

Interaksi Obat Pasien DM Tipe 2 dan Hipertensi di RSUD dr Zainoel Abidin Banda Aceh

Drug Interactions in Type 2 Diabetes and Hypertension Patients at RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Sahat Saragi^{1*}, Ruhul Fitriana²

^{1,2}Program Studi Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta, Indonesia
Email: sahatsaragi.ffup@univpancasila.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus (DM) menjadi salah satu penyakit dengan prevalensi tinggi. Indonesia menempati peringkat kelima di dunia dengan menyumbang 90–95% pada DM tipe 2 dari seluruh kasus diabetes. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakteristik (usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan), jumlah obat yang dikonsumsi, potensi terjadinya interaksi obat, derajat keparahan interaksi obat, serta hubungan antara jumlah obat dengan potensi interaksi obat. Metode penelitian menggunakan studi observasional dengan desain kuantitatif deskriptif dan pengambilan data secara retrospektif. Sampel berjumlah 349 pasien dengan kriteria inklusi: pasien DM tipe 2 dengan hipertensi, berusia ≥ 18 tahun, menjalani rawat jalan di RSUD dr. Zainoel Abidin tahun 2021, dan menggunakan minimal satu obat DM tipe 2 serta satu obat antihipertensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien didominasi usia 56–65 tahun (36%), berjenis kelamin laki-laki (53,6%), berpendidikan SMA/ sederajat (46,4%), dan bekerja sebagai PNS (25,8%). Sebanyak 56,2% pasien menggunakan ≥ 5 obat. Obat antidiabetes yang paling umum adalah insulin (66,44%), antihipertensi adalah ARB (37,95%), pencegahan penyakit kardiovaskular adalah statin (87,24%), serta obat non-antidiabetes dan non-antihipertensi adalah PPI (25,19%). Sebanyak 92,8% pasien mengalami potensi interaksi obat dengan total 1.250 interaksi, dengan tingkat keparahan sedang (85,8%) dan mekanisme interaksi farmakodinamik (78,8%). Potensi interaksi obat tertinggi terjadi antara amlodipin dan atorvastatin (3,68%). Kesimpulan penelitian ini menegaskan bahwa terdapat korelasi signifikan antara jumlah obat dengan risiko munculnya potensi interaksi obat berdasarkan hasil uji chi-square.

Kata kunci: DM tipe 2; Hipertensi; Interaksi Potensi Obat; Rumah sakit

Abstract

DM (DM) is one of the diseases with a high prevalence. Indonesia ranks fifth in the world, contributing 90–95% of all diabetes cases through type 2 DM. This study aimed to identify the characteristics (age, gender, education, occupation), number of medications used, potential drug interactions, severity level of drug interactions, and the association between the number of medications and the potential for drug interactions. This was an observational study with a descriptive quantitative design and retrospective data collection. The sample consisted of 349 patients who met the inclusion criteria: patients with type 2 DM and hypertension, aged ≥ 18 years, receiving outpatient care at Dr. Zainoel Abidin General Hospital in 2021, and using at least one type 2 DM drug and one antihypertensive drug. The results showed that most patients were aged 56–65 years (36%), male (53.6%), had senior high school education or equivalent (46.4%), and worked as civil servants (25.8%). A total of 56.2% of patients used ≥ 5 medications. The most commonly used antidiabetic drug was insulin (66.44%), the most common antihypertensive was ARB (37.95%), cardiovascular prevention was dominated by statins (87.24%), and the most frequently used non-antidiabetic and non-antihypertensive drug was PPI (25.19%). A total of 92.8% of patients experienced potential drug interactions, with 1,250 total interactions. The majority were of moderate severity (85.8%) with a pharmacodynamic mechanism (78.8%). The most frequent potential interaction occurred between amlodipine and atorvastatin (3.68%). Chi-square test results showed a statistically significant relationship between the number of medications used and the potential risk of drug interactions.

Keywords: DM type 2; Hypertension; Drug interaction potential; Hospital

* Corresponding Author: Sahat Saragi, Program Studi Farmasi, Universitas Pancasila, Jakarta, Indonesia.

E-mail : sahatsaragi.ffup@univpancasila.ac.id

Doi : 10.35451/34ygtz72

Received : July 31, 2025. Accepted: September 27, 2025. Published: April 30, 2026

Copyright: © 2026 Sahat Saragi. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis dengan prevalensi yang terus meningkat di seluruh dunia dan menjadi tantangan utama kesehatan masyarakat. Data International Diabetes Federation (IDF) tahun 2024 melaporkan Indonesia menempati peringkat kelima dunia dengan sekitar 20,4 juta penyandang diabetes usia dewasa (20–79 tahun) (1). Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi DM pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Indonesia mencapai 11,7%, meningkat dari 10,9% hal ini juga sejalan dengan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 (2). Provinsi Aceh mencatat peningkatan jumlah penderita DM, dengan total sekitar 154.889 orang berdasarkan SKI 2023 (3). Riskesdas 2018 melaporkan prevalensi DM di Aceh sebesar 2,44%, sedangkan Kota Banda Aceh mencapai 2,98% pada penduduk usia ≥ 15 tahun, menjadikannya kota dengan prevalensi tertinggi keempat di provinsi tersebut setelah Sabang, Bireuen, dan Pidie (4). Kenaikan ini sejalan dengan tren nasional dan dipengaruhi oleh gaya hidup sedentari, pola konsumsi makanan olahan, serta peningkatan faktor risiko obesitas.

Pasien DM tipe 2, yang mencakup 90–95% kasus diabetes, memiliki risiko tinggi mengalami komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, terutama jika disertai hipertensi. Lebih dari 50% pasien DM tipe 2 juga menderita hipertensi, yang memerlukan terapi jangka panjang dengan kombinasi berbagai obat (5). Polifarmasi meningkatkan risiko interaksi obat, yang dapat menurunkan efektivitas pengobatan dan membahayakan keselamatan pasien. Penelitian sebelumnya menunjukkan prevalensi interaksi obat pada pasien dengan DM tipe 2 dan hipertensi tergolong tinggi. Nurlaelah melaporkan 85,2% pasien mengalami interaksi obat dengan mekanisme dominan farmakodinamik (6). Refdanita dan Refdanita mengidentifikasi kombinasi amlodipin dan metformin sebagai interaksi yang paling sering terjadi (7). Penelitian Murwati dan Murtisiwi menemukan bahwa 64,5% interaksi obat terjadi melalui mekanisme farmakodinamik dengan tingkat keparahan sedang. Namun, sebagian besar penelitian ini menggunakan data sebelum pandemi dan belum secara khusus mengkaji kondisi di Aceh (8).

Penelitian yang lebih baru turut memperkuat temuan tersebut. Afifah dkk. melaporkan bahwa 53,1% pasien DM tipe 2 dengan hipertensi mengalami interaksi obat, dengan kombinasi paling sering antara insulin short-acting dan candesartan (9). Sebagian besar interaksi yang ditemukan termasuk kategori moderat, yang menunjukkan pentingnya pemantauan terapi kombinasi pada pasien dengan komorbid. Hasil serupa terlihat dalam penelitian Kartika dkk. (2023) yang mengevaluasi penggunaan obat antihipertensi di RSUD Grandmed Lubuk Pakam. Studi tersebut menemukan bahwa kombinasi obat antihipertensi digunakan pada sebagian besar pasien, dengan kombinasi CCB dan ACEI sebagai yang paling dominan (30,6%), diikuti kombinasi tiga obat (CCB + ACEI + diuretik) sebanyak 11,1%. Tingkat keterpakaian obat tergolong rasional berdasarkan kriteria “5 benar”, dengan ketepatan pasien dan indikasi mencapai 100% serta ketepatan obat dan dosis sekitar 97,2%. Temuan ini menegaskan bahwa meskipun penggunaan obat antihipertensi cenderung rasional, potensi interaksi obat tetap perlu diwaspadai, khususnya pada pasien dengan penyakit penyerta seperti DM tipe 2.

Melihat tingginya angka kejadian interaksi obat di berbagai penelitian tersebut, penting untuk mengetahui pola penggunaan obat dan potensi interaksi pada tingkat lokal. Hal ini menjadi relevan di Banda Aceh, mengingat RSUD dr. Zainoel Abidin sebagai rumah sakit rujukan utama provinsi mencatat 9.779 kunjungan pasien DM tipe 2 rawat jalan pada tahun 2021, dengan 2.470 di antaranya menderita hipertensi. Data ini mencerminkan besarnya beban pasien dengan komorbiditas kronis di daerah tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pola penggunaan obat dan potensi interaksi obat pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh berdasarkan data tahun 2021, sehingga dapat memberikan bukti ilmiah yang mendukung upaya peningkatan keselamatan pasien dan optimalisasi terapi.

2. METODE

Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional dengan desain studi kuantitatif deskriptif. Pengumpulan data dilakukan secara retrospektif, yaitu menggunakan data masa lalu yang telah terdokumentasi.

Sumber dan Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini memanfaatkan data sekunder yang berasal dari rekam medis pasien DM tipe 2 dengan hipertensi di Instalasi Rekam Medis, serta informasi tambahan dari Instalasi Farmasi RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Seluruh data rekam medis dihimpun dan dikelompokkan berdasarkan kategori ke dalam lembar pengumpulan data, kemudian dilakukan rekapitulasi menggunakan *Microsoft Excel*.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini mencakup seluruh pasien DM tipe 2 dengan komorbid hipertensi yang menjalani perawatan rawat jalan di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh selama periode Januari hingga Desember 2021, dengan jumlah total 2.470 pasien. Penelitian ini menggunakan data tahun 2021 karena tahun tersebut merupakan periode pascapuncak pandemi COVID-19, yang memengaruhi pola pelayanan kesehatan dan penggunaan obat pada pasien penyakit kronis, termasuk DM dan hipertensi. Analisis terhadap data tahun 2021 memberikan gambaran nyata tentang kondisi pelayanan kesehatan dan persepsi obat pada masa transisi pandemi, sehingga relevan untuk mengidentifikasi risiko interaksi obat dalam konteks pelayanan kesehatan yang dinamis. Sementara itu, sampel penelitian diambil dari rekam medis pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi maupun eksklusi.

Teknik Analisis Data

Data dianalisis menggunakan *Microsoft Excel* dan SPSS. Analisis data dibagi menjadi dua: pertama, analisis univariat yang bertujuan menilai setiap variabel, baik independen maupun dependen, melalui metode statistik deskriptif untuk menggambarkan distribusi data variabel (10). Kedua, analisis Bivariat digunakan untuk menguji keterkaitan antar variabel (10). Fokus analisis adalah mengidentifikasi keterkaitan jumlah obat dengan kemungkinan terjadinya interaksi, hubungan jumlah obat yang digunakan pasien dengan banyaknya potensi interaksi, serta kaitannya dengan tingkat keparahan interaksi obat.

Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini dirumuskan sebagai berikut: (1) Jumlah obat berhubungan dengan potensi interaksi obat. (2) Jumlah obat berkorelasi dengan banyaknya potensi interaksi yang timbul. (3) Jumlah obat yang dikonsumsi pasien memiliki keterkaitan dengan tingkat keparahan interaksi obat.

3. HASIL

Tahun 2021 Pasien DM tipe 2 dengan komorbid hipertensi yang berobat jalan sebanyak 2470 pasien di RSUD dr Zainoel Abidin. Sampel diambil dengan teknik random sampling. Berdasarkan rumus slovin, didapat sampel 349 sampel. Kelompok usia terbanyak yang menerima terapi obat untuk DM dengan penyakit penyerta hipertensi adalah rentang usia 56–65 tahun, dengan jumlah pasien sebanyak 136 orang (39,0%). Jenis kelamin pasien terbanyak yaitu laki-laki berjumlah 187 pasien (53,6%), sedangkan perempuan berjumlah 162 pasien (46,4%).

Distribusi Pasien Berdasarkan Jumlah Obat

Jumlah obat yang dikonsumsi terbanyak adalah kelompok ≥ 5 berjumlah 196 pasien (56,2%).

Distribusi Penggunaan Obat pada Pasien DM tipe 2 dengan Penyakit Penyerta Hipertensi

Hasil analisis data menunjukkan bahwa jenis obat antidiabetes yang paling banyak digunakan adalah insulin, dengan jumlah 398 obat (66,44%) dan golongan biguanid (metformin) sebanyak 101 obat (16,86%). Jenis insulin yang umum digunakan adalah insulin kerja panjang (*long-acting*). Penggunaan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah jenis ARB sebanyak 219 obat (37,95%), CCB sebanyak 168 obat (29,12%). Distribusi penggunaan obat tambahan pencegahan primer penyakit kardiovaskular, penggunaan statin sebanyak 212 obat. Atorvastatin sebanyak 172 obat, rosuvastatin sebanyak 21, dan simvastatin sebanyak 19 obat. Terapi aspirin (75-162 mg/hari) dapat dipertimbangkan sebagai strategi pencegahan primer pada pasien DM tipe 2 yang memiliki peningkatan risiko kardiovaskular.

Distribusi Pasien Berdasarkan Potensi Interaksi Obat

Sebanyak 324 pasien (92,8%) dalam penelitian ini teridentifikasi mengalami potensi interaksi obat.

Distribusi Pasien Berdasarkan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Berdasarkan hasil analisis terhadap 1.250 potensi interaksi obat, setiap pasien mengalami 1 hingga 25 pasangan obat yang saling berinteraksi. Dari jumlah tersebut, tingkat keparahan interaksi obat paling banyak tergolong dalam kategori moderate (sedang) sebanyak 1.072 interaksi (85,8%), diikuti oleh interaksi minor (ringan) sebanyak 144 interaksi (11,5%), dan interaksi mayor (berat) sebanyak 34 interaksi (2,7%). Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan minor paling banyak ditemukan antara acetylsalicylic acid dan bisoprolol, yaitu sebanyak 19 kasus (1,52%). Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan moderate paling banyak terjadi antara obat amlodipin dengan atorvastatin sebanyak 46 (3,68%). Interaksi antara obat dari kelompok CCB dan statin dapat memicu terjadinya rhabdomyolysis. Mekanisme interaksi terbanyak adalah farmakodinamik sebanyak 985 interaksi (78,8%), farmakokinetik sebanyak 242 interaksi (19,4%), tidak diketahui sebanyak 23 interaksi (1,8%).

Dari hasil tabel 1 yang menunjukkan potensi obat, potensi interaksi obat yang paling banyak yang terjadi pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi adalah antara obat amlodipin dengan atorvastatin berjumlah 46 potensi kejadian (3,76%).

Tabel 1. Gambaran Potensi Interaksi Obat Paling Tinggi

Obat	Tingkat Keparahan Interaksi Obat	Mekanisme Interaksi Obat	Jumlah (n=1250)	(%)
Amlodipin><Atorvastatin	M	FK	46	3,68%
Lansoprazol><Atorvastatin	M	FK	32	2,56%
Valsartan><Insulin Glargine	M	FD	29	2,32%
Valsartan><Vildagliptin	M	FD	29	2,32%
Valsartan><Insulin Detemir	M	FD	26	2,08%
Bisoprolol><Insulin Glargine	M	n/a	25	2,00%
Bisoprolol><Valsartan	M	FD	21	1,68%
Amlodipin><Bisoprolol	M	FD	20	1,60%
Metformin><insulin Glargine	M	FD	20	1,60%
Valsartan><Insulin Glulisine	M	FD	20	1,60%

(M: Moderate, FK: Farmakokinetik, FD: Farmakodinamik, n/a: tidak diketahui)

Analisis Bivariat

Analisis bivariat dimanfaatkan untuk mengevaluasi keterkaitan jumlah obat yang dikonsumsi dengan potensi terjadinya interaksi obat, serta melihat hubungan antara banyaknya obat yang digunakan dengan jumlah interaksi obat yang dialami oleh pasien. Analisis ini diuji dengan tingkat kepercayaan 95% dengan Chi Square test. Dasar penerimaan hipotesis penelitian berdasarkan tingkat signifikansi (nilai ρ). Jika nilai $\rho > 0,05$ maka hipotesis penelitian ditolak, artinya tidak ada hubungan. Sedangkan jika hasil $\rho < 0,05$ maka hipotesis penelitian diterima, artinya ada hubungan. Berikut hasil hubungan jumlah obat dengan potensi interaksi obat:

Tabel 2. Hubungan Jumlah Obat dengan Potensi Interaksi Obat

Obat (n)	Ada Potensi DDI(n)	%	Tidak Ada Potensi DDI (n)	%	Total	P value
<5	131	37,5	22	6,3	153	0,000
≥ 5	193	55,3	3	0,9	196	
Total	324	92,8	25	7,2	349	

Keterangan: DDI (Interaksi Obat), (n = 349 pasien)

Jumlah obat paling banyak mengalami potensi interaksi obat ada adalah kelompok ≥ 5 dengan total 193 interaksi (56,2%), sedangkan pada kelompok <5 mengalami potensi interaksi obat dengan total 131 interaksi (43,8 %). Hasil analisis uji chisquare pada penelitian ini, diperoleh signifikansi sebesar 0,000 ($\rho=0,000$), dimana hasil tersebut menunjukkan nilai P value lebih kecil dari 0,05($0,000<0,05$). Temuan ini menegaskan bahwa jumlah obat yang dikonsumsi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi berhubungan signifikan dengan risiko terjadinya potensi interaksi obat.

Jumlah interaksi obat yang paling banyak terjadi dengan jumlah 2 potensi interaksi sebanyak 57 (16,3%) pada kelompok obat <5, 36 (10,3%) pada kelompok obat ≥ 5 . Hasil analisis uji chisquare, diperoleh signifikansi sebesar 0,000 ($\rho =0,000$), dimana hasil tersebut menunjukkan nilai P value lebih kecil dari 0,05 ($0,000<0,05$). Maka hasil ini menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah obat yang digunakan dengan jumlah potensi interaksi obat. Hal tersebut dapat digambarkan pada tabel hasil hubungan jumlah obat dengan potensi interaksi obat pada pasien DM Tipe 2 dengan hipertensi berikut:

Tabel 3. Hubungan Jumlah Obat Dengan Jumlah Potensi Interaksi Obat yang Dialami Pasien DM Tipe 2 dan Penyakit Penyerta Hipertensi

Potensi Interaksi	Obat <5 (n=349)	%	Obat ≥ 5 (n=349)	%	P value
0	23	6,6	3	0,9	0,000
1	47	13,5	12	3,4	
2	57	16,3	36	10,3	
3	15	4,3	24	6,9	
4	8	2,3	27	7,7	
5	2	0,6	22	6,3	
6	1	0	22	6,3	

7	0	0	15	4,3
8	0	0	4	1,1
9	0	0	10	2,9
10	0	0	5	1,4
11	0	0	5	1,4
12	0	0	4	1,1
13	0	0	3	0,9
14	0	0	1	0
15	0	0	1	0
16	0	0	1	0
25	0	0	1	0
Total	153	43,60	196	54,90

Sedangkan hubungan jumlah obat dengan tingkat keparahan interaksi obat yang dialami pasien DM tipe 2 dan penyakit penyerta hipertensi dapat digambarkan melalui tabel berikut:

Tabel 4. Hubungan Jumlah Obat dengan Tingkat Keparahannya Interaksi Obat yang Dialami Pasien DM Tipe 2 dan Penyakit Penyerta Hipertensi

Jumlah Obat	Tingkat Keparahannya Interaksi Obat Pasien (n=349)			Total	P value
	Mayor	Moderate	Minor		
<5	4 (1,15%)	135 (38,68%)	14 (4,01%)	153 (43,84%)	0,969
≥5	6 (1,72%)	172 (49,28%)	18 (5,16%)	196 (56,16%)	
Total	10 (2,87%)	307 (87,97%)	32 (9,17%)	349 (100%)	

Potensi interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah pada jumlah pemakaian obat ≥5 dengan potensi interaksi moderate sebanyak 172 (49,28%). Hasil analisis uji chisquare, diperoleh signifikansi sebesar 0,969 ($p=0,969$), dimana hasil tersebut menunjukkan nilai P value lebih besar dari 0,05(0,969>0,05). Hasil ini menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara jumlah obat dengan tingkat keparahan interaksi obat pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi.

nDISKUSI

Distribusi Pasien Berdasarkan Jumlah Obat

Jumlah obat yang dikonsumsi terbanyak adalah kelompok ≥5 berjumlah 196 pasien (56,2%). Sejalan dengan penelitian dari Oktaverawati & Susanti yang mengungkapkan mayoritas pasien menerima resep sebanyak ≥5 jenis obat, yakni sebanyak 203 pasien (91,4%), sedangkan pasien yang menerima kurang dari 5 jenis obat berjumlah 19 orang (8,6%) (11). Pembagian jumlah obat dilakukan dalam dua kelompok, yaitu kelompok dengan <5 obat dan kelompok dengan ≥5 obat. Klasifikasi ini mengacu pada definisi polifarmasi, yang merujuk pada penggunaan lima atau lebih obat secara bersamaan pada satu pasien. Penggunaan secara bersamaan lima obat atau lebih oleh seorang pasien, termasuk penggunaan obat OTC, herbal dan obat pelengkap seperti vitamin dan mineral dapat menjadi definisi secara umum dari polifarmasi (12).

Polifarmasi mungkin memiliki implikasi berbahaya bagi pasien seperti peningkatan risiko kesalahan pengobatan, interaksi obat-obat, kepatuhan pasien yang kurang optimal dan penurunan kualitas hidup. Pasien dengan polifarmasi mungkin mengalami interaksi obat-obat, obat-makanan, obat penyakit atau herbal-obat. Perbedaan antara polifarmasi yang tidak tepat dan yang tepat sangat tergantung pada pasien dan terapi daripada jumlah obat yang digunakan (12). Semakin banyak obat yang dikonsumsi pasien, semakin besar kemungkinan terjadinya reaksi yang merugikan (13). Penggunaan kombinasi beberapa jenis obat pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi merupakan hal yang sulit dihindari. Hal ini erapi obat tidak hanya dibutuhkan untuk mengendalikan kadar glukosa darah, tetapi juga penting dalam menstabilkan tekanan darah. Pengelolaan kedua aspek tersebut secara bersamaan bertujuan untuk menurunkan risiko terjadinya komplikasi pada pasien dengan kondisi tersebut. (11).

Distribusi Penggunaan Obat pada Pasien DM tipe 2 dengan Penyakit Penyerta Hipertensi

Hasil analisis data menunjukkan bahwa jenis obat antidiabetes yang paling banyak digunakan adalah insulin (66,44%), metformin (16,86%). Temuan ini konsisten dengan hasil penelitian Rachmawati et al., juga menunjukkan insulin menjadi obat antidiabetes yang umum dan sering digunakan, yaitu sebanyak 61 obat (83,56%), diikuti oleh biguanid sebanyak 5 obat (6,85%) (14). Penggunaan insulin sejak awal diagnosis DM tipe 2 diketahui dapat memberikan hasil terapi yang optimal, seperti memperbaiki fungsi sel beta pankreas, mencegah kerusakan pembuluh darah, menghambat proses inflamasi, menurunkan kejadian apoptosis, serta memperbaiki profil lipid. Pada pasien DM tipe 2, insulin umumnya mulai diresepkan ketika terapi oral tidak lagi efektif, kontrol glukosa darah tidak tercapai, kadar glukosa darah puasa tetap tinggi, terdapat riwayat penggunaan terapi oral lebih dari lima tahun, dan/atau lama menderita DM tipe 2 telah lebih dari sepuluh tahun (14). Selain insulin, metformin menjadi obat antidiabetes yang juga banyak digunakan. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Cahyaningsih & Wicaksono yang menunjukkan bahwa metformin merupakan salah satu obat yang paling umum digunakan, baik sebagai terapi tunggal maupun dalam bentuk kombinasi (15).

Metformin merupakan terapi lini pertama yang direkomendasikan pada sebagian besar kasus diabetes melitus tipe 2. Obat ini bekerja terutama dengan cara menurunkan produksi glukosa di hati dan meningkatkan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer (16). Selain efektif dan aman, metformin juga tergolong murah serta memiliki manfaat dalam menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Dibandingkan dengan sulfonilurea, metformin menunjukkan keunggulan dalam penurunan kadar HbA1c dan berat badan. Namun demikian, perlu dicermati bahwa respons pasien terhadap metformin dapat bervariasi, serta penggunaannya dapat memicu terjadinya interaksi obat tertentu (15).

Penggunaan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah jenis ARB (37,95%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Oktaverawati dan Susanti (2019), ARB adalah obat antihipertensi yang paling banyak diresepkan adalah ARB sebanyak 141 obat (33,8%), diikuti CCB sebanyak 80 obat (19,2%) (11). Mekanisme kerja ARB adalah menghambat angiotensin II dengan efek pelebaran pembuluh darah. Obat golongan ARB merupakan terapi pilihan pertama untuk pasien DM tipe 2. Alasannya adalah bahwa secara farmakologis ARB memberikan nefroproteksi, karena vasodilatasi pada arteriol eferen ginjal. Pasien DM tipe 2 dengan ginjal kronis, terbukti berkurang secara signifikan dengan terapi ARB pada perkembangan penyakit ginjal. Penggunaan ARB sebagai terapi alternatif pada pasien dengan intoleransi ACEi terbukti mampu menurunkan risiko rawat inap akibat gagal jantung (17). Obat golongan ARB umumnya tidak menimbulkan reaksi merugikan yang signifikan, memiliki profil efek samping yang minimal, serta dinilai memiliki efektivitas biaya yang baik. (11). Golongan CCB termasuk dalam kelompok obat terapi pilihan pertama pada hipertensi. Pasien yang diobati dengan amlodipine memiliki tekanan darah rata-rata sedikit lebih rendah dari pasien yang diobati dengan valsartan (17).

Distribusi penggunaan obat tambahan pencegahan primer penyakit kardiovaskular, penggunaan statin sebanyak 212 obat. Atorvastatin sebanyak 172 obat, rosuvastatin sebanyak 21, dan simvastatin sebanyak 19 obat. Semua pasien DM tipe 2 harus diamati secara sistematis minimal setiap tahun faktor risiko kardiovaskular, untuk pencegahan dan pengelolaan penyakit kardiovaskular aterosklerosis (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) dan gagal jantung. Faktor risiko ini termasuk durasi diabetes, obesitas/kelebihan berat badan, hipertensi, dislipidemia, merokok, riwayat keluarga dengan penyakit koroner prematur (18). Pengobatan dengan statin merupakan pencegahan primer pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi. Penggunaan statin dosis rendah atau sedang untuk pasien dengan diabetes usia 40-75 tahun tanpa faktor risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik tambahan, menjadi pertimbangan selain terapi gaya hidup (18).

Terapi aspirin (75-162 mg/hari) dapat dipertimbangkan sebagai strategi pencegahan primer pada pasien DM tipe 2 yang memiliki peningkatan risiko kardiovaskular. Rekomendasi penggunaan aspirin sebagai pencegahan primer diberikan pada pasien DM tipe 2 pria dan wanita berusia diatas 50 dengan setidaknya satu faktor risiko utama tambahan (riwayat keluarga ASCVD prematur, hipertensi, dislipidemia, merokok, atau penyakit ginjal kronis/albuminuria) yang tidak meningkat. risiko perdarahan (misalnya, usia yang lebih tua, anemia, penyakit ginjal) (18). Penggunaan obat non antidiabetes dan antihipertensi yang banyak digunakan pada penelitian ini adalah golongan PPI sebanyak 74, obat lansoprazole sebanyak 65 obat, omeprazole sebanyak 9 obat. ACC/AHA/American College of Gastroenterology merekomendasikan penggunaan PPI untuk pasien yang

menerima antiplatelet yang berisiko mengalami perdarahan gastrointestinal seperti usia lanjut; penggunaan bersamaan warfarin, steroid, atau NSAID; atau infeksi *Helicobacter pylori* (19).

Distribusi Pasien Berdasarkan Potensi Interaksi Obat

Sebanyak 324 pasien (92,8%) dalam penelitian ini teridentifikasi mengalami potensi interaksi obat. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Murwati & Murtisiwi, yang melaporkan bahwa 62% pasien (sebanyak 106 orang) berpotensi mengalami interaksi obat, sementara 38% pasien (64 orang) tidak menunjukkan potensi tersebut (8). Selama 30 tahun terakhir lebih dari 15.000 artikel yang membahas interaksi obat-obat telah diterbitkan dan sampai saat ini lebih dari 2.500 pasang obat yang berinteraksi telah diketahui. Namun, dalam literatur sebagian besar studi hanya fokus pada interaksi obat-obat potensial dan tergantung pada bidang studi dan metodologi yang berbeda digunakan, risiko interaksi potensial sangat bervariasi, data kejadian yang berkisar dari 6 hingga 89%. Studi tentang interaksi yang menghasilkan masalah klinis lebih sedikit dan sering terkait dengan pengaturan rumah sakit. Insiden terjadinya interaksi jauh lebih rendah daripada interaksi potensial (20).

Variasi efek obat yang ditimbulkan akibat interaksi obat dapat berbeda pada setiap individu. Hal ini dipengaruhi oleh dosis dan kadar obat, rute pemberian, metabolisme, durasi terapi, serta faktor individu seperti usia, jenis kelamin, genetik, dan kondisi kesehatan pasien (21). Interaksi obat dapat bermanfaat bila digunakan untuk meningkatkan efek terapeutik, namun juga dapat merugikan karena menimbulkan toksisitas atau menghambat efek obat sehingga hasil terapi kurang optimal (19). Pemilihan obat yang kurang tepat atau mekanisme kerja yang tidak sesuai dengan kondisi pasien DM tipe 2 dapat memicu interaksi. Karena itu, dokter perlu mempertimbangkan aspek farmakodinamik dan farmakokinetik, terutama saat meresepkan terapi kombinasi. Komplikasi dan penyakit penyerta pada pasien DM tipe 2 meningkatkan kebutuhan polifarmasi, sehingga risiko interaksi obat semakin tinggi (22).

Tingkat keparahan interaksi obat dipengaruhi usia, polifarmasi, dan penyakit genetik. Perubahan fisiologis pada usia lanjut memengaruhi aktivitas obat sehingga perlu penyesuaian terapi (23). Pasien dengan multi-patologi lebih sering menerima banyak obat, meningkatkan risiko interaksi. Polifarmasi sering berdampak negatif, meski tidak selalu. Obat yang efektif untuk satu penyakit bisa berbahaya bagi kondisi lain, seperti beta-blocker yang dapat membahayakan pasien asma dan menyamarkan hipoglikemia pada diabetes. Oleh karena itu, Pasien dengan penyakit kronis dan komplikasi lebih rentan mengalami interaksi obat (23).

Distribusi Pasien Berdasarkan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Berdasarkan hasil analisis terhadap 1.250 potensi interaksi obat, setiap pasien teridentifikasi mengalami antara 1 hingga 25 kombinasi obat yang berinteraksi. Mayoritas interaksi tergolong **moderate (sedang)** sebanyak 1.072 kasus (85,8%), sedangkan interaksi **minor (ringan)** ditemukan pada 144 kasus (11,5%), dan interaksi **mayor (berat)** relatif sedikit, yaitu 34 kasus (2,7%) Interaksi minor umumnya bersifat ringan dan memiliki dampak klinis yang rendah, sehingga tidak memerlukan intervensi atau penyesuaian terapi. Interaksi sedang dapat berdampak pada penurunan kondisi klinis pasien, serta berpotensi memerlukan penanganan tambahan, termasuk perawatan lanjutan atau perpanjangan masa rawat inap. Sementara itu, interaksi mayor bersifat serius karena dapat membahayakan nyawa pasien atau menyebabkan kerusakan permanen (22).

Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan minor paling banyak ditemukan antara acetylsalicylic acid dan bisoprolol, yaitu sebanyak 19 kasus (1,52%). Interaksi ini terjadi karena penggunaan salisilat dalam dosis tinggi dapat menurunkan efektivitas antihipertensi dari beta-blocker. Mekanisme yang mendasari interaksi ini adalah penghambatan sintesis prostaglandin, yang berperan dalam regulasi tekanan darah dan efek antihipertensi. Selain itu, beta-blocker juga memiliki efek antiplatelet, yang dapat bersifat aditif dengan efek antiplatelet dari salisilat. Oleh karena itu, pasien yang menjalani terapi kombinasi ini perlu dilakukan pemantauan secara berkala terhadap respons antihipertensinya, terutama ketika salisilat mulai diberikan, dihentikan, atau mengalami perubahan dosis (13).

Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan moderate paling banyak terjadi antara obat amlodipin dengan atorvastatin sebanyak 46 (3,68%). Interaksi antara obat dari kelompok CCB dan statin dapat memicu terjadinya rhabdomyolysis. Kasus rhabdomyolysis terjadi karena peningkatan kadar plasma statin. Kombinasi statin dan

penghambat saluran kalsium (CCB) jarang terjadi, terutama jika dosis statin yang digunakan serendah mungkin. Kombinasi amlodipine 5 atau 10 mg, atorvastatin 10, 20, 40, atau 80 mg di-toleransi dengan baik dan tanpa interaksi farmakodinamik yang merugikan. Atorvastatin tidak mengubah efek amlodipine pada tekanan darah sistolik, dan amlodipine tidak mempengaruhi kapasitas penurunan lipid keseluruhan atorvastatin (13). Dalam penggunaan kombinasi statin dan amlodipine, dianjurkan untuk memantau kadar lipid secara berkala serta menggunakan dosis statin paling rendah yang tetap efektif secara klinis. Pasien yang menerima terapi ini harus diinstruksikan untuk segera melaporkan munculnya nyeri otot yang tidak dapat dijelaskan, khususnya apabila disertai gejala sistemik seperti demam, malaise, atau perubahan warna urin menjadi gelap. Kondisi tersebut dapat menjadi indikasi awal terjadinya miopati. Jika terdapat kecurigaan atau diagnosis miopati, maka terapi harus segera dihentikan untuk mencegah komplikasi yang lebih serius seperti rhabdomyolisis (24).

Potensi interaksi obat dengan tingkat keparahan mayor dalam penelitian ini tercatat sebanyak 34 kasus (2,7%). Interaksi dengan kategori keparahan mayor yang paling sering ditemukan adalah antara spironolakton dan ramipril, yaitu sebanyak 11 kasus (0,88%). Kombinasi spironolakton dan ramipril berisiko menimbulkan interaksi sinergis yang dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Karena ekskresi kalium menurun, akumulasi lebih mudah terjadi. Oleh sebab itu, kombinasi ini memerlukan pemantauan ketat terhadap kadar kalium dan fungsi ginjal, serta penyesuaian dosis atau alternatif terapi bila perlu. Jika spironolacton diresepkan dengan ramipril, direkomendasikan agar dosisnya tidak melebihi 25 mg/hari pada pasien berisiko tinggi (21). Hiperkalemia yang terjadi dalam derajat berat dapat menimbulkan komplikasi serius, seperti gagal ginjal, kelumpuhan otot, gangguan irama jantung (aritmia), hingga henti jantung. Risiko terjadinya hiperkalemia meningkat pada pasien usia lanjut, terutama apabila disertai kondisi dehidrasi, penyakit ginjal, diabetes melitus, atau gagal jantung stadium lanjut. Oleh karena itu, pemantauan kadar elektrolit dan kondisi klinis secara berkala menjadi penting, khususnya pada kelompok populasi berisiko tinggi tersebut (25).

Mekanisme interaksi terbanyak adalah farmakodinamik sebanyak 985 interaksi (78,8%), farmakokinetik sebanyak 242 interaksi (19,4%), tidak diketahui sebanyak 23 interaksi (1,8%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hidayah et al. menyatakan bahwa potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi terdiri dari 33 interaksi farmakodinamik (58%), 12 interaksi farmakokinetik (21%), dan 12 interaksi unknown (21%) (26). Sedangkan berdasar tingkat keparahan sebanyak 68,4% moderat, 19,3% minor dan 12,3% mayor (26). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Refdanita & Sukmaningsih yang mengungkapkan potensi interaksi berdasarkan mekanisme interaksi obat terbanyak farmakodinamik tingkat keparahan interaksi obat terbanyak adalah moderat (7). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Murwati & Murtisiwi didapatkan persentase potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi obat yaitu interaksi farmakodinamik sebanyak 129 interaksi (64,5%), interaksi farmakokinetik sebanyak 36 (18%), dan interaksi tidak diketahui sebanyak 35 interaksi (17,5%) (8).

Dalam penelitian ini, jenis interaksi obat yang ditemukan meliputi interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik merujuk pada interaksi yang memengaruhi proses penyerapan, distribusi, metabolisme, maupun ekskresi obat dalam tubuh (13). Interaksi farmakodinamik terjadi ketika kehadiran satu obat mengubah efek obat lain tanpa perubahan farmakokinetik. Ini mungkin karena kompetisi pada tingkat reseptor obat oleh sistem tidak langsung, yang melibatkan gangguan mekanisme fisiologis, yang menghasilkan interaksi aditif atau sinergis atau interaksi antagonis (19).

Dari hasil Tabel 1, potensi interaksi obat yang paling banyak yang terjadi pada pasien DM tipe 2 dengan penyakit penyerta hipertensi adalah antara obat amlodipin dengan atorvastatin berjumlah 46 potensi kejadian (3,76%). Interaksi antara obat dari golongan CCB dengan obat golongan statin dapat menyebabkan rhabdomyolysis. Kasus rhabdomyolysis terjadi karena peningkatan kadar plasma statin. Kombinasi statin dan penghambat saluran kalsium (CCB) jarang terjadi, terutama jika dosis statin yang digunakan serendah mungkin. Kombinasi amlodipine 5 atau 10 mg, atorvastatin 10, 20, 40, atau 80 mg ditoleransi dengan baik dan tanpa interaksi farmakodinamik yang merugikan. Atorvastatin tidak mengubah efek amlodipine pada tekanan darah sistolik, dan amlodipine tidak mempengaruhi kapasitas penurunan lipid keseluruhan atorvastatin (13).

Penelitian ini menemukan 105 interaksi antar-antidiabetes yang meningkatkan risiko hipoglikemia dan 25 interaksi antara antidiabetes dengan curcuma. Selain itu, terdapat 653 interaksi antara antihipertensi dan antidiabetes, dengan rincian ARB sebanyak 249, ACEi sebanyak 49, CCB sebanyak 66, dan beta blocker sebanyak 159. Penggunaan obat antihipertensi pada pasien DM tipe 2 telah sesuai rekomendasi JNC VIII, yaitu ACEi, ARB, CCB, dan diuretik. (27).

ARB direkomendasikan pada pasien hipertensi dengan diabetes karena bersifat nefroprotektif dan menurunkan risiko kardiovaskular. CCB efektif sebagai terapi tambahan untuk mengontrol tekanan darah, sedangkan kombinasi ACE-I dengan CCB lebih unggul dalam menurunkan kejadian kardiovaskular dibanding ACE-I dengan diuretik tiazid. Diuretik tiazid tetap dianjurkan sebagai terapi tambahan untuk kontrol tekanan darah dan proteksi kardiovaskular (7). Interaksi antara antidiabetes dan antihipertensi dalam penelitian ini memiliki tingkat keparahan sedang yang dapat memengaruhi kondisi pasien, sehingga penggunaannya perlu diawasi tenaga medis (25).

Analisis Uji Statistik

Analisis bivariat menunjukkan jumlah obat yang dikonsumsi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi berhubungan signifikan dengan potensi interaksi obat (28). Studi Madania et al. juga menemukan hasil serupa dengan nilai probabilitas 0,015. Pasien yang menggunakan lima atau lebih jenis obat memiliki risiko lebih tinggi mengalami interaksi dibandingkan mereka yang hanya mengonsumsi dua hingga empat obat. Hasil serupa dilaporkan oleh Fitriani & Padmasari, di mana 90% pasien menerima ≥ 5 obat dan 71,7% di antaranya mengalami interaksi. Pasien dengan ≥ 5 obat memiliki risiko hingga 16,7 kali lebih besar mengalami interaksi dibandingkan dengan pasien yang mengonsumsi < 5 obat (29). Adanya hubungan yang signifikan antara jumlah obat yang digunakan dengan jumlah potensi interaksi obat sejalan dengan Parulian et al., yang mengungkapkan ada hubungan antara jumlah obat yang dikonsumsi dengan potensi interaksi obat, dengan nilai $\rho=0,000$ (30). Hal ini mendukung teori bahwa jumlah obat yang meningkat juga berpengaruh pada risiko interaksi obat (31). Semakin kompleks terapi pada pasien DM tipe 2, maka jumlah obat yang digunakan cenderung meningkat, sehingga berkontribusi langsung terhadap bertambahnya potensi interaksi obat (29).

4. KESIMPULAN

Hasil studi memperlihatkan bahwa pasien DM tipe 2 dengan komorbid hipertensi di RSUD Dr. Zainoel Abidin paling sering menerima terapi antihipertensi golongan ARB. Selain itu, statin diberikan untuk tujuan pencegahan primer penyakit kardiovaskular, sedangkan PPI menjadi obat non-antidiabetes dan non-antihipertensi yang paling umum digunakan. Itemukan korelasi signifikan antara banyaknya obat yang dikonsumsi dengan risiko dan jumlah potensi interaksi obat, sedangkan hubungan dengan tingkat keparahan interaksi tidak terbukti bermakna. Penelitian ini memberikan gambaran awal mengenai pentingnya pemantauan terapi obat pada pasien dengan komorbiditas, meskipun masih memiliki keterbatasan dalam aspek farmakokinetik dan kepatuhan pasien. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan dengan mempertimbangkan faktor individu dan penggunaan sistem pendukung keputusan klinis sebagai upaya preventif terhadap interaksi obat yang merugikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih pada jajarannya dan staff di RSUD dr Zainoel Abidin Banda Aceh

DAFTAR PUSTAKA

1. IDF. IDF Diabetes Atlas 11th Edition [Internet]. UK; 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
2. BKKP Kemenkes. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 [Internet]. Indonesia; 2023 [cited 2025 Sep 18]. Available from: <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/hasil-ski-2023/>.
3. Tanara E. Penderita Diabetes Mellitus Capai 154 Ribu di Aceh Tulisan ini telah tayang di AJNN.net dengan judul "Penderita Diabetes Mellitus Capai 154 Ribu di Aceh. Aceh Journal National Network [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 18];
4. Kemenkes RI. Hasil Utama Laporan RISKESDAS 2018 [Internet]. Indonesia; 2018. Available from: https://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/materi_rakorpop_2018/Hasil_Riskesda2018.pdf.
5. American Diabetes Association. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes. Diabetes Care. 2023;46:S1–S4. doi: 10.2337/dc23-Sint.

6. Nurlaelah I, Mukaddas A, Faustine I. Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Melitus (DM) Dengan Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan RSUD UNDATA Periode Maret-Juni Tahun 2014. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*. 2015;1:35–41. doi: 10.22487/j24428744.2015.v1.i1.4833.
7. Refdanita, Sukmaningsih V. Potensi Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Hipertensi di Rumah Sakit “X” Periode 2019. *Sainstech Farma (Jurnal Ilmu Kefarmasian) [Internet]*. 2021;14:47–53. doi: <https://doi.org/10.37277/sfj.v14i1.937>.
8. Murwati IS, Murtisiwi L. Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Peresepan Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Hipertensi di RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso Wonogiri. *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*. 2021;10:38–45. doi: 10.37013/jf.v10i1.119.
9. Afifah H, Dewi IP, Rachmawati E, Holidah D, Norcahyanti I. Drug Interaction Study in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension Patients at X Hospital, Jember Regency. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2024;6:131–141. doi: 10.35451/jfm.v6i2.2051.
10. Siyoto S, Sodik MA. *Dasar Metodologi Penelitian*. Kediri: Literasi Media Publishing; 2015.
11. Oktaverawati M, Susanti E. Kajian Interaksi Obat pada Peresepan Pasien Diabetes Melitus dengan Komplikasi Hipertensi di Apotek Rawat Jalan JKN RS Dr. Saiful Anwar Malang [Internet] [Diploma thesis]. [Malang]: Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang; 2018. Available from: <http://repository.poltekkespim.ac.id/id/eprint/534/>.
12. WHO. Medication safety in polypharmacy: technical report [Internet]. 2019. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/325454>.
13. Baxter K. *Stockley’s Drug Interactions* [Internet]. 9th ed. 2010: Pharmaceutical Press; 2010. Available from: https://www.academia.edu/44684188/Stockleys_Drug_Interactions.
14. Rachmawati S, Pratiwi F, Norcahyanti I. Medication profile and potential drug interactions in diabetes mellitus with hypertension outpatient at RSUD dr. H. Andi Abdurrahman Noor Profil pengobatan dan potensi interaksi obat pada pasien diabetes melitus komplikasi hipertensi di RSUD dr. H. Andi Abdurrahman Noor. *Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy) [Internet]*. 2022;Special Edition:60–67.
15. Cahyaningsih I, Wicaksono WA. Penilaian Risiko Interaksi Obat pada Pasien dengan Diabetes Melitus Tipe 2. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 2020;9:9. doi: 10.15416/ijcp.2020.9.1.9.
16. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y, Budiman, Ikhsan R, Sasiarini L, Sanusi H. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019*. PB PERKENI; 2019.
17. Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Eleventh Edition. Hayes PE, editor. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
18. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S17–S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
19. Zeind CS, Carvalho MG. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
20. Magro L, Arzenton E, Leone R, Stano MG, Vezzano M, Rudolph A, Castagna I, Moretti U. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2021;11. doi: 10.3389/fphar.2020.622862.
21. Maindoka FS, Mpila D, Citraningtyas G. KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN GERIATRI RAWAT INAP DI RSUP PROF. DR. R. D. KANDOU MANADO. *PHARMACONJurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*. 2017;6. doi: <https://doi.org/10.35799/pha.6.2017.16889>.
22. Meryta A, Efrilia M, Panca P, Chandra B. 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. 2015;1:193–199.
23. Syamsudin. *Interaksi Obat: Konsep Dasar dan Klinis*. Jakarta: UI-Press, Universitas Indonesia; 2011.
24. Astuti W, Rosmiati M. Analisis Interaksi Obat Hiperlipidemia pada Pasien PT. Pertamina di Salah Satu Apotek Kimia Farma di Bandung. *Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia*. 2022;2:345–351. doi: 10.36418/cerdika.v2i3.353.
25. Geografi L, Simbolon OM. Potensi Interaksi Antar Obat Pada Pasien Rawat Inap Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Komorbiditas Hipertensi. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2020;6:129–134.
26. Hidayah K, Kundarto W, Farida Y. Identification of Drug Interaction in Prescribing Drugs for Hypertension Patient with Diabetes Mellitus Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Peresepan Obat Pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus. 1 Patient Center Care Dalam Penanganan Diabetes Melitus Obese Geriatri Secara Koprehensif. 2018. p. 108–120.
27. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Cited in : PMID: 24352797.

28. Madania, Rasdianah N, Dalu MC, Pakaya M. Potensi Interaksi Obat Pasien Hipertensi Dan Diabetesmelitus Tipe2 Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Toto Kabila. *Pharmacoscript* [Internet]. 2022;5:56–62.
29. Fitriani A, Padmasari S. Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. *Majalah Farmaseutik*. 2022;18:37. doi: 10.22146/farmaseutik.v18i1.71905.
30. Parulian LP, Listyanti E, Hati AK, Sunnah I. Analisis Hubungan Polifarmasi Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Yang Mendapat Obat Hipertensi Di Rsp. Dr. Ario Wirawan Periode Januari-Maret 2019. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*. 2019;2. doi: 10.35473/ijpnp.v2i2.280.
31. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA, St. Peter WL. *MedFacts Pocket Guide of Drug Interactions* [Internet]. 2nd ed. Middleton, Michigan: Bone Care International, Inc. / Nephrology Pharmacy Associates, Inc.; 2004. Available from: <http://repo.upertis.ac.id/1644/1/MedFacts%20-%20Pocket%20Guide%20of%20Drug%20Interaction.pdf>.