

**STUDY ON OPTIMIZATION OF DRUG INTERACTIONS MEDICATION  
RECONCILIATION IN PATIENTS DIABETES MELLITUS TYPE 2  
PHARMACY IN HOSPITAL PKU MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA  
UNIT 2**

*Muhammad Hafidh Ari Ardhani, Nurul Maziyyah*

Pharmacy Department, Faculty of Medicine and Health Sciences

University of Muhammadiyah Yogyakarta

*Hafidhari@gmail.com*

**ABSTRACT**

Diabetes mellitus type 2 is one of the diseases with a prevalence in Indonesia around 1.5 to 2.3% with a higher incidence than DM type 1. DM patients commonly need multiple medications which potentially could increase drugs interaction complication. Medication reconciliation process is performed by comparing the new drug prescription patients with drugs that are often used, Medication reconciliation is needed to identify and prevent drug interactions, to help patients in achieving therapeutic goals. The purpose of this research is to describe the prevalence and types of drug interaction in DM hospitalized patients at PKU Muhammadiyah Hospital in Yogyakarta based on the result of Medication reconciliation.

This research used descriptive non-experimental method. Data collection was performed prospectively by interview with diabetes mellitus type 2 patients that hospitalized at PKU Muhammadiyah Yogyakarta unit 2 hospital from August to December 2014. The sample in this research was 31 diabetes mellitus type 2 patients and was taken by total sampling technique. Evaluation of drug interactions conducted through the literature search from Drug Interaction Facts by Tatro in 2010 and Stockley's Drug Interaction by Stockley in 2006. Drug interactions were analyzed based on the mechanism of interaction, onset, level of significance, severity level and interaction documentation.

The results showed, the drug in diabetes mellitus type 2 patients mostly used 5 and 7-drug combinations with a percentage of 19,35%. Analysis of drug interactions of 31 patients theoretically showed that 19 patients (61,30%) potentially had experienced drugs interactions. Based on the mechanism: pharmacodynamic interaction occurred in 31 events (68,88%) and pharmacokinetic interaction occurred in 10 events (22,22%). Based on the onset; slow onset interaction occurred in 19 events (42,22%) and fast onset occurred in 6 events (13,33%). Based on severity level; mayor severity level occurred in 2 events (4,44%), moderate severity level occurred in 14 events (31,11%), and minor severity level occurred in 9 events (20%). Based on interaction documentation; probable documentation occurred in 8 events, suspected documentation occurred in 4 events and possible documentation occurred in 13 events (30,95%). Based on the significance level showed interaction significance level 1 occurred in 2 events (4,44%), significance level 2 occurred in 6 events (13,33%), significance level 3 occurred in 4 events (8,88%), significance level 4 occurred in 8 events (17,77%), and significance level 5 occurred in 8 events (17,77%).

**Key Word:** Diabetes Mellitus type 2, medication reconciliation, drug interaction

### INTISARI

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan salah satu penyakit dengan prevalensi di Indonesia sebesar 1,5 - 2,3% dan memiliki angka kejadian lebih tinggi dari pada DM tipe 1. Pasien DM umumnya membutuhkan terapi kombinasi obat yang berpotensi meningkatkan potensi komplikasi interaksi obat. *Medication reconciliation* adalah proses yang dilakukan dengan membandingkan resep obat baru yang didapat oleh pasien dengan obat lama yang biasa pasien gunakan, oleh karena itu perlu dilakukan *Medication reconciliation* untuk mengidentifikasi dan mencegah interaksi obat yang merugikan sehingga dapat membantu pasien dalam mencapai tujuan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi kejadian dan jenis interaksi obat pada pasien DM rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta berdasarkan hasil *Medication reconciliation*.

Penelitian ini merupakan penelitian secara deskriptif non eksperimental. Pengumpulan data dilakukan secara prospektif dengan wawancara pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap di rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta unit 2 periode Agustus – Desember tahun 2014. Sampel penelitian ini adalah 31 pasien Diabetes melitus tipe 2 dan diambil dengan menggunakan teknik *total sampling*. Evaluasi interaksi obat dilakukan melalui penelusuran literature yakni *Drug Interaction Facts* oleh Tatro tahun 2010 dan *Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley tahun 2006. Analisis interaksi obat dilakukan berdasarkan mekanisme interaksi, onset, level signifikansi, tingkat keparahan dan dokumentasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antidiabetes pada pasien DM tipe 2 lebih banyak menggunakan 5 dan 7 kombinasi obat dengan persentase sebesar (19,35%). Analisis interaksi obat secara teoritik terhadap 31 pasien ditemukan 19 pasien (61,30%) mengalami interaksi obat. Berdasarkan mekanismenya yaitu kejadian interaksi farmakodinamik sebanyak 31 kejadian (68,88%) dan interaksi farmakokinetik sebanyak 10 kejadian (22,22%). Berdasarkan onsetnya diketahui terdapat 19 kejadian (42,22%) interaksi onset lambat dan 6 kejadian (13,33%) interaksi onset cepat. Berdasarkan tingkat keparahannya terdapat 2 kejadian (4,44%) tingkat keparahan mayor, 14 kejadian (31,11%) tingkat keparahan *moderate*, dan 9 kejadian (20%) tingkat keparahan minor. Berdasarkan dokumentasi interaksinya terdapat 8 kejadian (19,04%) dokumentasi *probable*, 4 kejadian (9,52%) dokumentasi *suspected*, dan 13 kejadian (30,95%) dokumentasi *possible*. Adapun berdasarkan level signifikansinya yaitu terdapat 2 kejadian (4,44%) dengan interaksi level signifikansi 1, 6 kejadian (13,33%) level signifikansi 2, 4 kejadian (8,88%) level signifikansi 3, 8 kejadian (17,77%) level signifikansi 4, dan 8 kejadian (17,77%) level signifikansi 5.

Kata Kunci : Diabetes Melitus tipe 2, *medication reconciliation*, interaksi obat

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik kronik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Insufisiensi fungsi insulin disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (WHO, 1999).

Hasil Penelitian di RSUD PROF. Margono Soekardjo Purwokerto mengenai drug related problem pada pasien rawat jalan menunjukkan bahwa terdapat 33 pasien (55,93%) mengalami interaksi obat, sedangkan 26 pasien (44,07%) tidak ada interaksi obat yang terjadi. Interaksi farmakokinetik sebanyak 35 kejadian (52,24%) dan farmakodinamik sebanyak 13 kejadian (19,40%) (Setiani, 2011).

*Medication Reconciliation* merupakan salah satu upaya yang dapat dilakukan oleh farmasis untuk mengidentifikasi serta mencegah kejadian interaksi obat yang merugikan sehingga dapat membantu

pasien mencapai tujuan terapi yang diharapkan. (Barnsteiner, 2008).

## METODOLOGI

### Bahan dan Alat Penelitian

Jenis penelitian merupakan penelitian non eksperimental dengan rancangan deskriptif dengan metode pengumpulan data secara prospektif dari wawancara terhadap pasien DM tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta yang dirawat di instalasi rawat inap di rumah sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta unit 2. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling* yang berjumlah 31 pasien rawat inap. Sampel yang diambil adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi: pasien dewasa (>18 tahun), bersedia menjadi subjek penelitian, terdiagnosis dengan penyakit kronik diabetes mellitus tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta. Alat penelitian berupa lembar pengumpul data dan buku referensi interaksi obat (*Stockley's Drug Interaction* oleh Stockley tahun 2006 dan *Drug Interaction Facts* oleh Tatro tahun 2010). Bahan penelitian adalah berkas rekam medis pasien.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Karakteristik Pasien**

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa pasien penyakit Diabetes Melitus tipe 2 dengan atau tanpa penyakit penyerta sebesar 35,48% pada pasien laki – laki dan 64,51% pada pasien perempuan. Hal ini dikarenakan perempuan lebih rentan menderita

penyakit kronis seperti diabetes melitus tipe 2 dimana fungsi tubuh secara fisiologis akan menurun seperti terjadi penurunan sekresi atau resistensi insulin yang menyebabkan kemampuan fungsi tubuh terhadap pengendalian glukosa darah yang tinggi menjadi kurang optimal (Gusti & Ema, 2014).

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

Jenis kelamin	Jumlah ( orang )	Presentase
Laki – laki	11	35,48%
Perempuan	20	64,51%
Total	31	100 %

**Distribusi Pasien Berdasarkan Umur**

Berdasarkan data pada tabel 2 menunjukkan bahwa distribusi pasien berdasarkan umur paling banyak pada usia >45tahun dengan presentase sebesar 51,61%. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa

faktor usia >45 tahun rentan terkena diabetes melitus karena terjadinya intoleransi yang disebabkan oleh faktor degeneratif yaitu menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel beta dalam memproduksi insulin untuk memetabolisme glukosa (Betteng dkk, 2014).

**Tabel 2.** Distribusi Pasien Berdasarkan Umur

Umur	Jumlah	Persentase
<45tahun	1	3,22 %
45-60 tahun	16	51,61 %
>60 tahun	14	45,16 %
TOTAL	31	100 %

### **Hasil Medication Reconciliation Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien menggunakan 5 dan 7 kombinasi obat (19,35%). Besarnya masalah interaksi obat, terutama yang dapat berakibat timbulnya efek samping (*adverse drug reaction*), dapat meningkat secara bermakna pada populasi masyarakat tertentu sejalan dengan bertambahnya jumlah obat yang dikonsumsi secara bersamaan setiap hari. (Ament dkk, 2000). Resistensi insulin merupakan dasar dari diabetes melitus tipe 2, dan kegagalan sel  $\beta$  (beta) mulai terjadi sebelum berkembangnya diabetes yaitu dengan terjadinya ketidakseimbangan antara resistensi insulin dan sekresi insulin (ADA, 2008).

### **Analisis Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2**

Analisis interaksi obat potensial pada pasien dengan cara menghitung presentase kejadian interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi, level keparahan, onset interaksi, dokumentasi interaksi dan signifikansi.

### **Analisis Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Mekanisme Interaksi**

Kejadian interaksi farmakokinetik sebesar 10 kejadian (22,22%), kejadian farmakodinamik sebesar 28 kejadian (68,88%), dan kejadian yang tidak diketahui mekanismenya sebesar 4 kejadian (8,88%). Hal tersebut menunjukkan bahwa obat-obat yang diberikan saling berinteraksi pada reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga dapat terjadi efek yang aditif, sinergis (saling memperkuat), atau antagonis (saling meniadakan) (Martin, 2009).

**Analisis Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Onset**

**Tabel 3.** Distribusi Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Onset

Onset	Obat A	Obat B	Jumlah kejadian	Total kejadian	Presentase (%)
<i>Delayed</i>	Gliburid	Ranitidine	4	19	42,22
	Diklofenak	Ketorolak	1		
	Gemfibrozil	Simvastatin	2		
	Ibuprofen	Ketorolac	1		
	Gliburid	Gemfibrozil	1		
	Kaptopril	Furosemid	2		
	Aspirin	Insulin aspart	3		
	Gliburid	Aspirin	2		
	Alprazolam	Amitriptilin	2		
	Aspirin	Furosemid	1		
<i>Rapid</i>	Ketorolak	Furosemid	2	6	13,33
	Aluminium hidroksida	Siprofloksasin	1		
	Siprofloksasin	Gliburid	1		
	Aspirin	Kaptopril	1		
	Levofloksasin	Gliburid	1		
Tidak diketahui	Amitriptilin	Insulin aspart	3	20	44,44
	Diklofenak	Gliburid	1		
	Diklofenak	Furosemid	1		
	Seftriaksone	Furosemid	2		
	Nifedipin	Metformin	1		
	Gemfibrozil	Insulin aspart	1		
	Gemfibrozil	Glimepirid	1		
	Metoclopramide	Acitaminofen	1		
	Kaptopril	Gliburide	1		
	Ceftazidime	Furosemid	1		
	Klonidine	Insulin aspart	1		
	Kaptopril	Insulin aspart	2		
	Ranitidine	Sianokobalamin	1		
	Aspirin	Kunyit Asam, temulawak	1		
	ketorolac	Kunyit Asam, temulawak	1		
	diclofenak	Kunyit Asam, temulawak	1		

Tabel 3 interaksi obat berdasarkan onset menunjukkan bahwa secara teoritik terdapat 6 kejadian dengan onset cepat (13,33%), 19 kejadian dengan onset lambat (42,22%) dan 20 kejadian dengan onset yang tidak diketahui

(44,44%). Interaksi dengan onset cepat memerlukan penanganan dengan cepat karena interaksi dapat terjadi dalam waktu 24 jam setelah penggunaan obat, sedangkan pada onset lambat efek interaksi akan muncul dalam beberapa hari sampai

minggu sehingga monitoring untuk memerlukan waktu yang lebih interaksi dengan onset lambat panjang (Tatro, 2010).

**Tabel 4.** Distribusi Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Tingkat Keparahan

Keparahan	Obat A	Obat B	Jumlah kejadian	Total	Presentase (%)
<i>Mayor</i>	Gemfibrozil	Simvastatin	2	2	4,44
<i>Moderate</i>	Gliburide	Simvastatin	4	14	31,11
	Aluminium hidroksida	Siprofloksasin	1		
	Gliburid	Gemfibrozil	1		
	Aspirin	Insulin aspart	3		
	Gliburid	Aspirin	2		
	Siprofloksasin	Gliburid	1		
	Aspirin	Kaptopril	1		
	Levofloksasin	Gliburid	1		
<i>Minor</i>	Ketorolak	Furosemid	2	9	20
	Diklofenak	Ketorolak	1		
	Ibuprofen	Ketorolak	1		
	Kaptopril	Furosemid	2		
	Aspirin	Furosemid	1		
	Alprazolam	Amitriptilin	2		
Tidak diketahui	Amitriptilin	Insulin aspart	3	20	44,44
	Diklofenak	Gliburid	1		
	Diklofenak	Furosemid	1		
	Ceftriaksone	Furosemid	2		
	Nifedipin	Metformin	1		
	Gemfibrozil	Insulin aspart	1		
	Gemfibrozil	Glimepirid	1		
	Metocloprami d	Acitaminofen	1		
	Kaptopril	Gliburide	1		
	Ceftazidime	Furosemid	1		
	Klonidin	Insulin aspart	1		
	Kaptopril	Insulin aspart	2		
	Ranitidine	Sinokobalamin	1		
	Aspirin, ,	Kunyit Asam, temulawak	1		
	ketorolac	Kunyit Asam, temulawak	1		
	diclofenak	Kunyit Asam, temulawak	1		

**Analisis Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Tingkat Keparahan**

Tabel 4 interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan, yang menimbulkan tingkat keparahan

mayor sebesar 2 interaksi (4,44%), moderate sebesar 14 interaksi (31,11%), minor sebesar 9 interaksi (20%) dan kejadian interaksi yang tidak diketahui tingkat keparahannya

sebesar 20 interaksi (44,44%). Fungsi keparahan yang terjadi antara mengetahui interaksi obat potensial interaksi obat A dan B sebagai acuan berdasarkan tingkat keparahan yakni untuk membuat penanganan (Tatro, untuk melihat seberapa besar 2006).

**Analisis Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Interaksi**

**Tabel 5.** Distribusi Interaksi Obat Berdasarkan Dokumentasi Interaksi Obat

Dokumentasi	Obat A	Obat B	Jumlah Kejadian	Jumlah	Presentase (%)
<i>Probable</i>	Ketorolak	Furosemide	2	8	19,04
	Aluminium hidroksida	Siprofloksacin	1		
	Aspirin	Insulin aspart	3		
	Gliburid	Aspirin	2		
<i>Suspected</i>	Gemfibrosil	Simvastatin	2	4	9,52
	Kaptopril	Furosemide	2		
<i>Possible</i>	Gliburid	Ranitidine	4	13	30,95
	Diklofenak	Ketorolak	1		
	Ibuprofen	Ketorolak	1		
	Gliburid	Gemfibrosil	1		
	Aspirin	Furosemide	1		
	Siprofloksasin	Gliburid	1		
	Alprazolam	Amitriptilin	2		
	Aspirin	Captopril	1		
	Levofloksasin	Gliburid	1		
	Tidak diketahui	Amitriptilin	Insulin aspart		
Diklofenak		Gliburid	1		
Diklofenak		Furosemide	1		
Seftriakson		Furosemide	2		
Nifedipin		Metformin	1		
Gemfibrosil		Insulin aspart	1		
Gemfibrosil		Glimepirid	1		
Metoklopramide		Acitaminofen	1		
Kaptopril		Gliburid	1		
Ceftazidime		Furosemide	1		
Klonidin		Insulin aspart	1		
Kaptopril		Insulin aspart	2		
Ranitidine		sianokobalamin	1		
Aspirin		Kunyit asam, temulawak	1		
Ketorolak		Kunyit asam, temulawak	1		
Diklofenak		Kunyit asam, temulawak	1		

Tabel 5 interaksi obat (17,77%), 4 interaksi *suspected* berdasarkan dokumentasi yang terjadi (8,88%), 13 interaksi *possible* terdapat 8 interaksi *probable* (28,88%), dan 20 interaksi (44,44%)



yang tidak diketahui dokumentasinya. Fungsi mengetahui interaksi obat potensial berdasarkan dokumentasi adalah menentukan bilamana interaksi dapat menyebabkan perubahan respon klinis (Tatro, 2006). Hasilnya adalah kualitas dan relevansi klinis dari literatur primer yang mendukung adanya interaksi obat. Sebagian besar pasien mengalami interaksi dengan dokumentasi yang tidak diketahui, yang berarti interaksi tersebut dapat terjadi tetapi data-data yang menunjukkan interaksi tidak diketahui, walaupun demikian perlu dilakukan monitoring untuk mewaspadaikan jika interaksi menunjukkan efek secara klinik.

#### **Analisis Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Level Signifikansi**

Tabel 6 analisis interaksi obat berdasarkan level signifikansi

terdapat 2 kejadian (4,44%) pada level signifikansi 1, 6 kejadian (13,33%) pada level signifikansi 2, 4 kejadian (8,88%) pada level signifikansi 3, 8 kejadian (17,77%) pada level signifikansi 4, 8 kejadian (17,77%) pada level signifikansi 5, dan 20 kejadian (44,44%) pada level signifikansi yang tidak diketahui. Tingkat signifikansi 1 yaitu berat dengan dokumentasi *suspected*, signifikansi 2 yaitu sedang dengan dokumentasi *suspected*, signifikansi 3 yaitu ringan dengan dokumentasi *suspected*, signifikansi 4 yaitu berat/sedang dengan dokumentasi *possible*, signifikansi 5 yaitu ada/kecil dengan dokumentasi *possible*. Tingkat signifikansi tersebut berdasarkan keparahan yang berpotensi dialami oleh pasien.

**Tabel 6.** Distribusi Interaksi Obat Potensial Berdasarkan Level Signifikansi

Level signifikansi	Obat A	Obat B	Jumlah kejadian	Total kejadian	Presentase (%)
1	Gemfibrozil	Simvastatin	2	2	4,44
2	Aluminium hidroksida	Siprofloksasin	1	6	13,33
	Aspirin	Insulin aspart	3		
	Aspirin	Gliburid	2		
3	Ketorolak	Furosemid	2	4	8,88
	Kaptopril	Furosemid	2		
4	Ranitidine	Gliburid	4	8	17,77
	Gemfibrozil	Gliburid	1		
	Siprofloksasin	Gliburid	1		
	Levofloksacin	Gliburid	1		
	Aspirin	Kaptopril	1		
5	Diklofenak	Ketorolak	1	8	17,77
	Ibuprofen	Ketorolak	1		
	Aspirin	Furosemid	1		
	Alprazolam	Amitriptilin	2		
	Aspirin, ketorolak, Diklofenak	Kunit asam, temulawak	3		
Tidak diketahui	Amitriptilin	Insulin aspart	3	20	44,44
	Diklofenak	Gliburid	1		
	Diklofenak	Furosemid	1		
	Ceftriakson	Furosemid	2		
	Nifedipin	Metformin	1		
	Gemfibrozil	Insulin aspart	1		
	Gemfibrozil	Glimepirid	1		
	Metoclopramid	Acitaminofen	1		
	Kaptopril	Gliburid	1		
	Ceftazidime	Furosemid	1		
	Klonidine	Insulin aspart	1		
	Kaptopril	Insulin aspart	2		
	Ranitidine	sianokobalamin	1		
	Aspirin	Kunyit Asam, temulawak	1		
	Ketorolak	Kunyit Asam, temulawak	1		
	diklofenak	Kunyit Asam, temulawak	1		

Untuk mengatasi interaksi yang terjadi perlu dilakukan manajemen terapi yang tepat. Manajemen terapi yang dilakukan berkaitan berat

dengan mekanisme kerja interaksi obat dan efek dari interaksi terjadi. Berikut penjelasan dari masing-masing level signifikansi interaksi

yang terjadi pada pasien secara teoritik :

**Interaksi Level Signifikansi 1  
Gemfibrozil dan Simvastatin**

Interaksi gemfibrozil dan simvastatin terjadi karena penggunaan kombinasi obat ini memiliki efek pada pasien dengan hiperlipidemia berat yang dapat mengakibatkan miopati berat atau rhabdomyolysis (Tatro, 2010). Kadar AUC yang tercatat konsentrasi simvastatin meningkat saat diberikan bersamaan dengan gemfibrozil (Stockley, 2006).

Onset dari efek obat ini lambat dengan tingkat keparahan mayor dan terdokumentasi *suspected*. Oleh karena itu manajemen yang dilakukan adalah menghindari penggunaan obat ini serta memantau tanda dan gejala miopati pada pasien (Tatro, 2010).

**Interaksi Level Signifikansi 2  
Aluminum Hidroksida dan Siprofloksasin**

Interaksi aluminum hidroksida dan siprofloksasin terjadi karena penurunan efek dari quinolon, mekanismenya dapat mengurangi penyerapan quinolon di gastrointestinal. Onset dari efek obat

ini adalah cepat dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi atau *probable* (Tatro, 2010). Menurut Stockley (2006) interaksi dapat terjadi pada gugus aktif quinolon pada siprofloksacin dengan membentuk kelat. Kelat yang terbentuk dapat mengurangi absorpsi siprofloksasin di gastrointestinal. Oleh karena itu manajemen kombinasi yang dilakukan dengan tidak menggabungkan antara keduanya pada waktu bersamaan (Tatro, 2010).

**Aspirin dan Insulin Aspart**

Interaksi aspirin dan insulin Aspart terjadi karena glukosa serum dapat menurunkan aksi insulin, mekanismenya yakni terjadi secara farmakodinamik dengan menaikkan konsentrasi insulin basal dan beban respon insulin akut dan beban glukosa ditingkatkan. Onset dari efek obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut dapat terjadi atau mungkin terjadi (Tatro, 2010).

Interaksi terjadi karena adanya inhibisi prostaglandin di mukosa gastrointestinal yang secara tidak

langsung menyebabkan produksi glukagon tidak terjadi, bila kadar glukagon terus menurun dan tidak diproduksi maka tubuh akan memproduksi insulin secara terus menerus yang mengakibatkan resiko terjadinya hipoglikemia (Mayasari dkk, 2015). Manajemen yang dapat dilakukan memonitor konsentrasi glukosa darah dan menyesuaikan regimen insulin sesuai dengan kebutuhan (Tatro, 2010).

#### **Aspirin dan Gliburid**

Interaksi aspirin dan gliburid terjadi karena meningkatnya efek hipoglikemik dari sulfonilurea, mekanismenya salisilat mengurangi kadar glukosa plasma basal dan meningkatkan sekresi insulin. Aspirin bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin pada beberapa jaringan, termasuk jaringan pankreas. Penurunan produksi prostaglandin di pankreas menyebabkan dan berhubungan dengan meningkatnya sekresi insulin (Mayasari dkk, 2015). Onset dari efek obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut dapat terjadi atau mungkin terjadi (Tatro, 2010).

Manajemen dengan memantau dan memonitor kadar gula darah pasien.

#### **Aspirin dan Kaptopril**

Interaksi yang terjadi antara kombinasi aspirin dan Kaptopril adalah aspirin memiliki efek dapat mengurangi efek ACE inhibitor dalam menurunkan tekanan darah dan vasodilatas. Mekanisme dengan penghambatan sintesis prostaglandin sehingga menyebabkan vasokonstriksi. Onset dari obat ini adalah cepat dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut belum pasti terjadi atau terdokumentasi *possible* (Tatro, 2010; Stockley, 2006). Manajemennya memonitoring tekanan darah, menurunkan dosis aspirin atau dengan penggantian alternatif obat lain (Tatro, 2010).

#### **Interaksi Level Signifikansi 3**

##### **Ketorolak dan Furosemide**

Interaksi antara ketorolak dan furosemide terjadi karena ketorolak dapat mengurangi efek dari furosemidenya. Mekanismenya melalui penghambatan prostaglandin yang bertanggung jawab besar terhadap hemodinamik ginjal (Tatro, 2010). Onset dari obat ini adalah

cepat dengan tingkat keparahan minor. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi atau *probable*. Manajemennya menaikkan dosis dari furosemidnya atau mempertimbangkan anti inflamasi lain.

#### **Kaptopril dan Furosemide**

Interaksi antara kaptopril dan furosemide dapat terjadi karena ACE inhibitor dapat menghambat efek furosemid. Hal ini dikarenakan adanya penghambatan produksi angiotensin II oleh ACE inhibitor (Tatro, 2010). Renin angiotensin memiliki peran penting dalam menjaga filtrasi glomerulus ketika tekanan arteri renal berkurang (Stockley, 2008).

Onset dari obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan minor. Interaksi obat tersebut kemungkinan terjadi dan diduga atau terdokumentasi *suspected* (Tatro, 2010). Manajemennya menghentikan atau mengurangi furosemide bersamaan dengan ACEI.

#### **Interaksi Level Signifikansi 4**

##### **Ranitidin dan Gliburid**

Interaksi yang terjadi antara ranitidin dan gliburid terjadi karena

ranitidin dapat meningkatkan sulfonilurea dalam darah yang dapat mengakibatkan hipoglikemia. Mekanismenya H<sub>2</sub> antagonis menurunkan metabolisme hepatic dari sulfonilurea sehingga terjadi akumulasi sulfonilurea. Onsetnya lambat dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi, atau terdokumentasi *possible* (Tatro, 2010). Manajemennya dengan cara memonitor glukosa darah dan mengamati tanda-tanda terjadinya hipoglikemia.

##### **Gemfibrozil dan Gliburid**

Interaksi yang terjadi antara gemfibrozil dan gliburid terjadi karena gemfibrozil mempengaruhi metabolisme enzim CYP2C9/10 sehingga meningkatkan level dari gliburid. Onset dari interaksi obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi atau terdokumentasi *possible*. Manajemen pada pasien yang menggunakan gemfibrozil dan gliburide adalah dengan mempertimbangkan kadar glukosa darah saat penggunaan gemfibrozil dengan menyesuaikan

dosis sulfonilurea yang sesuai (Tatro, 2010).

#### **Siprofloksacin dan Gliburid, Levofloksasin dan Gliburid**

Interaksi yang terjadi karena penggunaan siprofloksasin, levofloksasin dan gliburid adalah resiko hipoglikemia berat dan persisten. Mekanisme menghambat enzim cytochrome P450 sehingga kadar obat anti diabetes meningkat dan terjadi hipoglikemia, namun tidak mempengaruhi toleransi glukosa dan sel B pankreas (Baxter, 2008). Onsetnya cepat dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi, atau terdokumentasi *possible* (Tatro, 2010). Manajemennya menghindari penggunaan secara bersamaan dengan gliburid dan selalu memonitor kadar glukosa darah pasien.

#### **Interaksi Level Signifikansi 5 Diklofenak, ibuprofen dan Ketorolak**

Interaksi menurunkan efek dari NSAID dan dapat mengiritasi lambung. Mekanismenya dapat meningkatkan metabolisme dan binding protein dari NSAID. Onset dari interaksi obat ini adalah lambat

dengan tingkat keparahan *moderate*. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi atau terdokumentasi *possible* (Tatro, 2010). Untuk manajemennya tidak perlu dilakukan perubahan terapi.

#### **Aspirin dan Furosemide**

Interaksi yang terjadi antara aspirin dan furosemide adalah efek aspirin mengganggu respon dari diuretik loop. Mekanisme interaksi dari kedua obat ini yaitu pemakaian bersamaan akan menurunkan aktifitas dari kedua obat. Onset dari obat ini adalah lambat dengan tingkat keparahan minor. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi atau terdokumentasi *possible* (Tatro, 2010). Penggunaan aspirin yang dikombinasikan dengan furosemide perlu hati-hati dalam penggunaannya.

#### **Alprazolam dan Amitriptilin**

Interaksi yang terjadi karena alprazolam dapat menurunkan efek farmakologi dari amitriptilin (Tatro, 2010). Mekanismenya yaitu alprazolam dapat meningkatkan substrat CYP2D6 yang kemudian akan menurunkan efek dari amitriptilin (Sweetman, 2005). Onset dari obat ini adalah lambat dengan

tingkat keparahan minor. Interaksi obat tersebut mungkin terjadi atau terdokumentasi *possible* (Tatro, 2010). Pada penggunaan amitriptilin perlu dilakukan pengamatan kadar plasma kepada pasien yang menggunakan alprazolam dengan amitriptilin.

#### **Aspirin, Ketorolac, diclofenak dan Kunyit Asam, Temulawak**

Interaksi yang terjadi antara aspirin, ketorolac, diklofenak serta beberapa obat golongan NSAID lain dengan obat herbal dikarenakan aspirin, ketorolac, diklofenak dan beberapa obat golongan NSAID lain mempunyai potensi berinteraksi terhadap obat herbal yang memiliki aktivitas sebagai antiplatelet sehingga dapat mengakibatkan resiko perdarahan. Tidak ada manajemen penggantian obat yang harus dilakukan, hal ini perlu ada kesadaran antara professional tenaga kesehatan dengan pasien akan interaksi potensial yang merugikan antara obat analgesik dan obat herbal serta memberikan tindakan pencegahan yang tepat (Abebe, 2002; Heck dkk., 2000; Yang dkk., 2006).

#### **Interaksi yang secara potensial dapat terjadi dan tidak diketahui level signifikansinya**

##### **Amitriptilin dan Insulin aspart**

Interaksi antara antidepresan trisiklik dan antidiabetik terjadi secara farmakodinamik, meskipun jarang terjadi amitriptilin dapat meningkatkan efek dari insulin aspart yang dalam hal ini mengakibatkan hipoglikemia (Stockley, 2006). Managemenya mengatur ulang dosis yang diberikan atau mengatur waktu pemberian insulin aspart dengan amitriptilin (Mayasari dkk, 2015).

##### **Diclofenak dan Gliburid**

Interaksi antara kedua obat ini menimbulkan perubahan farmakokinetik dari glibenklamid yang tidak signifikan. Bagaimanapun gol NSAID dan gliburid menyebabkan efek hipoglikemi dibandingkan dengan penggunaan glibenklamide tunggal, tetapi efek kliniknya secara signifikan tidak diketahui. Tidak ada interaksi yang signifikan terjadi (Stockley, 2006).

##### **Diklofenak dan Furosemide**

Dari penelitian yang telah dilakukan terhadap pasien gagal hati dan sirosis diketahui bahwa

diklofenak 150mg/hari dapat menurunkan efek dari furosemide dengan menginduksi ekskresi dari kadar natrium sebanyak 38%. Manajemennya memberikan jeda waktu pemberian antara diklofenak dengan furosemide (Stockley, 2006).

**Seftriakson dan Furosemide**

Ceftriakson dapat meningkatkan toksisitas dari furosemide dengan efek farmakodinamik yang sinergis, dapat meningkatkan resiko dari nefrotoksik. Manajemennya memonitor fungsi ginjal sebelum dan sesudah menggunakan terapi, untuk melihat apakah ada penurunan fungsi ginjal pada pasien (Stockley, 2006).

**Nifedipin dan Merformin**

Nifedipin dapat meningkatkan absorpsi dari metformin sehingga dapat mengakibatkan hipoglikemia pada pasien. Manajemennya memberikan jeda waktu, jika terjadi interaksi maka dapat dipertimbangkan dengan penggantian terapi nifedipin (Stockley, 2006).

**Gemfibrozil dan Glimepiride, Gemfibrozil dan Insulin aspart**

Interaksi antara gemfibrozil dan antidiabetic dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah puasa.

Gemfibrozil diketahui dapat menaikkan atau menurunkan glukosa darah puasa tergantung dari jenis antidiabetic yang digunakan pasien tersebut. Manajemennya memberikan jeda waktu pemberian agar tidak terjadi interaksi yang tidak diinginkan. (Stockley, 2006).

**Metoklopramide dan Asetaminofen**

Interaksi antara metoklopramide dan Asetaminofen dengan meningkatkannya absorpsi dari asetaminofen dan kadar level plasma dengan cara mempercepat pengosongan lambung (Stockley, 2006). Manajemennya pengaturan dosis obat yang diberikan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien serta mengatur waktu pemberian obat (Stockley, 2010).

**Kaptopril dan Gliburid, Kaptopril dan Insulin aspart**

Mekanisme interaksi yang terjadi antara kaptopril dan gliburid atau insulin yakni ACE inhibitor meningkatkan sensitifitas insulin sehingga dapat menyebabkan hipoglikemia, walaupun begitu aktifitas obat golongan ACE inhibitor dapat melindungi ginjal sehingga



akan mengurangi terjadinya nefropati diabetic oleh karena itu obat golongan ACE Inhibitor masih dipertahankan pada pengobatan hipertensi pada pasien DM tipe 2 (Mayasari dkk, 2015). Manajemennya dengan pengaturan dosis obat yang diberikan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien serta mengatur waktu pemberian obat dan perlu dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien (Stockley, 2006).

#### **Ceftazidime dan furosemide**

Ceftazidime meningkatkan toksisitas dari furosemide, meskipun jarang ditemukan dan kecil kemungkinan tetapi interaksi antara kedua obat ini menyebabkan nefrotoksik. Manajemennya menghindari, atau memantau obat terapeutik hati setidaknya harus dilakukan (Stockley, 2010).

#### **Klonidin dan insulin aspart**

Interaksi antara klonidine dan antidiabetic disebabkan oleh pelepasan katekolamin yang menyebabkan penurunan influk ion kalsium sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan peningkatan sekresi glukagon yang berakibat peningkatan kadar glukosa darah.

Manajemennya meninjau ulang dosis yang diberikan dan waktu yang tepat serta memonitor secara teratur untuk melihat efek samping yang terjadi dan penggantian terapi anti hipertensi lain yakni (amlodipine) yang aman jika diberikan bersamaan dengan insulin (Mayasari dkk, 2015).

#### **Ranitidin dan sianokobalamin**

Ranitidin mereduksi asam lambung sehingga mengurangi fungsi asam lambung dalam absorpsi vitamin B12. Manajemennya dengan memberikan jeda waktu pemberian karena vitamin B12 diabsorpsi di lambung atau dapat diberikan dengan jalur intravena (Stockley, 2006).

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **Kesimpulan**

##### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil *medication reconciliation* di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta unit 2 periode Agustus-Desember 2014, maka dapat ditarik kesimpulan hasil penelitian sebagai berikut :

1. Prevalensi kejadian interaksi obat potensial pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 adalah 61,30 %

2. Jenis interaksi obat potensial yang dominan pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 adalah sebagai berikut :
  - a. Interaksi pada fase farmakodinamik sebesar 68,88 %
  - b. Jenis obat yang berinteraksi dominan adalah Ranitidine dan Gliburid dengan persentase mencapai 8,88 %
  - c. Tingkat signifikansi interaksi yang dominan adalah pada level signifikansi 4 dan 5 dengan persentase masing-masing signifikansi mencapai 17,77 %
  - d. Interaksi obat didominasi oleh interaksi dengan tingkat keparahan, onset, dokumentasi yang tidak diketahui masing-masing sebesar 44,44%

**Saran**

1. Bagi Pasien  
Diperlukan konsultasi dengan tenaga kesehatan sebelum mengambil langkah untuk mengonsumsi vitamin, jamu maupun suplemen untuk menghindari adanya interaksi obat yang membahayakan.
2. Bagi Instalasi Rumah Sakit  
Diperlukan adanya peningkatan kerjasama antara tenaga kesehatan

(dokter, farmasis, dan perawat) dalam mengurangi insiden interaksi obat melalui *medication reconciliation* dan menangani interaksi obat yang berbahaya.

**DAFTAR PUSTAKA**

Abebe, W. (2002), Herbal Medication: Potential for Adverse Interactions with Analgesic Drugs, *J Clin Pharm Ther* 27:391-401

Alter M, Hademenos G.J; Goldstein L.B; Gorelick P.B; Y. Hsu C.Y, Biller J, MD; Wendy Edlund W, National Guideline Clearinghouse, 2004, *Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association.*

Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinical pharmacology: clinically significant drug interactions, *Am Fam Physician*, 2000; 61:1745-5

American Diabetes Association, (ADA), 2007, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* (30),S42-S47.

Barnsteiner, J.H., Medication Reconciliation in Hughes, R.G., *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses Vol 2*, AHRQ Publication, Rockville, MD.

Bloomgarden ZT, 2008, Approaches to Treatment of Type 2 Diabetes. *DiabetesCare*; 31 1697-1703.

- Boedicker, Martin dan Freya, 2009, *The Philosophy of Tai Chi Chuan*, PT. Alex Media Komputindo, Jakarta.
- Dhien setiani, 2011, Drug Related Problem Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD PROF, Margono Soekardjo Purwokerto, Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada. Yogyakarta
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, "*Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*", 6 th ed, New York, McGraw-Hill,
- Gapar, R.S, 2003, *Interaksi Obat Beta-Blocker dengan Obat-obat lain*, Medan, Bagian Farmakologi FK USU, Hal. 1-2.
- Gohil, and Patel, 2007, Herb-Drug Interactions, Indian Journal of Pharmacology, 39(3):129-139.
- Gusti & Ema, 2014, Hubungan Faktor Usia, Jenis Kelamin, Kegemukan dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Melitus tipe 2 di Wilayah Kerja Puskesmas Mataram. Media Bina Ilmiah. Volume 17 (2) : 76-72.
- Mayasari Erlisa, M. Andrie, Eka Kartika Untari, 2015, Analysis of Potential Drug Interactions Injection of Insulin Antidiabetic on Prescribing Participants Askes Outpatients at dr. Soedarso Hospital Pontianak Period From April to June 2013, *skripsi*, Universitas Tanjungpura, Pontianak.
- Richardo, Betteng., Damayanti, Pangemanan., dan Nelly, Mayulu, 2014, Analisis Faktor Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Wanita Usia Produktif Di Puskesmas Wawonasa, *Jurnal e-Biomedik*, 2(2):404-412.
- Stockley, 2006, Stockley Drug Interactions, 6<sup>th</sup> Edition By Ivan H. Stockley Pharmaceutical Press, London
- Sudoyo. A. W., Setiyohadi. B., Alwi. I., Simadibrata K. M., Setiati. S, 2006, *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid III ed IV, Jakarta, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sweetman SC. et.al, 2005, *Martindale: The complete drug reference*, 34th ed., Pharmaceutical Press
- Tatro, D. S., 2010., *Drug Interaction Facts, Facts and Comparisons*, A Wolters Kluwer Health, San Carlos, California
- World Health Organization, 1999, *Definition, Diagnosis and Classification of diabetes and its complications*, Geneva.