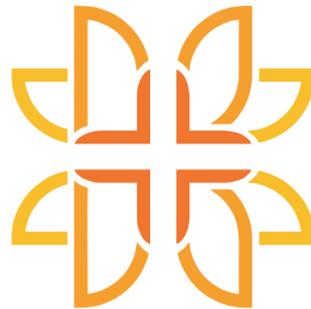


**Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Metformin Pada Resep Di
Salah Satu Apotek Lembang-Bandung**

Laporan Tugas Akhir

**Irpan Setiawan
11171015**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

ABSTRAK

**Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Metformin Pada Resep Di
Salah Satu Apotek Lembang-Bandung**

**Oleh :
Irpan Setiawan
11171015**

Kejadian yang tak terduga akibat pemberian dua obat atau lebih secara bersamaan merupakan drug-drug interactions (DDIs). DDIs adalah interaksi obat yang diakibatkan penggunaan dua obat atau lebih, sehingga masing masing obat tersebut terjadi modifikasi efek. Efek masing-masing obat tersebut dapat bersifat antagonis, sinergis atau timbul efek samping yang tidak diharapkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran potensi interaksi obat antidiabetik oral Metformin serta hubungan antara jumlah item obat dengan potensi interaksi obat yang terjadi di salah satu Apotek Lembang-Bandung. Penelitian dilakukan dengan menggunakan studi analitik observasional dari data retrospektif. Analisis interaksi obat menggunakan Lexi-Interact dari Lexicomp, dan analisis korelasi Spearman menggunakan software IBM SPSS Statistic 22. Hasil penelitian menunjukkan gambaran potensi interaksi obat antidiabetik oral Metformin sebesar 97,12% dengan mekanisme interaksi farmakodinamik sebesar 70,25% serta potensi interaksi moderat sebesar 100%. Secara statistik, data antara jumlah obat dengan jumlah potensi interaksi obat memiliki hubungan yang signifikan dan kuat.

Kata Kunci: Antidiabetes, Interaksi obat, Lexi-interact

ABSTRACT

Analysis of Potential Interactions of Oral Metformin Antidiabetic Drugs in Prescription at One Pharmacy Lembang-Bandung

By:
Irpan Setiawan
11171015

Unexpected events resulting from the administration of two or more drugs simultaneously are drug-drug interactions (DDIs). DDIs are drug interactions caused by the use of two or more drugs, so that each drug has a modified effect. The effects of each of these drugs can be antagonistic, synergistic or have unexpected side effects. This study aims to describe the potential interaction of oral antidiabetic drugs with Metformin and the relationship between the number of drug items and the potential drug interactions that occur in one of the pharmacies in Lembang-Bandung. The study was conducted using an observational analytic study of retrospective data. Drug interaction analysis using Lexi-Interact from Lexicomp, and Spearman correlation analysis using IBM SPSS Statistic 22 software. The results showed a description of the potential interaction of oral antidiabetic drugs Metformin of 97.12% with a pharmacodynamic interaction mechanism of 70.25% and moderate potential interaction of 100%. Statistically, the data between the number of drugs and the number of potential drug interactions have a significant and strong relationship.

Keywords: Antidiabetic, Drug interactions, Lexi-interact.

LEMBAR PENGESAHAN

**Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Metformin Pada Resep Di
Salah Satu Apotek Lembang-Bandung**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Irpan Setiawan
11171015**

Bandung, 17 Juli 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Apt.Ani Anggriani, M.Si)
NIDN. 0401078105

Pembimbing Serta,



(Apt.Ni Nyoman Sri Mas Hartini, MBA)
NIDN. 0418026905

KATA PENGANTAR

Puji syukur Penulis panjatkan kehadirat Allah SWT., karena atas berkat rahmat-Nya yang begitu melimpah, Penulis dapat menyelesaikan Laporan Tugas Akhir yang berjudul “*Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Metformin Pada Resep Di Salah Satu Apotek Lembang-Bandung*”. Sholawat serta salam keharibaan junjungan alam semesta Nabi Besar Muhammad SAW, yang menuntun kita dalam kehidupan dengan mengetahui dunia ilmu pengetahuan dan teknologi, karena jasa beliau kita dapat menikmati dunia ilmu pengetahuan dan teknologi yang terus berkembang hingga saat ini. Laporan Tugas Akhir ini diajukan untuk memperoleh gelar Strata Satu Farmasi di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Pada penulisan Laporan Tugas Akhir ini tidak dapat terwujud tanpa adanya dorongan, bimbingan, semangat, motivasi serta bantuan baik moril maupun materil, dan do’a dari berbagai pihak.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. apt. Entris Sutrisno, S.Farm., MH.Kes., selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana.
2. Ibu Dr. apt. Patonah, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
3. Ibu apt. Ani Anggriani, M.Si., dan ibu apt. Ni Nyoman Sri Mas Hartini, MBA selaku pembimbing tugas akhir yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dengan ketulusan, kesabaran dan keikhlasan dalam memberikan arahan, pengertian, dan saran kepada penulis.
4. Ibu apt. Rizki Siti Nurfitriani, M.SM. selaku dosen wali yang telah memberikan arahan selama masa perkuliahan dan masukan yang menginspirasi.
5. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah banyak memberikan ilmu dan pengetahuan.
6. Orang tua tercinta, Bapak Maman Hermansah dan Ibu Titin Rohaetin, adik-adik tersayang Edwin dan Meilinda, Teman seperjuangan sekaligus partner Nisa Nur Afifah dan seluruh keluarga tercinta sebagai sumber semangat dan inspirasi, terimakasih atas dukungan, perhatiannya, dan doa yang tiada putus-putusnya.
7. Seluruh teman-teman angkatan 2017 Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung, khususnya kepada semua rekan-rekan kelas FA1. Serta seluruh pihak yang telah ikut

membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan penyusunan Laporan Tugas Akhir ini.

Penulis memohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam penyusunan Laporan Tugas Akhir ini. Penulis berharap semoga Laporan Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, terutama dalam pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Bandung, 17 Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|----------|
| ABSTRAK | i |
| ABSTRACT | ii |
| LEMBAR PENGESAHAN | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI..... | vi |
| DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI..... | ix |
| DAFTAR TABEL..... | x |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xi |
| DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG..... | xii |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| I.1 Latar Belakang | 1 |
| I.2 Rumusan Masalah..... | 2 |
| I.3 Tujuan Penelitian | 2 |
| I.4 Manfaat Penelitian | 2 |
| I.5 Hipotesis Penelitian | 3 |
| I.6 Tempat dan Waktu Penelitian..... | 3 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| II.1 Diabetes Melitus (DM)..... | 4 |
| II.1.1 Patofisiologi | 4 |
| II.1.1.1 Diabetes Mellitus Tipe 1 | 4 |
| II.1.1.2 Diabetes Mellitus Tipe 2 | 4 |
| II.1.2 Klasifikasi DM | 5 |
| II.1.3 Terapi DM..... | 7 |
| II.2 Apotek | 10 |
| II.2.1 Resep..... | 10 |
| II.3 Interaksi Obat | 11 |
| II.3.1 Definisi Interaksi Obat | 11 |
| II.3.2 Mekanisme Interaksi Obat | 11 |
| II.3.2.1 Interaksi Farmasetik | 11 |
| II.3.2.2 Interaksi Farmakokinetika..... | 12 |

| | |
|--|----|
| II.3.2.3 Interaksi Farmakodinamik..... | 13 |
| II.3.3 Jenis Interaksi Obat..... | 14 |
| II.3.3.1 Interaksi Obat dengan Obat..... | 14 |
| II.3.3.2 Interaksi Obat dengan Makanan dan Minuman..... | 14 |
| II.3.3.3 Interaksi Obat dengan Herbal..... | 14 |
| II.3.3.4 Interaksi Obat dengan Penyakit..... | 14 |
| II.3.3.5 Interaksi Obat dengan Uji laboratorium..... | 15 |
| II.3.4 Kategori Terjadinya Risiko Interaksi Obat..... | 16 |
| II.3.5 Tingkat Keparahan Interaksi Obat..... | 16 |
| BAB III. METODELOGI PENELITIAN..... | 18 |
| BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN..... | 19 |
| IV.1 Populasi dan Subjek Penelitian..... | 19 |
| IV.2 Metode pengumpulan data..... | 19 |
| IV.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 19 |
| IV.3.1 Kriteria Inklusi..... | 19 |
| IV.3.2 Kriteria Eksklusi..... | 19 |
| IV.4 Alur Penelitian..... | 19 |
| IV.5 Analisis Data..... | 20 |
| BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 21 |
| V.1. Gambaran Umum..... | 21 |
| V.2. Karakteristik Subjek Penelitian..... | 22 |
| V.2.1 Gambaran Pengobatan Berdasarkan Jumlah Obat..... | 23 |
| V.2.2 Profil Penggunaan Obat Obat Lain yang Diberikan Bersama dengan Obat Antidiabetik Oral Metformin..... | 24 |
| V.3. Gambaran Interaksi Obat..... | 25 |
| V.3.1. Karakteristik Kejadian Interaksi Obat pada Pasien..... | 25 |
| V.3.2. Gambaran Potensi Interaksi Obat pada Pasien Berdasarkan Mekanisme, Tingkat Keparahan, dan Kategori Risiko..... | 27 |
| V.4 Hubungan Antara Jumlah Obat dengan Potensi Interaksi Obat..... | 32 |
| V.5 Keterbatasan Penelitian..... | 34 |
| BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN..... | 35 |

| | |
|-----------------------|----|
| VI.1 Kesimpulan | 35 |
| VI.2 Saran | 35 |
| Daftar Pustaka | 36 |
| LAMPIRAN..... | 40 |

DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

| | |
|--|----|
| Gambar V.1 Perbandingan Jumlah Lembar Resep dengan Jumlah R/ pada Resep yang Terdapat Obat Antidiabetik oral Metformin di salah satu Apotek di Lembang Bandung Tahun 2020..... | 21 |
| Gambar V.2 Jumlah Kategori Terjadinya Risiko Interaksi Obat Antidiabetik oral Metformin di Apotek Kimia Farma Lembang - Bandung Periode Tahun 2020. | 31 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 2.1 Tipe Diabetes Mellitus..... | 5 |
| Tabel 2.2 Kriteria dan Diagnosis Diabetes Mellitus..... | 6 |
| Tabel 2.3 Kadar pemeriksaan darah untuk mendiagnosis diabetes dan prediabetes | 6 |
| Tabel 2.4 Kategori Terjadinya Risiko Interaksi Obat..... | 16 |
| Tabel 5.5 Persentase Pengobatan Berdasarkan Jumlah Obat di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung Tahun 2020..... | 24 |
| Tabel 5.6 Daftar 10 Besar Penggunaan Obat Lain yang Diresepkan Bersama Obat Antidiabetik Oral Metformin di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung Tahun 2020..... | 25 |
| Tabel 5.7 Distribusi kejadian potensi interaksi obat pada resep yang terdapat obat Antidiabetik Oral Metformin di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung periode tahun 2020. | 26 |
| Tabel 5.8 Persentase Potensi Interaksi Obat Antidiabetik oral Metformin pada Resep yang Terdapat Obat Metformin Berdasarkan Mekanisme Interaksi Obat, Tingkat Keparahan dan Kategori Risiko di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung Tahun 2020 | 27 |
| Tabel 5.9 Persentase Potensi Interaksi Obat Antidiabetik oral Metformin Berdasarkan Tingkat Keparahan di Apotek Kimia Farma Lembang – Bandung Tahun 2020 | 28 |
| Tabel 5.10 Presentase Potensi Interaksi Obat Antidiabetik oral Metformin Berdasarkan Mekanisme Interaksi Obat di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung Tahun 2020..... | 29 |
| Tabel 5.11 Hasil Uji Normalitas Data Jumlah Obat Terhadap Jumlah Interaksi Obat di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung Tahun 2020 | 32 |
| Tabel 5.12 Interpretasi Hasil Uji Korelasi | 32 |
| Tabel 5.13 Hasil Uji Korelasi <i>Spearman</i> Jumlah Obat Terhadap Jumlah Interaksi Obat di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung Tahun 2020 | 33 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1: Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi..... | 40 |
| Lampiran 2: Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line..... | 41 |
| Lampiran 3: Hasil Plagiarism Checking LPPM | 42 |
| Lampiran 4: SK Bebas Plagiasi | 43 |
| Lampiran 5: Bukti Whatsapp dengan Dosen Pembimbing..... | 44 |
| Lampiran 6: Surat Izin Penelitian | 45 |
| Lampiran 7: Hasil Uji Normalitas Data..... | 46 |
| Lampiran 8: Hasil Uji Korelasi antara Jumlah Obat dengan Potensi Interaksi Obat..... | 47 |

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

| SINGKATAN | NAMA |
|------------------|---|
| ADME | Absorpsi Distribusi Metabolisme Eksresi |
| AMP | Activated Protein Kinase |
| ASCVD | Atherosclerotic Cardio Disease |
| DDIs | Drug Drug Interactions |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DRPs | Drug Related Problems |
| FFA | Free Fatty Acids |
| FPG | Fasting Plasma Glucose |
| GAD65 | Asam Glutamat Dekarboksilase 65 |
| GIP | Glukagon Insulintropuc Polypeptide |
| GLP1 | Glukagon Like Peptide 1 |
| HbA1C | Hemoglobin A1C |
| IA2 | Antigen 2 |
| ICA | Autoantibodi Sel Islet |
| KV | Kardiovaskuler |
| PPAR- γ | Reseptor Aktivator Proliferator Peroksisom γ |
| PPG | POst Prandial Glucose. |
| T1D | Diabetes Tipe 1 |
| T2D | Diabetes Tipe 2 |
| TTGO | Tes Toleransi Glukosa Oral |
| TZDs | Thiazolidindiones |
| ZnT8 | Zinc Transporter 8 |

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Drug-drug interactions (DDIs) merupakan kejadian yang tak terduga akibat dua atau lebih penggunaan obat secara bersamaan dan mengacu pada respon farmakologis atau klinis. Seperti pada penyakit diabetes melitus yang merupakan penyakit degeneratif kronis dan dapat memicu terjadinya komplikasi apabila tidak ditangani dengan tepat (Dipiro et al., 2020). Dalam hal ini interaksi antar obat sangat mungkin terjadi, jika pasien menerima banyak obat atau polifarmasi dalam satu resep. Obat yang berinteraksi tidak dapat memberikan efek yang diharapkan, karena interaksi yang terjadi antara suatu obat dapat mencegah obat lainnya memberikan efek sehingga dikatakan sebagai interaksi obat. Dalam beberapa kasus pemberian obat metformin yang memiliki interaksi dengan obat lain menimbulkan efek merugikan, sehingga menimbulkan kekhawatiran pada pasien khususnya yang menggunakan metformin (Rahman & Octavia, 2019).

Dasar pada penelitian ini yaitu persepan pasien degeneratif selaras dengan data WHO yang menyebutkan pada tahun 2012 penyakit degeneratif khususnya diabetes mellitus menjadi penyebab kematian didunia yang diperkirakan mencapai 1,5 juta dan kematian terjadi pada risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit lain sebanyak 2,2 juta. Kematian pada usia dibawah umur 70 tahun diperkirakan 43% nya disebabkan oleh glukosa darah tinggi atau diabetes (World Health Organisation, 2018). Berdasarkan diagnosis dokter pada tahun 2018 di Indonesia, penduduk dengan usia ≥ 15 tahun yang menderita penyakit Diabetes Mellitus mengalami peningkatan prevalensi 1,5% dari tahun 2013 menjadi 2,0%.

DKI Jakarta menjadi provinsi dengan tingginya prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia diikuti oleh provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta di posisi ke tiga (Kemenkes RI, 2018)

Menurut data dari laporan Institute of Medicine, angka kematian yang disebabkan akibat berbagai kesalahan dalam klinis sebanyak 44.000-98.000 setiap tahunnya dan angka kematian akibat dari interaksi obat sekitar 7.000 kematian. (Nurlaelah et al., 2015)

Menurut Dasopang et al., 2015 meningkatnya risiko interaksi obat dengan obat secara signifikan disebabkan oleh polifarmasi. Polifarmasi dikatakan Ketika pasien memiliki kondisi yang tidak sesuai dan menerima obat dalam jumlah banyak.

Sehingga obat yang diterima pasien tersebut memiliki efek klinis yang tidak sesuai. (Dasopang et al., 2015).

Tahun 2011 dilakukan penelitian DDIs dari 7 apotek di kota Bandung pada pasien geriatrik. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa terdapat 131 lembar resep yang berpotensi terjadi DDIs. Sebanyak 210 interaksi ditemukan pada 131 lembar resep tersebut dengan rincian interaksi *moderate* 89,05% dan *severe* 10,95%. (Annisa & Abdulah, 2012). Pada penelitian tersebut diperlihatkan bahwa interaksi terbanyak terjadi pada peresepan dari dokter umum. Penelitian lain menunjukkan terdapat 34,38% DDIs terjadi dari total resep di salah satu apotek kota Bandung pada triwulan pertama ditahun 2014 (Herdaningsih *et al.*, 2016)

Penelitian yang dilakukan oleh Susilo *et al.*, 2018 dari 100 lembar resep yang diresepkan kepada pasien, 73 resep mengandung metformin dan sebanyak 115 kejadian memiliki potensi interaksi obat tertinggi. Menunjukkan bahwa metformin merupakan salah satu obat yang sering diresepkan dan termasuk obat yang paling banyak memiliki potensi interaksi obat. (Susilo *et al.*, 2018)

Tenaga kesehatan dapat meminimalisasi risiko dan efek yang tidak diinginkan dengan menilai dan menemukan potensi terjadinya DDI. Penelitian ini didasari dengan latar belakang tersebut, dengan harapan hasil dari observasi DDI dapat menjadi *database* bagi tenaga kesehatan khususnya apoteker jika menemukan obat-obatan terindikasi DDI.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran potensi interaksi obat antidiabetik oral metformin pada resep di salah satu Apotek di Lembang-Bandung?
2. Adakah hubungan antara jumlah obat yang diresepkan bersama metformin dengan potensi interaksi obat?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui gambaran lengkap mengenai potensi interaksi obat antidiabetik oral metformin yang terjadi pada resep di salah satu Apotek di Lembang-Bandung.
2. Mengetahui hubungan antara jumlah obat antidiabetik oral metformin yang diresepkan dengan jumlah potensi interaksi obat.

I.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Mencegah terjadinya Interaksi yang memiliki potensi merugikan bagi pasien

2. Sebagai referensi bagi tenaga kesehatan/Apoteker dalam menjalankan tugas kefarmasian, khususnya dalam memberikan pelayanan informasi obat dan konseling

I.5 Hipotesis Penelitian

Obat metformin yang di resepkan dengan obat lain pada satu resep pasien diabetes mellitus (polifarmasi) diduga dapat menyebabkan interaksi obat antara metformin dengan obat lain sehingga menimbulkan efek merugikan.

I.6 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Apotek Kimia Farma Lembang-Bandung pada bulan Februari – April 2021.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Melitus (DM)

Diabetes melitus atau DM merupakan gangguan metabolisme dengan kerusakan pada sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya yang menjadi penyebab etiologis, sehingga terjadi peningkatan glukosa darah serta perubahan metabolisme lemak dan protein.

Poliuria (tingginya frekuensi buang air kecil), polidipsia (rasa haus terus menerus), polifagia (rasa ingin makan terus menerus) dan penurunan berat badan merupakan gejala yang timbul pada penyakit Diabetes Mellitus (Dipiro et al., 2020).

Diabetes mellitus adalah penyakit terjadinya peningkatan kada glukosa darah (atau gula darah) yang termasuk kedalam penyakit metabolik kronis, yang dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah, jantung, saraf, mata, dan ginjal (World Health Organisation, 2018).

II.1.1 Patofisiologi

II.1.1.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus (DM) tipe 1 atau disebut juga diabetes tergantung insulin merupakan hasil dari kerusakan autoimun sel-sel β pankreas. makrofag dan limfosit T memediasi proses autoimun yang bersikulasi ke berbagai antigen sel β dengan autoantibodi. Autoantibodi sel islet (ICA) merupakan antibodi yang paling sering terdeteksi pada DM tipe 1. Antibodi lain dapat dibentuk untuk insulin, asam glutamat dekarboksilase 65 (GAD65), antigen-2 terkait insulinoma (IA-2), dan transporter seng 8 (ZnT8). Antibodi tersebut merupakan mediator penghancur sel β yang digunakan untuk identifikasi individu yang terkena DM tipe 1. Amylin merupakan hormon yang disekresi bersama insulin dari sel β pankreas. Pasien dengan DM tipe 1 mengalami kekurangan amylin yang mengakibatkan kerusakan sel β , sehingga insulin tidak dapat dihasilkan oleh sel β dan glukosa tidak dapat masuk kedalam sel. Amylin menekan sekresi glukagon yang tidak tepat memperlambat pengosongan lambung, dan menyebabkan rasa kenyang. (Dipiro et al., 2020)

II.1.1.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus (DM) tipe 2 atau disebut juga diabetes non-insulin merupakan hasil dari disfungsi sel β dan resistensi insulin. DM tipe 2 mengalami gangguan sekresi insulin dan

disfungsi sel β , sehingga terjadi kekurangan pelepasan insulin yang mengakibatkan gangguan toleransi glukosa. Fase pertama, peningkatan sekresi insulin yang dilepaskan dan disimpan dalam sel β berfungsi sebagai stimulus yang merespons terhadap glukosa oral dan biasa disebut "efek incretin" yang merupakan hasil hormon usus yang dirangsang oleh asupan nutrisi oral (glukosa, lemak, atau protein). Jika pelepasan fase pertama tidak tepat maka pelepasan fase kedua harus mengurangi beban karbohidrat setelah asupan makanan (postprandial) untuk menormalkan kadar glukosa, karena "efek incretin" pada pasien DM tipe 2 menjadi tumpul. Hormon glukagon-like peptide-1 (GLP-1) dan glukagon insulinotropic polypeptide (GIP) bertanggung jawab atas peningkatan sekresi insulin sebagai respons terhadap makanan. Pasien dengan DM tipe 2 tetap sensitif terhadap GLP-1 tetapi kadar GIP normal atau meningkat pada DM tipe 2, yang menunjukkan bahwa beberapa individu mungkin resisten terhadap efeknya (Dipiro et al., 2020)

II.1.2 Klasifikasi DM

Tabel 2.1 Tipe Diabetes Mellitus

| Klasifikasi | Definisi |
|-----------------------------|--|
| Diabetes tipe 1 (T1D) | Bentuk destruksi sel β yang dimediasi imun atau idiopatik, yang menyebabkan defisiensi insulin absolut. Resistensi insulin tidak umum di sini dan oleh karena itu ketergantungan total pada insulin yang diberikan secara eksternal diperlukan untuk mempertahankan hidup. |
| Diabetes tipe 2 (T2D) | Hilangnya sekresi insulin sel β secara progresif yang sering disertai dengan resistensi insulin. Penyakit ini biasanya menyerang orang dewasa yang mungkin dimulai dengan tubuh yang tidak sensitif terhadap insulin dan beberapa bentuk kekurangan insulin. Etiologi T2D memiliki komponen predisposisi genetik yang sangat kuat. |
| Diabetes tipe 3 (Tipe Lain) | Kategori ini mencakup berbagai jenis diabetes tertentu yang dihasilkan dari beberapa bentuk cacat genetik pada tindakan atau penyakit insulin. Contohnya pada usia muda |

| | |
|----------------------------------|---|
| | dengan sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal dan diabetes onset maturitas) dengan fibrosis kistik sebagai penyebab diabetes yang diinduksi oleh obat atau bahan kimia seperti penggunaan jangka panjang glukokortikoid, transplantasi organ, penanganan AIDS, dll |
| Diabetes tipe 4 (Gestasional) | Diabetes mellitus gestasional (GDM) atau diabetes kehamilan sering didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga selama kehamilan. |

(Habtemariam, 2019)

Tabel 2.2 Kriteria dan Diagnosis Diabetes Mellitus

| |
|--|
| Pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa merupakan keadaan dimana tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. |
| Pemeriksaan glukosa darah ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah makan atau Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. |
| Pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik. |
| Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) |

(PERKENI, 2015)

Tabel 2.3 Kadar pemeriksaan darah untuk mendiagnosis diabetes dan prediabetes

| | HbA1c (%) | Glukosa darah puasa (mg/dL) | Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL) |
|-------------|------------|--------------------------------|---|
| Diabetes | $\geq 6,5$ | ≥ 126 mg/dL | ≥ 200 mg/dL |
| Prediabetes | 5,7 – 6,4 | 100 - 125 | 140 - 199 |
| Normal | $< 5,7$ | < 100 | < 140 |

(PERKENI, 2015)

II.1.3 Terapi DM

Tujuan utama terapi DM adalah untuk mencegah atau menunda perkembangan komplikasi mikro dan makrovaskuler jangka panjang termasuk retinopati, neuropati, penyakit ginjal diabetik, dan ASCVD. Tujuan tambahan terapi adalah untuk meredakan gejala hiperglikemia, meminimalkan hipoglikemia dan efek samping lainnya, meminimalkan beban pengobatan, dan menjaga kualitas hidup. Ini membutuhkan kontrol glikemik serta kontrol komorbiditas dan faktor risiko KV. Kontrol glikemik telah menunjukkan manfaat dalam mengurangi komplikasi jangka panjang, tetapi kontrol yang terlalu intensif juga menyebabkan hasil yang buruk. Dengan demikian, target glikemik harus bersifat individual untuk setiap pasien dan harus didasarkan pada pertimbangan yang seimbang antara bukti uji klinis dan faktor khusus pasien (Dipiro et al., 2020)

a. Biguanides

Metformin adalah satu-satunya biguanide yang memiliki manfaat dalam penurunan glukosa dengan sifatnya yang kompleks pada tingkat seluler, metformin mengaktifkan AMP kinase. Metformin telah terbukti menurunkan produksi glukosa hati, namun tidak semua efeknya dapat dijelaskan oleh mekanisme tersebut dan ada bukti yang semakin meningkat tentang mekanisme tersebut di dalam usus. Selain itu, efek metformin mungkin sebagian terkait dengan peningkatan sensitivitas insulin di jaringan perifer (otot), yang memungkinkan peningkatan pengambilan glukosa ke dalam sel otot. Meskipun efek metformin tidak berperan langsung pada sel β namun konsentrasi dari insulin dapat berkurang dengan meningkatnya sensitivitas insulin (Dipiro et al., 2020)

b. Sulfonilurea

Sel β pankreas yang berikatan dengan reseptor sulfonilurea dapat meningkatkan sekresi insulin. Adenosin trifosfat berperan dalam menutup saluran K^+ akibat dari pengikatan tersebut, sehingga menyebabkan penurunan pengeluaran kalium dan depolarisasi berikutnya dari membran. Kanal Ca^{+2} yang bergantung pada tegangan terbuka dan memungkinkan fluks ke dalam Ca^{+2} . Peningkatan Ca^{+2} intraseluler mengikat kalmodulin pada butiran sekretori insulin, kemudian berpindah ke permukaan sel dan terjadinya eksositosis dari granul insulin. Produksi glukosa dihati ditekan dengan meningkatnya sekresi insulin yang mengalir dari pancreas melalui vena portal. Contoh obat golongan ini adalah Asetohexamid, Chlorpropamid, Tolbutamid, talazamid, Glibenklamida, Glipizida, Glikazida, Glimepirid (Dipiro et al., 2020)

c. Thiazolidinediones

Pioglitazone dan rosiglitazone adalah dua thiazolidinediones (TZDs) yang saat ini disetujui FDA untuk pengobatan DM tipe 2. TZD bekerja dengan mengikat reseptor aktivator proliferasi peroksisom- γ (PPAR- γ), reseptor inti yang sebagian besar terletak pada sel lemak dan sel vaskular. Aktivasi PPAR- γ mengubah transkripsi beberapa gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid serta keseimbangan energi.

Obat golongan TZD berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada otot, hati dan jaringan lemak. Preadiposit berdiferensiasi menjadi sel lemak dewasa setelah menggunakan obat golongan TZD di penyimpanan lemak subkutan. Sel lemak yang lebih kecil mampu menyimpan FFA dan lebih sensitive terhadap insulin. Sehingga aliran FFA yang ada pada plasma, lemak visceral, dan hati akan keluar kemudian menuju ke dalam lemak subkutan atau ke jaringan yang kurang resisten terhadap insulin.

Produk lemak intraseluler otot, yang berpengaruh terhadap resistensi insulin mengalami penurunan. Sehingga TZD yang mempengaruhi adipokin (misalnya, angiotensinogen, faktor nekrosis jaringan- α , interleukin 6, PAI-1), dapat berpengaruh juga terhadap sensitivitas insulin, fungsi endotel, dan inflamasi. Jumlah adiponectin akan berkurang bila disertai dengan obesitas dan diabetes, namun dapat meningkat ketika menggunakan terapi TZD. Terapi TZD ini berperan dalam meningkatkan fungsi endotel, sensitivitas insulin dan efek anti inflamasi (Dipiro et al., 2020)

d. Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-4)

Empat inhibitor DPP-4 disetujui oleh FDA yaitu sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, dan alogliptin. Obat-obat ini menghambat enzim DPP-4 yang bertanggung jawab atas degradasi cepat GLP-1 dan GIP, sehingga memperpanjang waktu paruh GLP-1 dan GIP yang diproduksi secara endogen. Pasien DM tipe 2 mengalami kekurangan kadar GLP-1, karena obat golongan ini dapat memblokir aktivitas enzim DPP-4 selama paling sedikit 12 jam, fisiologis normal, level GLP-1 tercapai. Hal ini menyebabkan peningkatan sekresi insulin yang bergantung pada glukosa dari pankreas dan penurunan sekresi glukagon postprandial yang tidak tepat, yang menghasilkan kadar glukosa yang lebih rendah tanpa peningkatan hipoglikemia saat digunakan sebagai monoterapi. Obat-obatan ini tidak mengubah pengosongan lambung dan tidak menyebabkan mual atau memiliki efek signifikan pada rasa kenyang. Penghambat DPP-4 memiliki dampak netral pada berat badan (Dipiro et al., 2020)

e. Penghambat SGLT-2 (Sodium-Glukosa Cotransporter-2)

Empat penghambat SGLT-2 yang disetujui oleh FDA adalah canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, dan ertugliflozin. Penghambat SGLT-2 mengurangi glukosa plasma dengan mencegah ginjal menyerap kembali glukosa ke dalam aliran darah, yang menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa dalam urin. Dengan menghambat SGLT-2, ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa diturunkan dan glukosuria terjadi pada kadar glukosa plasma yang lebih rendah. Penghambatan SGLT-2 menurunkan BG melalui mekanisme yang bergantung pada insulin dan memberikan efek penurunan glukosa setiap kali glukosa plasma dinaikkan. Jadi, penghambat SGLT-2 dapat menurunkan FPG dan PPG dan efektif bahkan tanpa insulin sama sekali (Dipiro et al., 2020)

f. Penghambat α -Glukosidase

Dua penghambat α -glukosidase yang disetujui oleh FDA adalah acarbose, dan miglitol. Penghambat α -glukosidase secara kompetitif di usus kecil dapat menghambat maltase, isomaltase, sukrase, dan glucoamilase, yang menyebabkan tertundanya pemecahan dari sukrosa dan karbohidrat kompleks. Pada nutrisi ini malabsorpsi tidak terjadi, yang terjadi hanya keterlambatan dalam penyerapannya. Efek bersih dari tindakan ini adalah mengurangi kenaikan PPG. Degradasi usus bagian distal dari karbohidrat yang tidak tercerna oleh flora usus menghasilkan gas, CO₂, dan metana, serta produksi asam lemak rantai pendek, yang dapat merangsang pelepasan GLP-1 dari sel-L usus (Dipiro et al., 2020)

g. Golongan Meglitinida

Meglitinida mirip dengan sulfonilurea, tetapi onset keduanya lebih cepat dengan durasi kerja yang lebih pendek. Dengan mengikat ke situs yang berdekatan dengan reseptor sulfonilurea, nateglinide dan repaglinide merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas contoh obat golongan meglitinide adalah repaglinida dan nateglinida (Dipiro et al., 2020)

h. Pengikat/sekuestran Asam Empedu

Satu-satunya sekuestran asam empedu yang disetujui untuk pengobatan DM tipe 2 adalah colesevelam. Kolesevelam bekerja di lumen usus untuk mengikat asam empedu, mengurangi kumpulan asam empedu untuk reabsorpsi. Mekanisme penurunan glukosa tidak jelas seperti perannya dalam pengobatan DM tipe 2. Khasiat penurunan A1C sederhana. Colesevelam adalah berat netral dan memiliki risiko rendah hipoglikemia. Walaupun colesevelam menurunkan glukosa plasma dan LDL-

C, itu belum terbukti mencegah morbiditas atau mortalitas KV. Pasien dengan DM tipe 2 yang membutuhkan sedikit penurunan A1C serta penurunan LDL-C tambahan mungkin menjadi kandidat untuk agen ini (Dipiro et al., 2020)

i. Agonis Dopamin

Bromocriptine mesylate, telah disetujui FDA untuk pengobatan DM tipe 2. Bromokriptin yang digunakan untuk DM tipe 2. Mekanisme yang tepat untuk meningkatkan kontrol glikemik tidak diketahui. Kadar dopamin hipotalamus yang rendah, terutama saat bangun meningkat, yang dapat menurunkan tonus dan keluaran simpatis. Efek-efek ini diperkirakan dapat meningkatkan sensitivitas insulin hati dan menurunkan output glukosa hati. Kemanjuran penurunan A1C sederhana dan perannya dalam pengobatan DM tipe 2 tidak jelas (Dipiro et al., 2020)

II.2 Apotek

Menurut Keputusan Menkes RI No.9 Tahun 2017. Apotek adalah tempat dilakukannya praktik kefarmasian apoteker yang merupakan bagian dari sarana pelayanan kefarmasian. (Permenkes RI, 2017). Pengendalian mutu Sediaan Farmasi, pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusian Obat, pelayanan Obat atas Resep dokter, pelayanan informasi Obat serta pengembangan Obat, bahan Obat dan Obat tradisional termasuk pembuatan yang terdapat dalam praktik kefarmasian (Permenkes RI, 2016).

II.2.1 Resep

Resep merupakan suatu permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, atau dokter hewan kepada Apoteker, baik dalam bentuk kertas maupun elektronik untuk menyediakan dan menyerahkan sediaan farmasi dan/atau alat Kesehatan bagi pasien (Permenkes RI, 2017).

Tiga indikator dalam penggunaan obat rasional meliputi persepan, pelayanan pasien dan fasilitas. Masalah seperti tidak tercapainya tujuan terapi dan terjadinya efek samping obat yang meningkat merupakan ketidaktepatan dalam persepan, sehingga penggunaan obat diperlukan penjaminan mutu agar tujuan terapi tercapai dan dikatakan sebagai penggunaan obat yang rasional (Pulungan *et al.*, 2019)

Kriteria penggunaan obat yang rasional antara lain:

Tepat diagnosis, indikasi penyakit, pemilihan obat, dosis, cara pemberian, interval waktu pemberian, lama pemberian, waspada terhadap efek samping, informasi dan penilaian kondisi pasien (Kemenkes RI, 2011)

Drug-related Problems (DRPs) atau disebut juga masalah terkait penggunaan obat dan dapat menimbulkan keadaan yang tidak diharapkan serta berhubungan dengan terapi obat yang memiliki potensi terganggunya tujuan terapi. Pasien lanjut usia, penyakit tidak menular dan polifarmasi merupakan faktor risiko terjadinya masalah terkait obat (DRPs) yang biasa menggunakan lima atau lebih obat secara teratur. Identifikasi terjadinya DRPs bertujuan untuk mengoptimalkan penggunaan obat dan meningkatkan kualitas hidup pasien. (Wuyts *et al.*, 2020)

II.3 Interaksi Obat

II.3.1 Definisi Interaksi Obat

Drug-drug interactions (DDIs) merupakan kejadian yang tak terduga akibat dua atau lebih penggunaan obat secara bersamaan dan mengacu pada respon farmakologis atau klinis (Dipiro *et al.*, 2020). Interaksi obat merupakan terjadinya perubahan efek obat akibat keberadaan obat lain, seperti obat herbal, makanan, minuman atau terdapat agen kimia lingkungan (Stockley's, 2010). Interaksi obat juga didefinisikan sebagai obat yang saling berinteraksi akibat penggunaan dua obat atau lebih, sehingga terjadi modifikasi efek dari masing-masing obat tersebut (BPOM, 2015). Efek masing-masing dari obat tersebut dapat bersifat antagonis, sinergis atau efek samping yang tidak diharapkan (Meryta *et al.*, 2015)

Risiko terjadinya interaksi obat dengan obat secara signifikan disebabkan karena polifarmasi. Polifarmasi dibagi menjadi 2: polifarmasi minor yaitu penggunaan 2 jenis obat dan polifarmasi mayor yaitu lebih dari 4 jenis obat. Polifarmasi disebut juga sebagai penggunaan obat yang tidak sesuai dengan kondisi pasien dan penggunaan obat dalam jumlah banyak. Sehingga polifarmasi ini didasari dengan banyaknya jumlah obat dalam 1 resep yang efek kliniknya tidak sesuai. (Dasopang *et al.*, 2015)

II.3.2 Mekanisme Interaksi Obat

II.3.2.1 Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik dimana interaksi ini terjadi ketika dua obat diberikan dalam waktu bersamaan dan biasanya terjadi sebelum obat tersebut dikonsumsi (Agustin *et al.*, 2020)

II.3.2.2 Interaksi Farmakokinetika

Interaksi Farmakokinetika adalah interaksi yang mempengaruhi suatu obat pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya. Dimana ADME akan mempengaruhi efek farmakologi akibat peningkatan atau pengurangan jumlah kadar obat dalam tubuh (BPOM, 2015).

a. Absorpsi

Dalam saluran cerna interaksi mempengaruhi absorpsi obat dengan berbagai mekanisme seperti perubahan pH lambung, perubahan motilitas saluran cerna, pembentukan kompleks dan induksi atau inhibisi protein transfer. Misalnya tetrasiklin akan membentuk kompleks dengan ion Al^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} pada antasida sehingga akan menghambat proses absorpsi dan efek dari keduanya akan menurun. (Stockley's, 2010)

b. Distribusi

Penggunaan kombinasi obat secara bersamaan dapat mempengaruhi distribusi. Obat yang dikonsumsi akan berikatan dengan albumin dalam plasma. Jika dua obat atau lebih dikonsumsi secara bersamaan dapat terjadi kompetisi agar berikatan dengan albumin dalam plasma, sehingga obat lain mengalami penurunan ikatan dengan albumin. Obat yang tidak berikatan dengan protein akan mengalami peningkatan kadar obat dalam plasma dan menyebabkan efek toksik atau efek farmakologis lain. Seperti pemberian warfarin bersama dengan fenilbutazon. Fenilbutazon dapat berikatan dengan protein dibandingkan warfarin, sehingga kadar warfarin dalam darah meningkat dan efek farmakologi warfarin dapat menyebabkan risiko pendarahan (Stockley's, 2010)

c. Metabolisme

Interaksi obat yang terjadi ketika proses metabolisme yaitu produk seringkali menjadi kurang aktif atau tidak aktif. Beberapa metabolit memiliki aktivitas yang meningkat atau efek toksik, termasuk peran dalam karsinogenesis, mutagenesis, atau teratogenesis. Contohnya adalah siklofosfamid yang dimetabolisme menjadi mustard fosforamida (bentuk aktif obat) dan menjadi metabolit kedua, akrolein, yang menyebabkan toksisitas kandung kemih.

Organ terpenting dari biotransformasi adalah hati, meskipun organ lain (misalnya, usus kecil dan paru-paru) dapat berkontribusi pada metabolisme obat secara keseluruhan, tergantung pada rute pemberiannya. Enzim yang memetabolisme obat

termasuk oksidase fungsi campuran CYP, tiopurin metiltransferase, N-asetiltransferase, hidrolase epoksida, dan sintetase glutathione (Shapiro et al., 2020)

d. Eliminasi

Mekanisme lain interaksi obat terjadi pada proses eliminasi di ginjal yang melibatkan perubahan disposisi obat. Contohnya seperti obat NSAID yang menghambat eliminasi dari obat metotreksat ketika di ginjal. Namun, ada beberapa NSAID yang dapat diberikan dengan aman dengan metotreksat seperti ketoprofen, flurbiprofen, dan piroxicam karena telah terbukti tidak mempengaruhi kadar metotreksat serum (Shapiro et al., 2020).

II.3.2.3 Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamika adalah interaksi yang dapat merubah efek obat-obat lainnya. Dimana interaksi ini terjadi karena obat-obat berkompetisi pada reseptor yang secara langsung, atau terjadi secara tidak langsung pada sistem fisiologik (BPOM, 2015).

a. Efek Adisi

Interaksi dengan efek aditif terjadi ketika efek 1 obat hanya menambah efek obat lain. Contohnya jika diberikan 2 obat dengan efek analgetik secara bersamaan, efek analgetik yang dihasilkan adalah jumlah aktivitas analgetik dari masing masing obat. Ini umumnya terjadi ketika dua agonis opioid penuh (misalnya, morfin dan fentanil) Diberikan bersamaan (Muir, 2015).

b. Efek Sinergis

Interaksi dengan efek sinergis terjadi jika konsentrasi gabungan dari 2 obat menghasilkan efek yang lebih baik dibandingkan pemberian pada dosis tunggal masing masing obat. Misalnya ketika pemberian retinoid dan antibiotik tetrasiklin, risiko perkembangan pseudotumor cerebri akan meningkat dibanding dengan pemberian 1 obat secara tunggal. (Shapiro et al., 2020)

c. Efek Antagonis

Interaksi dengan efek antagonis dapat terjadi ketika 2 obat yg digunakan memiliki efek yg berlawanan. Misalnya seperti penggunaan obat beta bloker dengan epinefrin yg menyebabkan anafilaksis dan kegagalan terhadap efek terapi epinefrin(Shapiro et al., 2020)

II.3.3 Jenis Interaksi Obat

II.3.3.1 Interaksi Obat dengan Obat

Istilah interaksi obat dengan obat mengacu pada pengaruh satu obat terhadap obat lain, misalnya, di mana obat kedua merangsang katabolisme obat pertama, sehingga mengurangi kemanjuran obat pertama, atau di mana obat kedua menghambat katabolisme obat pertama, dengan demikian, meningkatkan kemanjurannya (atau meningkatkan toksisitasnya) (Brody, 2018)

II.3.3.2 Interaksi Obat dengan Makanan dan Minuman

Interaksi obat dengan makanan dan minuman dapat menyebabkan perubahan klinis dalam tubuh. Seperti pada proses absorpsi, makanan dan minuman memiliki efek terhadap motilitas usus dan mempengaruhi ikatan obat. Interaksi obat- makanan dan minuman dapat bersifat menguntungkan maupun merugikan, seperti paracetamol dengan kopi/teh terjadi interaksi yang menguntungkan karena kafein yang terdapat pada kopi dapat meningkatkan efek analgesik dari paracetamol. Sedangkan warfarin dengan brokoli, bayam, kubis terjadi interaksi yang merugikan karena sumber vitamin K dari makanan tersebut dapat mengurangi efek warfarin dan keduanya memiliki efek yang bertolak belakang (Stockley's, 2010)

II.3.3.3 Interaksi Obat dengan Herbal

Interaksi obat dengan herbal misalnya untuk depresi yaitu St John's wort (ekstrak hypericum) dapat menyebabkan efek yang signifikan. Penggunaan obat bersamaan dengan ekstrak hypericum dapat menginduksi sitokrom P450 isoenzim CYP3A4 dan glikoprotein-P sehingga efek dari siklosporin dan digoxin menurun (Stockley's, 2010).

II.3.3.4 Interaksi Obat dengan Penyakit

Interaksi obat dengan penyakit terjadi karena penggunaan obat yang dapat memperparah penyakit yang diderita sebelumnya, pasien usia lanjut memiliki risiko lebih tinggi mengalami interaksi obat karena perubahan yang berkaitan dengan kondisi fisiologis rentan terserang berbagai penyakit, dan peningkatan konsekuensi dalam penggunaan beberapa jenis obat (Dasopang *et al.*, 2015)

II.3.3.5 Interaksi Obat dengan Uji laboratorium

Interaksi obat dengan uji laboratorium terjadi ketika obat mempengaruhi akurasi uji diagnostik. Interaksi ini terjadi melalui gangguan kimia. Misalnya antrakuinon dapat mempengaruhi uji urin (Siregar dan kumolosasi, 2006).

II.3.4 Kategori Terjadinya Risiko Interaksi Obat

Tabel 2.4 Kategori Terjadinya Risiko Interaksi Obat

| Peringkat Risiko | Deskripsi | Tindakan |
|------------------|--|---|
| A | Interaksi yang terjadi tidak diketahui | Belum ada data yang menunjukkan interaksi farmakodinamik maupun farmakokinetik antara obat tertentu. |
| B | Tidak perlu adanya tindakan | Belum ada bukti klinis yang menunjukkan kekhawatiran pada penggunaan obat secara bersamaan. |
| C | Pemantauan terapi | Risiko penggunaan kedua obat ini lebih kecil dibandingkan manfaatnya. Dilakukannya pemantauan terapi untuk mengidentifikasi obat yang berpotensi dampak negatif. Sehingga obat perlu penyesuaian dosis. |
| D | Mempertimbangkan modifikasi terapi | Penggunaan kombinasi harus di hindari, atau dapat dilakukan ketika keadaan khusus. Jika memungkinkan, dapat menggunakan obat alternatif dengan pantauan terapi dari terapi yang dimodifikasi. |
| X | Hindari Kombinasi | Kombinasi obat termasuk kontraindikasi karena risiko lebih tinggi dibandingkan manfaat yang diberikan |

(Lexi-Comp, 2009)

II.3.5 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Tingkat keparahan atau level signifikansi klinis interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi tiga tingkatan yaitu:

a. Keparahan Minor,

Tingkat keparahan minor merupakan keparahan yang tidak dianggap berbahaya atau diperlukan monitoring (Agustin et al., 2020). Contoh interaksi kecil adalah interaksi yang terjadi antara hidralazin dan furosemid. Efek farmakologis furosemid dapat

ditingkatkan dengan pemberian hidralazin secara bersamaan, tetapi secara umum tidak signifikan secara klinis (Robertson & Penzak, 2007).

b. Keparahan Moderate

Tingkat keparahan moderate sering kali memerlukan perubahan dosis atau peningkatan pemantauan dan penggunaan hanya pada kondisi tertentu. Contohnya kombinasi rifampisin dan isoniazid dapat menyebabkan peningkatan kejadian hepatotoksitas (Robertson & Penzak, 2007).

c. Keparahan Mayor

Tingginya probabilitas pada keparahan mayor dapat merugikan pasien diantaranya menyebabkan kerusakan organ dan membahayakan kehidupan pasien (Agustin et al., 2020). Contohnya adalah pengembangan perpanjangan interval QT dan aritmia ventrikel karena kombinasi Ketoconazol dan cisapride (Robertson & Penzak, 2007).

BAB III. METODELOGI PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah studi observasional, data yang diambil merupakan data retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Penelitian ini diawali dengan pengumpulan data resep oktober - desember tahun 2020 yang akan diteliti selama bulan Februari - April 2021. Resep yang diambil adalah resep yang mengandung obat antidiabetik oral Metformin pada pasien geriatrik (≥ 60 tahun) dengan satu obat lain atau lebih.

Potensi interaksi obat dianalisis menggunakan software Lexi-Interact dari Lexicomp. Software tersebut digunakan untuk menganalisis adanya interaksi obat, tingkat keparahan, kategori risiko dan jenis mekanisme interaksi obat. Data yang didapatkan kemudian dikelompokkan berdasarkan tingkat/level keparahan terjadinya interaksi yaitu minor, moderat dan mayor dalam bentuk persentase.

Menurut penelitian Khesti 2016 yang membandingkan 5 software penganalisis interaksi obat yaitu Lexi-Interact, Micromedex Drug Interaction, iFacts, Medscape dan Epocrates. Menyebutkan bahwa Lexi-Interact memiliki akurasi dan pembahasan komprehensif yang terbaik. Sehingga dalam penelitian ini menggunakan software Lexi-Interact untuk menganalisis interaksi obat.