

THE RELATIONSHIP OF COMBINATION ORAL DIABETIC AND HYPERTENSION TO DRUG INTERACTIONS IN OUTPATIENTS PUSKESMAS KEDUNG-1

Eko Retnowati¹ , Nirmala¹, Devi Renha Lestari¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kudus, Indonesia

 ekoretnowati@umkudus.ac.id

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a trend disease at this time, the incidence is increasing by 55%. WHO states that the number of people with DM is estimated to reach 366 million (2030) in the world, which makes Indonesia ranked 4th after India, China, the United States with a prevalence of 8.6%. Riskesdes stated that the prevalence of DM increased from 6.9% to 10.9%. DM ranks second after hypertension in Jepara district (14,97%). And an increase of 7.8% also occurred in the number of DM diagnoses at the Puskesmas Kedung I. This study was conducted to determine the relationship between type 2 diabetes mellitus and hypertension complications with drug interactions in outpatients at the Puskesmas Kedung I Jepara.

This research is a non-experimental research with an observational type. Cross sectional time approach and retrospective data collection on patient medical record data (July 2020 - June 2021). The data collection method used quantitative data, analyzed using univariate and bivariate analysis. The population of this study were 47 patients. The sampling technique used a total sampling of 43 samples (4 drop out samples).

The results of the study found that there was a relationship between type 2 diabetes mellitus drug and hypertension with drug interactions with p-value 0.000 < 0.05, and there was a relationship between oral diabetes and hypertension with the severity of drug interactions with p-value 0,089 > 0.05 and p-value 0.817 > 0.05.

Keywords: Oral Diabetic, Hypertension, Drug Interactions

HUBUNGAN KOMBINASI ORAL DIABETES DAN HIPERTENSI TERHADAP INTERAKSI OBAT PADA PASIEN RAWAT JALAN PUSKESMAS KEDUNG-1

Abstrak

Diabetes melitus (DM) menjadi penyakit tren saat ini, kejadiannya meningkat 55%. WHO menyatakan angka penderita DM diperkirakan mencapai 366 juta (2030) di dunia, yang menjadikan Indonesia peringkat ke-4 setelah India, China, Amerika Serikat dengan prevalensi 8,6%. Riskesdes menyatakan prevalensi DM meningkat 6,9% ke 10,9%. DM menempati urutan kedua setelah hipertensi di kabupaten Jepara (14,97%). Dan kenaikan 7,8% juga terjadi pada jumlah penyakit diagnosa DM di Puskesmas Kedung I Jepara Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan obat DM tipe 2 komplikasi hipertensi dengan interaksi obat pada pasien rawat jalan di Puskemas Kedung I Jepara

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan jenis observasional. Pendekatan waktu cross sectional dan pengambilan data secara retrospektif terhadap data rekam medis pasien (Juli 2020 – Juni 2021). Metode pengumpulan data menggunakan data kuantitatif, dianalisis menggunakan analisa univariat dan bivariat. Populasi penelitian ini sebanyak 47 pasien. Teknik sampling menggunakan total sampling didapatkan 43 sampel (4 sampel drop out).

Hasil penelitian didapatkan ada hubungan antara oral diabetes dan hipertensi dengan

interaksi obat dengan p-value $0,000 < 0,05$, dan ada hubungan antara oral diabetes dan hipertensi dengan tingkat keparahan interaksi obat dengan p-value $0,000 < 0,05$

Kata kunci: Oral Diabetes ; Hipertensi ; Interaksi Obat ;

1. Pendahuluan

Diabetes Melitus tipe 2 adalah bagian dari sindrom metabolik yang ditandai dengan resistensi insulin. Ditemukan beberapa alasan logis yang menjelaskan bahwa kondisi tersebut dapat mengarah pada hipertensi dan intoleransi glukosa. Walaupun tidak semua, hubungan komplikasi antara diabetes melitus dan hipertensi menunjukkan adanya hubungan positif antara kadar insulin plasma puasa dan tekanan darah (atau risiko gangguan kardiovaskular). Selain itu, pasien insulinoma yang mempunyai kadar insulin plasma dalam darah yang tinggi mempunyai tekanan darah yang tidak tinggi. Perbedaan etnik juga terbukti dalam memprediksi adanya resistensi insulin dan tekanan darah [4]. Faktor stres oksidatif terhadap terjadinya hipertensi dan diabetes melitus telah ditelaah, dan mekanisme yang nyata terkait keduanya telah terbukti. Tetapi stres oksidatif sulit diukur pada manusia, selain tidak ditemukan data mengenai manfaat atau apapun terhadap terapi antioksidan, dan kausalitas (sebab-akibat) dari penurunan yang teramati dari stres oksidatif dalam berespons terhadap terapi. Oleh karena itu perlu adanya pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid. Upaya-upaya ini dilakukan melalui pengelolaan pasien secara komprehensif untuk meningkatkan kesejahteraan dan harapan hidup.

Kompleksitas pengobatan pada komplikasi penyakit tersebut akan meningkatkan potensi masalah yang terkait dengan pengobatan yaitu interaksi obat. Masalah terkait interaksi obat telah diketahui berhubungan dengan morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup pasien. Secara umum interaksi obat dapat digambarkan sebagai suatu hubungan interaksi antar suatu obat dan unsur lain yang dapat mengubah kerja salah satu atau keduanya, atau menyebabkan efek samping yang tidak terduga. Kemungkinan potensi terjadinya kejadian interaksi harus selalu menjadi pertimbangan dalam tindakan klinik, manakala dua obat atau lebih diberikan secara bersamaan atau hampir bersamaan. Obat-obat dengan indeks terapi sempit (misal Fenitoin) dan obat-obat yang memerlukan kontrol dosis yang ketat (misal Antikoagulan, Antihipertensi, dan Antidiabetes) adalah obat-obat yang paling sering berpotensi dalam kejadian interaksi [22] diantaranya terjadi ketika satu obat mempengaruhi secara farmakokinetik, farmakodinamik, khasiat, atau toksisitas dari obat lain. Ketika kombinasi obat menghasilkan efek yang tidak diinginkan, hal ini menjadi interaksi obat yang merugikan (*Adverse Drug Interactions*).

Menurut laporan *Institusi of Medicine*, angka kejadian (*incidence*) interaksi obat dalam klinis cukup besar. Berdasarkan data, diketahui bahwa 44.000 – 98.000 kematian terjadi per tahun akibat beberapa kesalahan klinis dan 7000 diantaranya terjadi akibat efek samping dari pengobatan termasuk interaksi obat. Hasil observasi database pemakaian obat pada pasien rawat jalan di Puskesmas Kedung I Jepara, ditemukan terapi yang sering digunakan untuk obat Diabetik Oral dan Antihipertensi adalah obat yang mempunyai kemungkinan mengalami potensi kejadian interaksi, yaitu Amlodipin - Metformin, Furosemid - Metformin, Kaptopril - Glimepirid, Kaptopril - Metformin. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kemungkinan interaksi obat yang merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug related problems*) yang diidentifikasi sebagai kejadian atau kondisi terapi obat yang mempengaruhi *outcome* klinis pasien di puskesmas Kedung I Jepara.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan desain observasional. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap data sekunder berupa rekam medis (RM) pasien dari bulan Februari-Juni 2021 dengan teknik sampling menggunakan total sampling dimana sampel diambil dari seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 47 orang dengan sampel *drop out* 4 orang sehingga sampel akhir sebanyak 43 orang. Potensi interaksi diobservasi dari data rekam medis meliputi hasil pemeriksaan laboratorium meliputi GDS (Gula Darah Sewaktu) dan tekanan darah. Data yang didapat dianalisis secara univariate dan bivariate menggunakan uji statistik *chi square*.

3. Hasil dan Pembahasan

A. Distribusi Responden

Tabel.1. Distribusi sebaran responden berdasarkan jenis Kelamin

Jenis Kelamin	F	%
Laki-laki	9	20,9
Perempuan	34	79,1
Total	19	43

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan hasil bahwa sebaran responden sebanyak 79,1% didominasi oleh wanita, sedangkan hanya 20,9% laki-laki. Pasien penderita diabetes dengan komplikasi hipertensi banyak diderita oleh wanita di wilayah kerja puskesmas Kedung I Jepara. Hal ini dimungkinkan karena kondisi wanita pada saat kehamilan yang dapat meningkatkan resiko DM dan hipertensi.

B. Jenis Terapi Oral Diabetes Melitus dan Hipertensi di UPTD Puskesmas Kedung I Jepara

Tabel 2. Jenis terapi oral diabetes dan hipertensi yang dipergunakan

Jenis Obat	F	%
Glimepirid Amlodipin	16	37,2
Metformin Amlodipin	3	7
Glimepirid Captopril	2	4,7
Metformin Glimepirid Amlodipin	19	44,2
Amlodipin Captopril Metformin	1	2,3
Glimepirid Metformin Captopril	2	4,7
Jumlah	43	100

Sumber : Database terapi obat Puskesmas Kedung I, Februari – Juni 2021

Berdasarkan Tabel 1. diperoleh 6 jenis kombinasi obat dengan prosentase penggunaan obat tertinggi yaitu kombinasi obat metformin, glimepirid, amlodipin sebanyak 44,2% dan penggunaan obat terendah yaitu kombinasi amlodipine, captopril, metformin sebanyak 2,3%.

Penatalaksanaan DM Tipe 2 dengan hipertensi secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien dengan jalan menghilangkan keluhan, memperbaiki kualitas hidup, mengurangi resiko komplikasi akut, mencegah progresifitas penyulit mikro dan makro

angiopati dan akhirnya dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas. Kriteria pengendalian didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA_{1c}, dan profil lipid. Diabetes mellitus yang terkontrol baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA_{1c} mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan.[16]. Kombinasi obat didasarkan pada kondisi pasien yang tidak terkontrol baik diabetes maupun hipertensinya.

Pemilihan glimepirid didasarkan bahwa obat ini merupakan golongan sulfonilurea dengan mekanisme merangsang pankreas untuk melepaskan lebih banyak insulin serta menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan, menurunkan ambang sekresi insulin, meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa. Metformin yaitu menurunkan *hepatic glucose output* dan menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi produksi glukosa di dalam hati dan memperbaiki pengambilan glukosa di dalam jaringan perifer berkaitan dengan diabetes mellitus.

Pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dapat diterapi menggunakan regimen Antihipertensi meliputi : a)Obat yang memblok RAS (Sistem Renin-Angiotensin) yaitu ACEI (*Angiotensin Converting Enzim Inhibitor*), ARB (*Angiotensin Reseptor Blockers*), Inhibitor Renin, Antagonis Aldosteron, b)Blok kombinasi / ganda; c)Pemblok saluran kalsium; Diuretik; Bloker- β ; Agens lain yang dapat mengontrol tekanan darah, tidak mengganggu terhadap metabolisme baik glukosa maupun lipid, dapat berperan sebagai renoprotektif, dan menurunkan kematian akibat kardiovaskular. [6,18]

C. Interaksi Obat Diabetes Melitus tipe 2 dan Hipertensi di UPTD Puskesmas Kedung I Jepara

Tabel 3. Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Interaksi Obat

Variabel	Jenis Obat	F	%
Tidak ada interaksi	Glimepirid Amlodipin	16	37,2
Farmakodinamik	a. Metformin Glimepirid Amlodipin b. Metformin Amlodipin c. Metformin Amlodipin Captopril d. Glimepirid Captopril e. Glimepirid Metformin Captopril	27	62,8
Farmakokinetik	-	0	0
Jumlah		43	100

Sumber : Database terapi obat Puskesmas Kedung I, Februari – Juni 2021

Berdasarkan Tabel 2. diperoleh hasil sebanyak 37,2% tidak mengalami interaksi obat dan 62,8% responden berpotensi mengalami interaksi secara Farmakodinamik yaitu penurunan efek metformin oleh amlodipin, serta peningkatan efek obat DM tipe 2 (glimepirid atau metformin) oleh captopril.

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologis yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergis, atau antagonis, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasikan ke obat lain dalam satu golongan, karena klasifikasi obat berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, kejadian interaksi farmakodinamik dapat diketahui sebelumnya sehingga dapat dihindari

jika diketahui mekanisme kerja obat. Farmakodinamik merupakan setiap proses yang dilakukan obat terhadap tubuh yang meliputi mekanisme kerja obat, efek terapeutik, efek obat yang tidak diinginkan, efek toksik dan lain-lain yang biasanya terjadi jika efek farmakologi dua obat bersifat aditif atau berlawanan, sinergisme dan antagonisme [14]

Pada pasien dengan DM tipe II komplikasi dengan hipertensi memiliki kecenderungan mengalami hiperglikemia. Hal ini erat hubungannya dengan metabolisme glukosa, karbohidrat, lemak dan protein di dalam tubuh yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya yang dapat menyebabkan komplikasi. Penggunaan obat hipertensi Amlodipin bekerja dengan mekanisme menghambat masuknya ion Ca^{2+} sehingga menyebabkan relaksasi otot polos arterior. Hal ini menyebabkan turunnya resistensi perifer dan menyebabkan turunnya tekanan darah. Hal ini juga selaras dengan Wati (2021) yang mendeskripsikan bahwa pemberian terapi Amlodipin yang termasuk dalam golongan pada *Calcium Channel Blocker* memberikan efek vasodilatasi, memperlambat laju jantung dan menurunkan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan tekanan darah.

D. Tingkat Keparahan Interaksi Obat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Hipertensi

Tabel 4. Distribusi Responden Berdasarkan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Variabel	Jenis Obat	F	%
Tidak ada interaksi	Glimepirid Amlodipin	16	37,2
<i>Minor</i>	-	0	0
<i>Moderate</i>	a. Metformin Glimepirid Amlodipin	24	55,8
	b. Metformin Amlodipin		
	c. Glimepirid Captopril		
<i>Major</i>	a. Amlodipin Metformin Captopril	3	7
	b. Glimepirid Metformin Captopril		
Jumlah		43	100

Sumber : Database terapi obat Puskesmas Kedung I, Februari – Juni 2021

Berdasarkan Tabel 3. diperoleh hasil potensi responden yang mengalami tingkat keparahan moderate yaitu sebanyak 55,8% yaitu kombinasi metformin, glimepiride, amlodipine; kombinasi metformin, amlodipin, dan kombinasi glimepiride, captopril; sedangkan potensi keparahan major sebanyak 7% yaitu kombinasi amlodipine, metformin, captopril; dan kombinasi glimepiride, metformin, captopril artinya satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien dan beberapa tipe intervensi / monitor sering diperlukan.

Efek interaksi moderate mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan, perawatan di rumah sakit dan atau perpanjangan lama tinggal di rumah sakit. Hal ini dikarenakan penggunaan obat antidiabetik dan antihipertensi secara bersamaan dapat menimbulkan interaksi obat, kondisi ini dapat diperburuk dengan kondisi tubuh yang kurang mendukung proses penyerapan obat sehingga diperlukan pemantauan selama pemakaian untuk mengantisipasi timbulnya reaksi yang tidak diinginkan. Hal ini sejalan dengan penelitian [43] yang menyebutkan bahwa 95% responden DM tipe II dengan komorbid hipertensi yang mendapatkan terapi antidiabetik dan antihipertensi mengalami tingkat keparahan bersifat moderate.

D. Monitoring Perubahan Tekanan Darah

Tabel 5. Distribusi Responden Berdasarkan perubahan Tekanan Darah

Variabel	Perubahan							
	I		II		III		IV	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Tidak terkendali	40	93	39	90,7	35	88,4	37	86
Terkendali	3	7	4	9,3	5	11,6	6	14
Jumlah	43	100	43	100	43	100	43	100

Sumber : Data Rekam Medis Pasien Puskesmas Kedung I, Februari – Juni 2021

Berdasarkan Tabel 4. Menunjukkan hasil bahwa responden yang mengalami perubahan sesuai sasaran target (terkendali) akibat terapi obat pada tahap IV sebanyak 14% responden, sedangkan sebanyak 86% responden tidak mencapai sasaran sesuai target.

Pada kondisi normal, tekanan darah diatur oleh beberapa factor yaitu Sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAA), Hormon-hormon pengatur keseimbangan Natrium, Kalium, Kalsium, dan mekanisme Neurologis. Sistem ini dikendalikan oleh ginjal, yang dapat mensekresikan enzim yang dapat mempengaruhi tekanan darah.[17] Fungsi dari ginjal ini sendiri dapat dipengaruhi oleh kondisi tubuh salah satunya yaitu usia. Semakin usia bertambah maka tubuh semakin rentan terhadap suatu penyakit maupun obat tertentu. Usia merupakan faktor resiko DM dan hipertensi akan tetapi IMT yang ideal dapat mendukung pemberian kombinasi obat menjadi lebih efektif terlihat dari kadar GDS yang mengalami penurunan sedangkan tekanan darah (TD) belum mengalami perubahan yang stabil.

Hipertensi pada pasien diabetes terjadi karena adanya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu kondisi penurunan aksi dan fungsi insulin sehingga insulin tidak bisa menginduksi sinyal untuk mengabsorpsi sinyal untuk absorpsi glukosa, menyebabkan gangguan respon insulin pada otot rangka, hepar, jaringan adiposa dan jaringan kardiovaskular. Peningkatan aktivitas *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) terjadi akibat resistensi insulin melalui mekanisme stimulasi reseptor Angiotensin II tipe 1, sehingga memicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada jaringan adiposa, otot rangka dan kardiovaskular pada individu yang obesitas. Resistensi insulin juga dapat menyebabkan peningkatan free fatty acid dan stres oksidatif sehingga menyebabkan disfungsi endotelial dan atherogenesis [45].

Pada pemberian terapi kombinasi obat pada penelitian ini diperoleh bahwa kombinasi obat pasien tidak dapat meningkatkan peluang perubahan tekanan darah. Hal ini dikarenakan terapi kombinasi obat ini memiliki kinerja secara farmakodinamik sistem kerja dari ketiga obat tersebut saling bekerja sama, sehingga dapat meningkatkan efektifitas dari setiap obat dan memiliki reaksi yang maksimal seperti penurunan tekanan darah, akan tetapi kondisi tersebut berlawanan arah. Selain itu ada faktor lain yang mempengaruhi penyerapan obat di dalam tubuh sehingga menimbulkan reaksi yang berbeda pada setiap responden diantaranya yaitu jenis kelamin dan usia. Secara fisiologis pada usia lanjut akan mengalami penurunan fungsi tubuh baik metabolisme maupun hormonal kondisi seringkali memperberat kondisi pasien karena ketidakmampuan tubuh untuk bereaksi secara maksimal terhadap kombinasi obat. Sehingga menimbulkan gejala lain bahkan memperberat gejala.

Hasil ini selaras dengan penelitian Fretes F De (2020) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan penggunaan obat kombinasi antihipertensi dalam menurunkan

tekanan darah pasien stroke iskemik.[46]. Hal ini dikarenakan faktor risiko stroke iskemik yang tidak dapat diubah, di mana potensi kejadian stroke iskemik meningkat seiring dengan bertambahnya usia, selain itu pola konsumsi (*fast food*) berpotensi meningkatkan BB yang dapat menyebabkan obesitas sehingga mengganggu proses absorpsi obat di dalam tubuh.

Hal ini juga sesuai dengan penelitian Nugroho (2021) yang menyebutkan ada pengaruh pada kepatuhan obat terhadap penurunan TD pada pasien dengan DM tipe II. Hal ini dikarenakan pada pasien yang memiliki kesanggupan serta niat tinggi untuk menjadi sembuh sehingga keinginan kuat ini mendorong untuk melakukan hal positif untuk kesehatan. Pada usia lanjut, pembuluh darah besar kehilangan kelenturannya dan menjadi kaku sehingga mereka tidak dapat mengembang pada saat jantung memompa darah melalui pembuluh darah tersebut. Oleh karena itu, darah pada setiap denyut jantung dipaksa untuk melalui pembuluh yang lebih sempit daripada biasanya dan menyebabkan naiknya tekanan darah. Dengan cara yang sama, tekanan darah juga meningkat pada saat terjadi vasokonstriksi yaitu jika pembuluh darah kecil (arteriola) untuk sementara waktu mengkerut karena perangsangan saraf atau hormon di dalam darah[45].

E. Monitoring Kadar Gula Dalam Darah (GDS)

Tabel 6. Distribusi responden berdasarkan perubahan GDS

Variabel	Perubahan							
	I		II		III		IV	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Turun	21	48,8	24	55,8	21	48,8	30	69,8
Tetap	-	-	1	2,3	1	2,3	-	-
Naik	22	51,2	18	41,9	21	48,8	13	30,2
Jumlah	43	100	43	100	43	100	43	100

Sumber : Data Rekam Medis Pasien Puskesmas Kedung I, Februari – Juni 2021

Berdasarkan Tabel 5. Menunjukkan bahwa pada terapi tahap IV responden mengalami penurunan GDS sebanyak 69,8%, sedangkan ada sebanyak 30,3% responden yang mengalami kenaikan GDS.

Pengendalian kadar gula darah adalah menjaga kadar gula darah dalam kisaran normal, sehingga dapat terhindar dari hiperglikemia atau hipoglikemia. Faktor yang dapat mempengaruhi pengendalian meliputi faktor diet, aktifitas fisik, kepatuhan minum obat dan pengetahuan.[40]. Pada penelitian ini pemberian terapi pada pasien DM tipe II dengan Hipertensi di UPTD Puskesmas Kedung I Jepara menunjukkan hasil mampu menurunkan GDS yang stabil hal ini dapat terlihat dari hasil pemantauan GDS pasien selama 4 bulan berturut-turut yang mengalami penurunan setiap bulannya dengan rata-rata penurunan 11,11 mg/dL dengan prosentase responden perubahan kenaikan GDS pada awal pemakaian 48,8% dan penurunan pada tahap selanjutnya 55,8%, 48,8%, 69,8%. Hal ini dikarenakan pada pemberian kombinasi obat DM dan hipertensi pada pasien dengan IMT ideal memiliki sifat saling bekerjasama atau sinergi sehingga mendukung dan meningkatkan kinerja masing-masing obat. Hal ini terlihat pada pemantauan 1 orang responden usia 61 tahun dengan IMT tubuh ideal, di mana mendapatkan terapi obat Metformin, Glimepirid dan Amlodipin dengan perubahan TD dan GDS yang signifikan yaitu naik, turun, turun, turun yang artinya ketiga obat bekerja sebagaimana fungsinya dan di dukung oleh faktor

internal tubuh seperti BB yang ideal sehingga membantu mempercepat penurunan dan stabil.

Potensi interaksi obat dari kombinasi metformin, glimepiride, dan amlodipin dengan mekanisme farmakodinamik yang diberikan kepada pasien dengan IMT (Indeks Massa Tubuh) ideal tidak memberikan pengaruh pada perubahan kadar gula darah (GDS). Hal ini dikarenakan pada pasien dengan IMT ideal fungsi masing-masing obat yang diberikan bekerja secara sinergis dan saling menguatkan, sehingga pada pasien tersebut memiliki kecenderungan perubahan GDS menurun.

Hal ini sejalan dengan penelitian Astari (2020) yang menyebutkan bahwa ada pengaruh pemberian obat dengan kadar gula darah pada pasien tipe II dengan hipertensi. (Astari, 2020) Hal ini dikarenakan ketiga obat bekerja secara sinergi dan dapat diterima oleh tubuh pasien sehingga memberikan efek penurunan kadar gula darah [40].

F. Hubungan Oral Diabetes dan Hipertensi Dengan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Kedung I Jepra

Table 7. Obat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Hipertensi Dengan Interaksi Obat

Variabel	p-Value
Obat diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi dengan interaksi obat	0,000

Berdasarkan tabel 6 dapat diketahui bahwa nilai p-value $0,000 < 0,05$ yang berarti ada hubungan obat diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi dengan interaksi obat pada pasien rawat jalan, dengan arah hubungan kuat.

Diabetes melitus dan hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif yang saling berkontribusi terhadap tubuh pasien dengan penyakit tersebut. Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh tubuh yang tidak mampu menggunakan insulin secara efektif. Prevalensi diabetes tipe 2 meningkat seiring dengan usia dan pola hidup yang tidak sehat. Kadar gula darah diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dapat memicu berbagai macam komplikasi pada penderita diabetes tipe 2, salah satunya terjadi makroangiopati yaitu komplikasi pada pembuluh darah besar sehingga mempengaruhi perubahan tekanan darah [42].

Pada penelitian ini dapat terlihat bahwa pemberian kombinasi obat DM tipe 2 dengan hipertensi pada responden memiliki peluang interaksi farmakodinamik daripada farmakoniketik, dengan sifat hubungan kuat artinya semakin banyak kombinasi obat yang diberikan maka semakin kuat potensi interaksi farmakodinamik terhadap tubuh. Hal ini dapat terlihat pada orang yang memiliki IMT berat lebih, mendapatkan terapi Glimepirid, Metformin dan Amlodipin. Pasien ini dengan kondisi tersebut memungkinkan potensi interaksi yang lebih tinggi dikarenakan kondisi tubuh dengan berat badan yang lebih. Pemberian kombinasi obat tersebut memiliki mekanisme Amlodipin menurunkan efek Metformin dengan antagonis farmakodinamik. Kondisi inilah yang menunjukkan adanya interaksi farmakodinamik pada kombinasi obat.

Hal ini selaras dengan penelitian Andi Meinar (2021) yang menyebutkan kejadian interaksi obat berdasarkan mekanismenya yang paling banyak terjadi yaitu mekanisme farmakodinamik sebesar 71,9% dimana interaksi ini terjadi di tingkat reseptor dan mengakibatkan perubahan efek obat dalam tubuh artinya sebagian besar obat DM komplikasi HT memberikan efek secara nyata terhadap tubuh pasien. [42].

G. Hubungan Oral diabetes dan Hipertensi Dengan Tingkat Keparahan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Kedung I Jepara

Tabel 8. Obat Diabetes Melitus Tipe 2 Komplikasi Hipertensi Dengan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Variabel	p-Value
Obat diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi dengan taraf keparahan interaksi obat	0,000

Berdasarkan tabel 7 dapat diketahui bahwa nilai p-value $0,000 < 0,05$ yang berarti ada hubungan oral diabetes dan hipertensi dengan tingkat keparahan interaksi obat pada pasien rawat jalan, dengan arah hubungan kuat.

Pasien dengan penyakit DM tipe 2 dengan komorbiditas hipertensi, umumnya mendapatkan terapi kombinasi antara Antihiperqlikemik dengan Antihipertensi. Pemberian terapi ini dapat berpotensi memunculkan terjadinya permasalahan terkait obat *Drug Related Problems (DRPs)* khususnya kejadian interaksi antar obat.[43]

Pada hasil penelitian diperoleh pemberian terapi diutamakan secara peroral merupakan SOP (Standar Operasional Prosedur) pelayanan dasar pada tingkat pertama (Puskesmas) pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi. Hal ini dapat terlihat pada risk estimasi yang mencapai 0,238 artinya bahwa pemberian kombinasi obat DM tipe 2 dengan hipertensi pada responden memiliki peluang memberikan keparahan reaksi moderate, dengan sifat hubungan kuat artinya semakin banyak kombinasi obat yang diberikan maka semakin kuat tingkat keparahan interaksi obat terhadap tubuh. Seperti pada obat dari golongan Calcium Canal Bloker (CCB) bekerja dengan menghambat masuknya ion Ca^{2+} sehingga menyebabkan relaksasi otot polos arterior. Hal ini menyebabkan turunnya resistensi perifer dan menyebabkan turunnya TD. Efek CCB akan menurun jika diberikan bersama suplemen Kalsium. Sedangkan Antihiperqlikemia yang diberikan menurunkan toleransi glukosa dan penurunan sekresi insulin yang diinduksi glukosa. Jika kedua kelompok obat diberikan secara bersama, maka akan terjadi interaksi obat dengan tingkat keparahan major. Tentu saja hal ini akan menimbulkan efek samping yang berbeda dari tiap obat kepada tubuh. Seperti pada interaksi antara glimepiride dan Amlodipin menyebabkan diantaranya ketidakstabilan GDS dimana kan terjadi peningkatan sehingga berpengaruh pada metabolisme tubuh. Hal ini dikarenakan amlodipin justru menambah kadar glimepirid, sehingga glimepirid akan bekerja lebih kuat, sedangkan amlodipin dapat meningkatkan absorpsi metformin sehingga potensi terjadi hiperqlikemia,

4. Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa jumlah responden adalah 43 orang dengan wanita dengan jumlah sebanyak 79,1% dan laki-laki 20,9%. Jenis terapi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi Metformin, Glimepiride dan Amlodipine sebesar 44,2% sehingga hal ini memberikan potensi interaksi obat secara farmakodinamik sebesar 62,8% Tingkat keparahan interaksi obat yang dialami oleh pasien secara moderate sebesar 55,8% sehingga terjadi hubungan yang sangat kuat antara oral diabetes dan hipertensi dengan interaksi obat dan tingkat keparahannya pada pasien rawat jalan di Puskesmas Kedung I Jepara.

Pada monitoring Tekanan darah didapatkan hasil 86% responden tidak terkontrol dan sebanyak 14% yang terkontrol. Demikian juga pada monitoring Gula darah sewaktu didapat hasil terjadi penurunan pada 69,8% dan 30,2% GDS naik.

Berdasarkan hal tersebut diharapkan dapat memberikan informasi dalam penatalaksanaan terapi pasien DM dengan hipertensi sehingga dapat mencapai target pengobatan sesuai yang diinginkan dan juga dapat diminimalisir adanya hal-hal yang tidak diinginkan dari akibat terapi yang diberikan.

Referensi

1. AV C. *Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure*. J Am Med Assoc; 2003.
2. Association AD. *Standards of Medical Care in Diabetes 2015*. *Diabetes Care* 35. 2015. S11 p.
3. Klinik DBFK&. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktor Jenderal Bina Kefarmasian & Alat Kesehatan Departemen Kesehatan; 2005.
4. Bilous, Rudy. dan Donnelly R. *Buku Pegangan Diabetes*. 4th ed. Jakarta: Bumi Medika; 2014.
5. Perkeni. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2015.
6. Indonesia DKR. *Pedoman Surveilans Epidemiologi Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktorat Jendral PP & PL; 2005.
7. Amin MAK. *Profil UPTD Puskesmas Kedung I Tahun 2018*. Jepara: UPTD Puskesmas Kedung I; 2018.
8. Amin MAK. *Profil UPTD Puskesmas Kedung I Tahun 2018*. Jepara: UPTD Puskesmas Kedung I; 2019.
9. Amiruddin. *Epidemiologi DM dan Isu Mutakhirnya*. Word Press.com; 2007.
10. Association AD. *Standards of Medical Care in Diabetes 2012*. *Diabetes Care* 35. 2012. S11 p.
11. Price, Sylvia Anderson. & Wilson LM. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC; 2005.
12. *Obesity IA for the study of. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*. Geneva, Switzerland. WHO; 2000. 20 p.
13. Davey P. *At a Glance Medicine*. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2005.
14. Association AD. *Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes*. *Diabetes Care* 26. 2003. 80–82 p.
15. Oetari R. *Khasiat Obat Tradisional sebagai Antioksidan Diabetes*. Yogyakarta: Rapha Publishing;
16. Oparil, S., Calhoun D. *Hypertension. 1st ed. Scientific American Medicines*. New York; 2003.
17. Piro D. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th Edition*. 7th ed. New York: The McGraw Hill Companies; 2008.
18. Perhi. *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia; 2019.
19. Julius S. *Clinical Implications of Pathophysiologic Changes in the Midlife Hypertensive Patient*. *Am Heart J*. 2008;
20. Saseen, J. dan Carter LB. *Hypertension*, dalam *Pharmacology: A Pathophysiologic Approach*. 6th ed. Dipiro JT, editor. New York: McGraw Hill Company; 2005.
21. Neal MJ. *Medical Pharmacology at a Glance*. 5th ed. Jakarta: Erlangga; 2005. 46–17 p.
22. Badan POM RI. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan POM; 2008.
23. Rudnick G. *Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy. Pennsylvania: Springhouse Corporation*; 2001.
24. Marsis, Ilham Oetama, dan Idris F. *Panduan Tatalaksana 20 Kasus Non*

- Spesilaistik di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama. Jakarta: BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial) Kesehatan; 2018.
25. European. PCN. *PCNE Classification of drugrelated problems*. Zuidlaren: *Pharmaceutical Care Network Foundation*; 2006.
 26. Sukandar, Elin Yulinah. dan Kurniati NF. *Dasar-Dasar Interaksi Obat*. Jakarta Barat: Isfi Penerbitan;
 27. Tjaya, Tan Hoan. dan Raharja K. *Obat-Obat Penting (Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya)*. Jakarta: Media Komputindo; 2007.
 28. Stockley I. *Stockley's Drug Interaction*. London: *Pharmaceutical Press*; 2008. 21, 144, 698, 700, 904, 920, 936 p.
 29. Bailie, G.R., Johnson, C.A., Mason, N.A., Peter WLS. *Medfacts Pocket Guide of Drug Interaction Second Edition*. Middleton: *Bone Care International. Nephrology Pharmacy Associated, Inc*; 2004. 1–6 p.
 30. Piscitelli, S. C., & Rodvold KA. *Drug Interaction in Infection Disease. 2nd ed*. New jersey: Humana Press; 2005.
 31. AA H. *Metode Penelitian Keperawatan Dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika; 2017.
 32. Prof. dr. Sugiyono. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta; 2018.
 33. Notoatmodjo S. *Metode Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta; 2018.
 34. Samoh W. Evaluasi Ketepatan obat dan Dosis pada pasien Diabetes Melitus Tipe II dengan Komplikasi Hipertensi Di Rumah Sakit “X” Surakarta Periode januari-April 2014 [Internet]. Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2014. Available from: <http://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127>
 35. Firdiawan A, Andayani TM, Kristina SA. Hubungan Kepatuhan Pengobatan Terhadap Outcome Klinik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan *Medication Adherence Rating Scale-5* (MARS-5). *Maj Farm*. 2021;17(1):22.
 36. Rahayuningsih N, Priatna M, Basar BS. Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetes Mellitus Tipe II Komplikasi Hipertensi Pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr.Soekardjo Kota Tasikmalaya. *Pros Semin Nas dan Disem Penelit Kesehat*. 2018;(Penggunaan Obat Antidiabetes Mellitus Tipe II):216–23.
 37. Meryta A, Efrilia M, Chandra PPB. Gambaran Interaksi Obat Hipoglikemik Oral (OHO) Dengan Obat Lain Pada Pasien Diabetes Melitus (DM) Tipe Ii di Apotek Imphi Periode Oktober 2014 Sampai Maret 2015. *J Ilm Manuntung*. 2017;1(2):193.
 38. Hauri L, Faridah I. *Kajian Efektivitas Penggunaan Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di 3 Puskesmas Kota Yogyakarta*. *Eprints UAD*. 2019;7.
 39. Wulandari S&. *Cara Jitu Mengatasi Hipertensi*. Yogyakarta: CV. Andi Offset; 2011.
 40. Felicia Reza. *Gambaran Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Menggunakan Antihipertensi Golongan Diuretik dan atau Beta Bloker di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak*. 2017;
 41. Astari C. Pola Pengobatan Insulin dan Ace - Inhibitor pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Hipertensi Terhadap Kontrol Glikemik dan Tekanan Darah. *Sasambo J Pharm*. 2020;1(2):34–40.
 42. Meinar A, Rantisari D. Evaluasi Interaksi Obat pada Pasien Hipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah Labuang Baji Makassar. *J Heal Econ Sains, Technol*. 2021;3(2):33–40.
 43. Geografi L, Simbolon OM, Farmasi I. Potensi Interaksi Antar Obat Pada Pasien Rawat Inap Diabetes Melitus Tipe-2 Dengan Komorbiditas. 2020;6(1):129–34.
 44. Rasdianah N, Gani ASW. Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Penyakit Penyerta di Rumah Sakit Otanaha Kota Gorontalo. *Indones J Pharm Educ*. 2021;1(1):40–6.
 45. Nugroho IDW. *Measurement Of Compliance With Anti- Hypertension Therapy And Its Effect On Type 2 Military Diabetes Patients Using Pill Count Method In Central Cilacap 1*. *J Pharmaqueous STIKES Al-Irsyad Al-Islamiyyah Cilacap*. 2021;57–63.
 46. Fretes F De, Messakh ST, Dina I, Saogo M. Efek Penggunaan Antihipertensi Kombinasi Amlodipin dan Valsartan Pasien Stroke Iskemik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *J Sains dan Kesehat*. 2020;x(x):418–21.
 47. Rahmatullah SW, Nurrahma IM, Syahrizal A. Pengaruh Pemberian Pelayanan Informasi Obat Dan Konseling Terhadap Tingkat Kepatuhan