	Potensi Interaksi				Total	Nilai-p	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		

Menurut Natsir (2013), kombinasi insulin dan metformin dapat memengaruhi kadar glukosa darah puasa dan HbA1C secara signifikan, selain itu juga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.⁹ Hasil penelitian lain mengemukakan bahwa kombinasi insulin dan metformin dinilai lebih superior dalam mengontrol HbA1C, berat badan dan dosis insulin dibandingkan terapi insulin tunggal, selain itu tidak ada bukti bahwa kombinasi insulin dan metformin menunjukkan risiko kardiovaskular dan risiko penyebab kematian yang lebih besar dibandingkan penggunaan insulin tunggal.¹⁰

Allupurinol, furosemid dan amlodipin merupakan obat-obat non-DM yang banyak diresepkan. Hal ini berkaitan dengan profil penyakit penyerta responden, yakni hipertensi (130 kasus) dan hiperurisemia (61 kasus). Hipertensi merupakan penyakit penyerta yang banyak dialami oleh pasien DM yakni mencapai 50% kejadian yang berkontribusi signifikan dalam menimbulkan komplikasi makro- dan mikrovaskular. Faktor-faktor yang terlibat dalam patogenesis hipertensi dan DM tipe 2 meliputi aktivasi yang tidak tepat dari sistem renin angiotensin aldosteron, stres oksidatif, peradangan, gangguan vasodilatasi yang dimediasi insulin, penambahan aktivasi sistem saraf simpatis, perubahan imunitas bawaan dan adaptif serta regulasi natrium yang abnormal oleh ginjal.¹¹ Hiperurisemia memiliki hubungan erat dengan peningkatan risiko DM tipe 2, yakni hiperurisemia dapat mengakibatkan sindrom metabolisme yang dapat meningkatkan risiko DM tipe 2 sebesar 1,2 kali lebih besar jika dibandingkan pasien tanpa gejala hiperurisemia. Hiperurisemia dapat menyebabkan disfungsi endotel dan inhibisi oksida nitrat, yang dapat memberikan kontribusi untuk terjadinya resistensi insulin sebagai salah satu penyebab DM.¹²

Gambaran potensi interaksi obat
Gambaran terkait potensi interaksi obat pada

penelitian ini dilihat dari kelompok jumlah obat dan deskripsi interaksi dengan berdasarkan pada mekanisme aksi, tingkat keparahan, *onset* interaksi, dokumen interaksi dan level signifikansi. Persentase terbesar interaksi obat yang terjadi adalah antara insulin dan aspirin yakni mencapai 14,29%. Interaksi ini termasuk ke dalam mekanisme farmakodinamika, tingkat keparahan sedang, *onset* interaksi tertunda dan dokumen interaksi *probable* dan level signifikansi 2. Kombinasi insulin dan aspirin dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan yakni sebesar $\pm 15\%$ jika digunakan bersama dengan salisilat yang digunakan sebagai analgesik, namun pada dosis yang lebih rendah tidak memberikan efek yang buruk pada pasien DM.¹³ Perlu dilakukan penanganan terhadap efek yang ditimbulkan seperti memonitor kadar glukosa darah dan pengaturan dosis insulin sesuai dengan yang dibutuhkan.¹⁴

Persentase terbesar kedua yaitu interaksi antara bisoprolol dan aspirin (13,79%). Interaksi antara bisoprolol dan aspirin dapat menyebabkan penurunan efek bisoprolol sebagai antihipertensi. Mekanisme interaksi antara bisoprolol dan aspirin ini melibatkan penghambatan biosintesis prostaglandin yang memengaruhi aktivitas antihipertensi. Selain itu, aspirin juga dapat berefek melemahkan efek beta bloker pada fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien dengan gagal jantung kronis. Sehubungan dengan hal tersebut, *monitoring* tekanan darah pasien harus dipantau secara ketat. Apabila pasien memiliki riwayat gagal jantung, perlu dilakukan *monitoring Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) dan status klinis pasien. Solusi dari interaksi ini dapat diatasi dengan penurunan dosis atau mengganti dengan agen lain.¹⁴

Gambaran mengenai potensi interaksi obat berdasarkan jumlah obat dalam resep dibagi menjadi dua, yaitu kelompok resep yang mempunyai jumlah obat ≥ 5 dan resep dengan jumlah obat < 5 . Pengelompokkan

jumlah obat ini berdasar pada teori bahwa polifarmasi merupakan penggunaan 5 obat atau lebih secara bersamaan pada pasien yang sama.¹⁵

Terdapat 154 lembar resep yang termasuk dalam kategori jumlah obat <5 dan 106 lembar resep termasuk dalam kategori jumlah obat ≥ 5 dengan 121 dari 260 lembar resep mengalami potensi interaksi obat. Analisis kajian risiko interaksi obat dihubungkan dengan jumlah obat yang diresepkan dan dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square*. Berdasarkan hasil analisis 260 lembar resep pasien DM tipe 2, diketahui bahwa resep dengan ≥ 5 jenis obat memiliki potensi interaksi obat lebih besar apabila dibandingkan dengan lembar resep yang memiliki <5 jenis obat. Uji *Chi-Square* menunjukkan nilai *p-value* sebesar 0,000 yang artinya terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah obat pada resep dengan risiko kejadian interaksi obat. Potensi interaksi obat yang didokumentasikan dalam penelitian ini adalah seluruh potensi kejadian secara teoritik berdasarkan *Drug Interaction Facts* oleh Tatro (2013) dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley (2008).

Hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥ 5 memiliki risiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dibandingkan dengan pasien yang menerima obat <5 (95% CI 2,173–6,157). Hal ini sejalan dengan Guthrine (2015) yang menyatakan bahwa peresepan dengan jumlah obat ≥ 5 atau ≥ 10 dinamakan polifarmasi dan dapat meningkatkan risiko kejadian interaksi obat secara signifikan.¹⁶ Hal ini membuktikan bahwa kompleksnya terapi seseorang yang sejalan dengan peningkatan jumlah obat yang diresepkan akan turut meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat.

Simpulan

Potensi kejadian interaksi obat yang telah teridentifikasi sebanyak 121 kejadian dari 260

lembar resep yang memenuhi kriteria inklusi, dengan persentase terbesar adalah interaksi antara insulin dan aspirin (14,29%). Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah obat yang diresepkan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan potensi kejadian interaksi obat dengan nilai *p-value* 0,000 ($p < 0,05$) dan hasil *odds ratio* menunjukkan bahwa pasien yang menerima obat ≥ 5 berisiko 3,657 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat (95% CI 0,162–0,460).

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*) dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):S13–27. doi: 10.2337/dc18-S002
2. Sonu GKS, Harikumar SL, Navis S. A review on drug-drug and drug-food interaction in patients during the treatment of diabetes mellitus. *Int J Pharmacol Clin Sci*. 2015;4(4):98–105. doi: 10.5530/ijpcs.4.4.6
3. Nidhi S. Concept of drug interaction. *Int Res J Pharm*. 2012;3(7):120–2.
4. Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: An update on drug-drug interactions. *Drug Saf*. 2014;37(11):903–19. doi: 10.1007/s40264-014-0223-2
5. May M, Schindler C. Clinically and

- pharmacologically relevant interactions of diabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(2):69–83. doi: 10.1177/2042018816638050
6. Harreiter J, Willer AK. Sex and gender differences in prevention of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2018;9:220. doi: 10.3389/fendo.2018.00220
 7. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185–200. doi: 10.7150/ijms.10001
 8. Stage TB, Brosen K, Christensen MH. A comprehensive review of drug-drug interactions with metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(8):811–24. doi: 10.1007/s40262-015-0270-6
 9. Natsir RM, Wahyudin E, Umar H. Pengaruh terapi kombinasi insulin-metformin terhadap kualitas hidup pasien diabetes melitus tipe 2 (diunduh 12 Februari 2018). Tersedia dari: <http://pasca.unhas.ac.id/jurnal/files/709c77bec5060b0de735ff66e0ddde12.pdf>
 10. Hemmingsen B, Christensen LL, Watterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trial sequential analyses. *BMJ.* 2012;344:1–19. doi: 10.1136/bmj.e1771
 11. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):103–22. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005
 12. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: A prospective study. *Am J Med.* 2010;123(10):957–61. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
 13. Stockley. *Stockley's drug interactions.* London: Pharmaceutical Press. 2008.
 14. Tatro DS. *Drug interaction facts 2013: The authority on drug interactions.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
 15. Dewi CA, Athiyah U, Mufarrihah, Nita Y. Drug therapy problems pada pasien yang menerima resep polifarmasi (studi di apotek farmasi airangga Surabaya). *J Farm Komunitas.* 2014;1(1):18–23.
 16. Guthrine B, Makubate B, Santiago VH, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13(74):1–10. doi: 10.1186/s12916-015-0322-7