

HUBUNGAN POLIFARMASI DENGAN POTENSI DAN TINGKAT KEPARAHAN INTERAKSI OBAT PADA RESEP ANTIHIPERTENSI DI KRIMS

Nafisaturrohman Romadhoni, Dewi Martha Indria, Nugroho Wibisono*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Polifarmasi merupakan penggunaan obat dalam jumlah banyak dalam satu resep sehingga hal tersebut akan meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat dan mempengaruhi tingkat keparahan interaksi obatnya. Semakin banyak jumlah obat yang digunakan dalam satu resep maka semakin banyak pula potensi interaksi obat yang terjadi. Hipertensi dapat menyebabkan beberapa komplikasi. Pasien hipertensi dengan komplikasi akan menerima terapi lebih dari satu obat dalam sekali penggunaan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan polifarmasi dengan potensi dan tingkat keparahan interaksi obat pada peresepan obat antihipertensi.

Metode: Desain penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik rancangan *cross sectional*. Subjek penelitian menggunakan resep antihipertensi di Klinik Rawat Inap Muslimat Singosari (KRIMS) periode November 2021-Mei 2022 sebanyak 195 resep. Resep yang terkumpul dianalisis interaksi obat dan tingkat keparahan menggunakan *website Drug Interaction Checker*. Analisis data menggunakan uji *chi-square* dan dilanjutkan dengan uji korelasi *Spearman*, dikatakan signifikan bila $p < 0,05$.

Hasil: Pada peresepan antihipertensi di KRIMS polifarmasi mayor sebanyak 107 resep (54,9%) lebih banyak daripada polifarmasi minor sebanyak 88 resep (45,1%). Terdapat hubungan yang signifikan antara polifarmasi dengan interaksi obat dan tingkat keparahan interaksi obat dengan nilai p 0,000. Analisis interaksi menunjukkan sebanyak 49 kejadian (23,2%) interaksi farmakokinetik dengan tingkat keparahan mayor sebanyak 54 kejadian (25,6%).

Kesimpulan: Kajian resep di KRIMS menunjukkan terdapat hubungan antara polifarmasi dengan interaksi obat dan tingkat keparahan yang artinya dengan banyaknya jumlah obat atau polifarmasi maka akan meningkatkan potensi interaksi obat dan mempengaruhi tingkat keparahan yang terjadi.

Kata Kunci: Polifarmasi; interaksi obat; tingkat keparahan interaksi obat; antihipertensi.

*Korespondensi:

Apt, Nugroho Wibisono, S. Farm., M.Si.

Jl. MT. Haryono. 193 Kota Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65145

e-mail : nugrohowibisono@unisma.ac.id

CORRELATION BETWEEN POLYPHARMACY WITH POTENCY AND DRUG INTERACTIONS SEVERITY IN ANTIHYPERTENSIVES PRESCRIPTION AT KRIMS

Nafisaturrohman Rohmadhoni, Dewi Martha Indria, Nugroho Wibisono*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Background: Polypharmacy is the use of drugs in large quantities in one prescription, which then increases the potential for drug interactions and affects the severity of drug interactions. The more the number of drugs used in one prescription, the more potential for drug interactions that occur. Hypertension causes several complications. Complicated hypertensive patients receive more than one drug in a prescription. This study aimed to analyze the correlations between polypharmacy with potency and severity of antihypertensive drug interactions in prescription in Singosari Muslimat Inpatient Clinic (KRIMS).

Method: This research design used descriptive-analytic research with cross-sectional method. The research subjects were antihypertensive prescriptions at KRIMS during periods from November 2021 until May 2022 with quantity 195 prescription. The collected prescriptions were checked for drug interactions and severity using Drug Interaction Checker website. Data were analyzed using Chi square test ($p < 0.05$) and continued with Spearman's correlation test ($p < 0.05$).

Result: Antihypertensive prescriptions in KRIMS has major polypharmacy as many as 107 (54.9%) prescriptions more than minor polypharmacy as many as 88 (45.1%) prescriptions. There was a significant correlation between polypharmacy and drug interactions also the severity of drug interactions with a p 0.000. Frequent interactions were pharmacokinetic interactions of 49 (23.2%) with a major severity of 54 (25.6%).

Conclusion: There is a relationship between polypharmacy and drug interaction and severity which means that with a large number of drugs or polypharmacy, it will increase the potential of drug interactions and affect the severity that occurs.

Keyword: Polypharmacy; drug interactions; severity of drug interactions; antihypertensive.

*Correspondence:

Apt, Nugroho Wibisono, S.Farm., M.Si.

Jl. MT. Haryono. 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65145

e-mail : nugrohowibisono@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Polifarmasi pada dasarnya merupakan penggunaan obat dengan jumlah banyak pada satu resep yang diresepkan oleh dokter, sehingga resiko terjadinya interaksi obat mengalami peningkatan.^{1,2} Interaksi obat bisa terjadi jika terjadi pemberian obat secara bersamaan di mana hal itu memungkinkan adanya obat dengan mekanisme kerja yang berlawanan. Mekanisme kerja obat berlawanan yang dimaksud adalah obat yang pertama bisa memperlemah atau memperkuat, dan bisa juga mempendek atau memperpanjang kerja obat yang kedua. Interaksi obat harus mendapat perhatian lebih dari tenaga medis, karena jika hal itu terjadi, bisa menjadi sebab terjadinya kasus yang parah dan tingkat kerusakan-kerusakan seperti penurunan atau bahkan peningkatan efek samping dari obat yang dikonsumsi seorang pasien. Konsekuensinya, jika penurunan atau peningkatan efek samping itu terjadi, maka hal itu memungkinkan lahirnya efek baru yang sebelumnya tidak diketahui. Jikaantisipasi terjadinya interaksi obat dilakukan sebelumnya, maka jumlah kejadian interaksi dan tingkat keparahannya bisa diminimalisir atau dikurangi.^{3,4} Penelitian Parulian dkk. (2019) menunjukkan pada pasien hipertensi yang mendapatkan resep polifarmasi masih banyak yang mengalami terjadinya interaksi obat. Hal itu terjadi ketika jumlah obat yang digunakan atau dikonsumsi dalam satu resep semakin banyak, maka potensi terjadinya interaksi obat juga semakin tinggi atau semakin banyak. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa interaksi obat dengan pola mekanisme farmakokinetika dengan tingkat keparahan minor merupakan interaksi obat yang seringkali terjadi.⁵

Hipertensi bisa menyebabkan beberapa komplikasi. Oleh karena itu, pasien hipertensi dengan komplikasi seperti diabetes mellitus, gagal ginjal, gagal jantung dan dislipidemia pada umumnya akan menerima terapi lebih dari satu obat dalam satu kali penggunaan.^{6,7,8} Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Dookeram dkk. (2017) pada rumah sakit tersier di Trinidad dan Tobago, dari 649 pasien hipertensi, terdapat sebesar 244 pasien (37,6%) diresepkan lebih dari 2 obat yang mana 90 orang dalam kelompok umur 18-64 tahun dan 154 orang dalam kelompok umur di atas 64 tahun.⁹ Hal ini menunjukkan bahwa potensi dan tingkat keparahan interaksi obat pada para pasien tersebut juga cukup tinggi.

Berdasarkan sejumlah alasan tersebut, maka perlu dan penting dilakukan suatu penelitian dalam rangka untuk mengetahui potensi dan tingkat keparahan interaksi obat yang terjadi pada peresepan obat antihipertensi di KRIMS. Hal tersebut perlu dilakukan, karena ada banyak pasien hipertensi yang berobat di KRIMS tersebut. Data yang tercatat menunjukkan bahwa terdapat sebanyak 315 resep antihipertensi yang mengandung lebih dari dua obat. Jika merujuk pada teori polifarmasi, maka ketika obat yang digunakan semakin menunjukkan jumlah yang banyak, maka potensi dan tingkat keparahan

interaksi obat yang akan terjadi juga akan semakin tinggi. Alasan lainnya, karena pasien hipertensi seringkali disertai dengan sejumlah komplikasi seperti halnya diabetes mellitus, hiperlipidemia, dan gagal jantung. Dengan beragamnya komplikasi tersebut yang dialami oleh pasien hipertensi, maka biasanya obat yang diresepkan dan dikonsumsi pasien juga akan semakin beragam. Sehingga, potensi akan terjadinya suatu interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat akan juga mengalami peningkatan. Dengan melihat sejumlah alasan yang sudah dikemukakan tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis ada tidaknya hubungan antara variabel polifarmasi dengan variabel interaksi dan variabel tingkat keparahan interaksi obat pada peresepan obat antihipertensi di lokasi penelitian, yaitu di KRIMS.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain *cross sectional* digunakan di dalam penelitian ini yang tujuannya dalam rangka untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara variabel polifarmasi dengan variabel interaksi obat dan variabel tingkat keparahan interaksi obat pada peresepan obat antihipertensi di Instalasi Farmasi Klinik Rawat Inap Muslimat Singorasi dengan satu kali pengukuran pada satu periode tertentu yaitu pada bulan Juni-Desember 2022.

Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini sebanyak 195 lembar resep. Jumlah sampel tersebut dihitung melalui Rumus Slovin dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang dimaksud antara lain: peresepan obat yang berasal dari poliklinik rawat jalan, resep harus terdapat obat antihipertensi dan selain antihipertensi minimal 1 jenis, dan interaksi obat yang dilihat dalam *drug interaction checker* antara lain antara antihipertensi dengan obat non hipertensi tertentu seperti antidiabetes, antihiperlipidemia, glikosida. Sementara kriteria eksklusinya adalah resep yang tidak terbaca jelas, resep yang tertulis terdiri dari 1 obat, dan resep yang mengandung obat racikan. Penentuan atau pemilihan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Teknik ini pada dasarnya merupakan cara yang peneliti gunakan dalam menentukan sampel penelitian dengan mengambil subyek secara proporsional dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sebelumnya telah ditetapkan peneliti secara ketat.¹⁰

Pengambilan Data

Data penelitian yang akan diuji atau diteliti di dalam penelitian ini bukanlah data primer, akan tetapi data sekunder. Data tersebut berupa daftar data resep obat yang mengandung obat antihipertensi dari bulan November 2021-Mei 2022. Data tersebut diperoleh dari Instalasi Farmasi Klinik Rawat Inap Muslimat Singorasi.

Pengolahan Data

Setelah data terkumpul dengan lengkap, maka aktivitas olah data baru bisa dilakukan. Aktivitas olah data ini harus dilakukan dalam rangka untuk mempermudah proses analisis. Resep obat antihipertensi yang didapatkan dalam penelitian ini terdiri dari obat generik dan nama atau merk dagang. Selanjutnya, untuk obat dengan nama atau merk dagang akan dilihat terlebih dahulu isi kandungan di Informasi Spesialite Obat (ISO). Hal tersebut dilakukan agar bisa peneliti masukan ke dalam *Drug Interaction Checker* yang hanya bisa membaca atau menganalisis obat dengan nama generik. Obat dalam satu resep kemudian dimasukan satu-persatu ke dalam website *Drug Interaction Checker*, kemudian dilihat apakah terdapat interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat. Setelah itu, data resep yang telah didapatkan dimasukan dalam tabel *Microsoft Excel*. Di dalam tabel itulah, proses pengkategorian bisa dilakukan dengan menyesuaikan ketentuan kategori yang sebelumnya sudah dinyatakan di dalam DO (definisi operasional). Melalui proses itu, maka tahapan analisis hubungan antara variabel polifarmasi dengan variabel interaksi obat dan hubungan antara variabel polifarmasi dengan variabel tingkat keparahan interaksi bisa dilaukan. Analisis korelasi antar variabel tersebut dibantu oleh program SPSS (*Statistical for The Social Science*).

Analisa Statistik

Teknik uji *Chi-Square* peneliti gunakan untuk menganalisa hubungan antar variabel untuk melihat seberapa signifikan hubungan antar variabel yang diteliti dengan tolak ukur yang digunakan, yaitu: ada hubungan antara kedua variabel apabila $p < 0,05$ dan tidak ada hubungan antara kedua variabel apabila $p > 0,05$. Selanjutnya, setelah melakukan uji tersebut, peneliti melakukan uji lanjutan dengan teknik *Rank Spearman* dalam rangka untuk melihat sejauh mana signifikansi hubungan antar variabel yang diteliti sekaligus untuk melihat arah hubungan dan kekuatan hubungan antar variabel yang diteliti dengan cara melihat nilai koefisien korelasi (*coefficient correlation*) yang dihasilkan.¹⁰

HASIL PENELITIAN

Identifikasi Peresepan Polifarmasi Antihipertensi

Penggunaan polifarmasi pada peresepan antihipertensi pada periode November 2021- Mei 2022 di KRIMS dikelompokkan berdasarkan jumlah obat dalam resep terbagi menjadi 2 yaitu polifarmasi minor dan polifarmasi mayor. Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 195 sampel yang dianalisis, terdapat 88 (45,1%) resep yang polifarmasi minor dan 107 (54,9%) resep yang polifarmasi mayor.

Secara lebih mendetail, hasil penelitian ini menunjukan pada peresepan polifarmasi minor yang sering diresepkan bersama obat antihipertensi yaitu obat golongan OAD (antidiabetes oral), antihiperlipidemia dan vitamin. Obat antihipertensi yang sering digunakan yaitu amlodipin, lisinopril

dan spironolakton. Sedangkan pada polifarmasi mayor yang sering diresepkan OAD, antihiperlipidemia, dan antikonvulsan. untuk obat antihipertensi yang sering digunakan amlodipin, lisinopril, dan kandesartan. Terdapat beberapa obat yang diresepkan pada polifarmasi mayor tidak terdapat di polifarmasi minor antara lain analgesik antipiretik, antihistamin, ekspektoran, bronkodilator, suplemen, antasida, antimuskarinik, dan antibiotik.

Tabel 1. Penggunaan polifarmasi di KRIMS

Polifarmasi	Jumlah	Persentase (%)
Polifarmasi minor	88	45,1
Polifarmasi mayor	107	54,9
Total	195	100,0

Identifikasi Interaksi Obat Peresepan Antihipertensi

Interaksi obat dilihat menggunakan software *Drug Interaction Checker* berdasarkan data yang didapatkan dari resep antihipertensi tanpa melihat interaksi atau kondisi yang sebenarnya pada pasien yang mendapatkan resep tersebut. Berdasarkan Tabel 2, didapatkan data yang menyatakan bahwa paling sering atau paling banyak potensi interaksi obat yang terjadi adalah kombinasi amlodipin+simvastatin di mana jumlahnya sebanyak 40 kejadian (30,08%) dan amlodipin+metformin di mana jumlahnya sebanyak 20 kejadian (15,04%). Selanjutnya, temuan penelitian ini juga menyatakan bahwa potensi terjadinya interaksi obat dalam satu resep obat antihipertensi yang diteliti dalam penelitian ini bisa terjadi antara obat antihipertensi yang satu dengan obat antihipertensi yang lainnya maupun antara obat non hipertensi dengan obat antihipertensi.

Tabel 2 Potensi Interaksi Obat pada Peresepan Antihipertensi

Interaksi Obat-obat	Jumlah	Persentase
Lisinopril+Glimepiride	5	3.76%
Lisinopril+Spironolakton	7	5.26%
Amlodipin+Lisinopril	9	6.77%
Candesartan+Spironolakton	8	6.02%
Amlodipin+Simvastatin	40	30.08%
Valsartan+Spironolakton	5	3.76%
Digoxin+Bisoprolol	1	0.75%
Bisoprolol+Amlodipin	5	3.76%
Furosemid+Digoxin	9	6.77%
Bisoprolol+Valsartan	2	1.50%
Lisinopril+Furosemid	2	1.50%
Lisinopril +Metformin	8	6.02%
Amlodipin+Metformin	20	15.04%
Bisoprolol+Spironolakton	1	0.75%
Amlodipin+Atorvastatin	4	3.01%
Digoxin+Spironolakton	4	3.01%

Interaksi Obat-obat	Jumlah	Persentase
Furosemid+Metformin	1	0.75%
Valsartan+Furosemid	2	1.50%
Total	133	100.00%

Keterangan: Hasil interaksi obat dilihat dari website *Drug Interaction Checker*.

Tabel 3 menunjukkan bahwa dari total 195 sampel (resep obat) yang diteliti, terdapat sebanyak 211 kejadian interaksi obat dengan jenis interaksi farmakodinamik sebesar 62 kejadian (37,4%), interaksi farmakokinetik sebesar 49 kejadian (23,2%), interaksi yang tidak diketahui sebesar 21 kejadian (10,0%), dan resep yang tidak terdapat interaksi sebesar 79 kejadian (37,4%).

Selanjutnya, jenis interaksi secara farmakodinamik merupakan yang paling sering atau paling banyak terjadi. Dalam konteks ini, amlodipin dan metformin merupakan pasangan obat yang seringkali berinteraksi secara farmakodinamik dengan jumlah sebanyak 20 kejadian (15,04%). Selain interaksi secara farmakodinamik, terdapat pula interaksi secara farmakokinetik di mana pasangan obat yang paling sering berinteraksi dalam konteks ini adalah pasangan obat amlodipin dan simvastatin dengan jumlah sebanyak 40 kejadian (30,08%). Persentase jenis interaksi obat secara farmakokinetik jauh lebih tinggi dibandingkan dengan jenis interaksi obat farmakodinamik dan juga mekanisme interaksi yang tidak diketahui (*unknown*). Untuk jenis interaksi yang tidak diketahui tersebut terjadi pada pasangan obat amlodipin dan lisinopril dengan jumlah sebanyak 9 kejadian (6,77%). Jenis interaksi yang disebut terakhir ini apabila dilihat dari persentase jumlahnya relatif sangat kecil atau sangat sedikit.

Tabel 3. Identifikasi Interaksi Obat dan Tingkat Keparahan Antihipertensi di KRIMS

Variabel		Frekuensi	Persentase (%)
Interaksi Obat	Tidak ada	79	37,4
	Farmakodinamik	62	29,4
	Farmakokinetik	49	23,2
	Unknown*	21	10,0
	Total	211	100,0
Tingkat Keparahan	Tidak ada	79	37,4
	Minor	9	4,3
	Moderate	69	32,7
	Mayor	54	25,6
	Total	211	100,0

Keterangan: *=Interaksi yang tidak diketahui

Berdasarkan teori yang ada, tingkat keparahan interaksi obat bisa dibagi sebagai berikut, yaitu: tidak terdapat tingkat keparahan, tingkat keparahan interaksi minor, tingkat keparahan interaksi moderate dan tingkat keparahan interaksi mayor. Berdasarkan Tabel 3, didapatkan data yang menyatakan bahwa terdapat 79 kejadian (37,4%) yang tidak memiliki tingkat keparahan. Selanjutnya,

tingkat keparahan interaksi obat moderate merupakan tingkat keparahan interaksi yang paling banyak dengan jumlah sebanyak 69 kejadian (32,7%). Kemudian diikuti oleh tingkat keparahan mayor dengan jumlah sebanyak 54 kejadian (25,6%), dan tingkat keparahan interaksi minor merupakan yang paling sedikit dengan jumlah sebanyak 9 kejadian (4,3%).

Berdasarkan tingkat keparahan minor, pasangan obat amlodipin dan lisinopril merupakan pasangan obat yang paling sering berinteraksi dengan tingkat keparahan tersebut dengan jumlah sebanyak 9 kejadian (6,77%). Selanjutnya, berdasarkan tingkat keparahan moderate, pasangan obat yang paling sering berinteraksi dengan tingkat keparahan tersebut adalah amlodipin dan metformin dengan jumlah sebanyak 20 kejadian (15,04%) dan pasangan obat furosemid dengan digoxin dengan jumlah sebanyak 9 kejadian (6,77%). Kemudian, terdapat 2 pasangan obat yang termasuk dalam kategori tingkat keparahan mayor yaitu amlodipin dan simvastatin sebanyak 40 kejadian (30,08%), dan spironolakton dengan digoxin sebanyak 4 kejadian (3,01%).

Hubungan Polifarmasi dengan Interaksi Obat dan Tingkat Keparahan

Tabel 4 dapat menunjukkan bahwa dari 88 resep antihipertensi polifarmasi minor mengalami interaksi obat jenis farmakokinetik sebanyak 13 resep (6,7%), farmakodinamik sebanyak 15 resep (7,7%), interaksi yang tidak diketahui (*unknown*) sebanyak 5 resep (2,6%) dan yang tidak terdapat interaksi sebanyak 51 resep (26,2%). Dari hasil polifarmasi minor terdapat beberapa resep yang memiliki interaksi obat lebih dari satu yaitu resep yang berinteraksi farmakokinetik dan *unknown* sebanyak 1 resep (0,5%), dan interaksi farmakodinamik dan *unknown* sebanyak 3 resep (1,5%). Sedangkan dari 107 resep antihipertensi polifarmasi mayor jenis interaksi farmakokinetik sebanyak 28 resep (14,4%), farmakodinamik sebanyak 33 resep (16,9%), interaksi yang tidak diketahui (*unknown*) sebanyak 7 resep (3,6%), dan yang tidak terdapat interaksi obat sebanyak 28 resep (14,4%). Dari hasil polifarmasi mayor yang berinteraksi lebih dari satu terdapat 11 resep antara lain resep yang berinteraksi farmakokinetik dan *unknown* sebanyak 1 resep (0,5%), interaksi farmakodinamik dan *unknown* sebanyak 3 resep (1,5%), interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik sebanyak 1 resep (0,5%), dan interaksi farmakodinamik, farmakokinetik, dan *unknown* sebanyak 1 resep (0,5%).

Berdasarkan analisis hubungan antar dua variabel (polifarmasi dan interaksi obat) menggunakan teknik uji *Chi-square*, diperoleh nilai *p* dengan angka sebesar 0,002. Angka ini tentu lebih kecil (<) dibandingkan dengan nilai alpha yang menjadi tolak ukur dalam penelitian ini, yaitu sebesar 0,05. Hasil ini menandakan bahwa antara kedua variabel tersebut terdapat hubungan yang

signifikan. Dengan demikian, maka dapat dikatakan pula bahwa polifarmasi telah mempengaruhi potensi terjadinya interaksi obat. Selanjutnya, untuk melihat signifikansi, arah dan kekuatan hubungan antara kedua variabel (polifarmasi dan interaksi obat), penelitian ini melakukan uji korelasi atau hubungan antar kedua variabel tersebut menggunakan teknik uji *Rank Spearman*. Hasilnya menunjukkan bahwa nilai *p* yang dihasilkan sebesar 0,000 lebih kecil (<)

dibandingkan dengan nilai α yang menjadi tolak ukur dalam penelitian ini, yaitu sebesar 0,05. Hasil ini juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara polifarmasi dengan interaksi obat dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,310 yang menunjukkan arah korelasi kedua variabel positif atau searah dengan kategori kekuatan korelasi cukup. Tabel 4. memuat data-data tersebut.

Tabel 4. Hubungan Polifarmasi dengan Interaksi Obat

Interaksi Obat	Polifarmasi				P-Value
	Minor		Mayor		
	N	%	N	%	
Tidak ada Interaksi	51	26,2	28	14,4	0,002* 0,000 (r=0,310)**
Unknown	5	2,6	7	3,6	
Farmakokinetik	13	2,6	28	14,4	
Farmakodinamik	15	7,7	33	16,9	
Farmakokinetik dan Unknown***	1	0,5	1	0,5	
Farmakodinamik dan Unknown***	3	1,5	3	1,5	
Farmakodinamik dan farmakokinetik	0	0	5	2,6	
Farmakodinamik dan Farmakodinamik	0	0	1	0,5	
Farmakodinamik, Farmakokinetik dan Unknown***	0	0	1	0,5	
Total	88	45,1	107	54,9	

Keterangan: Tabel di atas menunjukkan hasil analisis statistik. *=Analisa menggunakan uji *chi-square* nilai $p < 0,05$ bermakna terdapat hubungan yang signifikan. **=Analisa menggunakan uji korelasi *spearman* nilai $p < 0,05$ memiliki arti bahwa terdapat hubungan yang signifikan dengan korelasi cukup. ***= Interaksi yang tidak diketahui.

Hasil dari Tabel 5. dapat diketahui bahwa dari 88 resep antihipertensi polifarmasi minor mengalami tingkat keparahan interaksi obat dengan jenis minor sebanyak 3 resep (1,5%), moderate sebanyak 13 resep (6,7%), mayor sebanyak 17 resep (8,7%), dan sebanyak 51 resep (26,2%) yang tidak terdapat interaksi obat. Dari polifarmasi minor terdapat resep yang memiliki tingkat keparahan interaksi obat lebih dari satu yaitu resep yang berinteraksi jenis tingkat keparahan moderate dan moderate sebanyak 2 resep (1,0%), moderate dan mayor sebanyak 2 resep (1,0%). Sedangkan polifarmasi mayor mengalami tingkat keparahan interaksi obat dengan jenis minor sebanyak 6 resep (3,1%), moderate 32 resep (16,4%), mayor sebanyak 30 resep (15,4 %), dan sebanyak 28 resep (14,4%) yang tidak terdapat tingkat keparahan interaksi obat. Pada polifarmasi mayor terdapat 11 resep yang memiliki tingkat keparahan interaksi obat lebih dari satu antara lain, resep yang berinteraksi dengan jenis tingkat keparahan moderate dan moderate sebanyak 6 resep (3,01%), jenis moderate dan mayor sebanyak 4 resep (2,01%) dan 1 resep (0,5%) yang memiliki 3 jenis tingkat keparahan moderate, moderate dan mayor. Teknik analisis data untuk menguji hubungan antara kedua variabel (polifarmasi dengan tingkat keparahan) yang peneliti gunakan adalah uji *Chi-*

Square. Hasil dari uji tersebut menunjukkan nilai *p* dengan angka sebesar 0,002 lebih kecil (<) dibandingkan dengan nilai α sebesar 0,05 sebagai tolak ukur atau standar error dalam penelitian ini. Hasil tersebut bisa diartikan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel yang diteliti (polifarmasi dengan tingkat keparahan interaksi obat). Oleh karena itu pula dapat dikatakan bahwa polifarmasi dapat mempengaruhi tingkat keparahan interaksi obat. Selanjutnya, untuk melihat signifikansi, arah dan kekuatan hubungan antara kedua variabel tersebut, maka peneliti melakukan uji hubungan dengan menggunakan teknik uji *Rank Spearman*. Hasil dari uji tersebut menunjukkan bahwa nilai *p* yang dihasilkan menyatakan angka sebesar 0,000 lebih kecil dari (<) nilai α atau standar error sebesar 0,05 yang digunakan di dalam penelitian ini. Hasil ini bisa diartikan bahwa melalui uji tersebut, kedua variabel juga dinyatakan memiliki hubungan yang signifikan. Arah hubungan antara kedua variabel tersebut dinyatakan positif atau searah karena nilai koefisien korelasi sebesar 0,282. Sementara kekuatan hubungan antara kedua variabel tersebut menunjukkan kekuatan hubungan dengan kategori cukup. Tabel 5 berikut ini menunjukkan data-data yang dimaksud:

Tabel 5. Hubungan Polifarmasi dengan Tingkat Keparahannya Interaksi Obat

Tingkat Keparahan	Polifarmasi				P-Value	
	Minor		Mayor			
	N	%	N	%		
Tidak ada Interaksi	51	26,2	28	14,4	0,002*	0,000 (r 0,282)**
Minor	3	1,5	6	3,1		
Moderate	13	6,7	32	16,4		
Mayor	17	8,7	30	15,4		
Moderate dan Moderate	2	1,0	6	3,1		
Moderate dan Mayor	2	1,0	4	2,1		
Moderate, Moderate dan Mayor	0	0	1	0,5		
Total	88	45,1	107	54,9		

Keterangan: Tabel di atas menunjukkan hasil analisis statistik. *=Analisa menggunakan uji *Chi-square* dengan nilai $p < 0,05$ yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan. **=Analisa menggunakan uji korelasi *Rank Spearman* dengan nilai $p < 0,05$ yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan dengan korelasi yang cukup.

PEMBAHASAN

Identifikasi Peresepan Polifarmasi Antihipertensi

Polifarmasi (berdasarkan jumlah atau banyaknya peresepan obat dalam satu resep) bisa dibagi (diklasifikasikan) menjadi 2, yaitu minor dan mayor. Polifarmasi dikatakan minor jika terdapat 2 – 4 jenis obat dalam satu peresepan obat pada satu lembar resep. Sementara polifarmasi dikatakan mayor jika terdapat lebih dari (>) 4 jenis obat dalam satu peresepan obat pada satu lembar resep.¹¹ Pada penelitian ini jumlah obat yang digunakan dalam resep antihipertensi di Klinik Rawat Inap Muslimat Singosari adalah 2 sampai 4 macam obat dan lebih dari 4 macam obat yang terdiri dari obat antihipertensi dan obat non antihipertensi dikarenakan pasien hipertensi sering disertai dengan penyakit komplikasi. Hasilnya menunjukkan bahwa 195 resep polifarmasi mayor merupakan polifarmasi yang terbanyak dengan jumlah sebanyak 107 resep (54,9%). Data ini juga didukung oleh data penelitian Chalikh, dkk. (2021) yang dilakukan di Makassar di mana datanya menunjukkan bahwa peresepan dengan jumlah obat 2-4 (polifarmasi minor) dengan jumlah sebanyak 45 resep (45,07%) lebih sedikit daripada peresepan dengan jumlah obat lebih dari 5 (polifarmasi mayor) dengan jumlah sebanyak 55 resep (55,0%).¹² Selain itu, penelitian oleh Agustina (2015) menunjukkan bahwa prevalensi polifarmasi peresepan obat antihipertensi tinggi, yaitu sebesar 94,14%.¹³ Peresepan obat antihipertensi sangat rentan mengalami polifarmasi, disamping pengobatan pasien hipertensi cenderung kombinasi, pasien hipertensi juga banyak yang memiliki penyakit komorbid.

Pada penelitian ini, penggunaan obat antihipertensi amlodipin memiliki jumlah terbanyak dibandingkan dengan jenis obat antihipertensi lain. Hal ini sesuai dengan pernyataan dari Gunawan (2012) bahwa amlodipin sangat bermanfaat untuk

mengatasi hipertensi. Alasannya, karena jika obat tersebut diberikan kepada pasien hipertensi dengan dosis 10 mg, maka obat tersebut bisa menurunkan tekanan darah pada pasien tersebut dalam kurun waktu 10 menit.¹⁴ Temuan penelitian Parulian dkk. (2019) juga mendukung temuan penelitian ini di mana datanya menyatakan bahwa penggunaan obat amlodipin memiliki persentase tertinggi 20,68% daripada penggunaan obat antihipertensi lainnya.⁵ Peresepan polifarmasi yang sering diresepkan bersama obat antihipertensi yaitu OAD dan antihiperlipidemia. Salah satu contoh peresepan polifarmasi minor yang terdiri dari 3 obat dalam satu resep antara lain amlodipin, simvastatin dan clopidogrel. Sedangkan untuk polifarmasi mayor salah satu contohnya terdiri dari glimepiride, metformin, amlodipin, acarbose, gabapentin, dan candesartan.

Identifikasi Interaksi Obat Peresepan Antihipertensi

Dalam konteks jenis interaksi obat, data dari penelitian yang telah dilakukan ini menunjukkan bahwa jenis interaksi farmakodinamik merupakan yang paling banyak dan paling sering terjadi dengan jumlah sebanyak 62 kejadian (29,4%). Temuan ini bukanlah satu-satunya temuan penelitian yang menunjukkan hal demikian. Akan tetapi juga didukung oleh penelitian yang dilakukan sebelumnya. Data temuan penelitian Setyoningsih & Zaini (2022) misalnya juga menyatakan bahwa jenis interaksi obat yang terjadi secara farmakodinamik merupakan yang paling sering dan paling banyak terjadi di mana angkanya mencapai 44 kejadian atau dengan persentase sebesar 58,7%. Kemudian disusul oleh interaksi obat secara farmakokinetik dengan jumlah sebanyak 29 kejadian atau dengan persentase sebesar 38,7% dan jenis interaksi yang tidak diketahui (*unknown*) dengan jumlah sebanyak 2 kejadian atau dengan persentase sebesar 2,6%. Angka jenis interaksi yang tidak diketahui tersebut

relatif sangat kecil seperti halnya temuan penelitian ini.¹⁵ Selain penelitian tersebut, penelitian lain juga datanya juga mendukung temuan penelitian ini adalah penelitian dari Ramdani dkk. (2022). Data temuan dari penelitian tersebut juga menyatakan bahwa dari total 263 kejadian interaksi, jenis interaksi secara farmakodinamik lebih banyak terjadi dibandingkan jenis farmakokinetik. Jumlah interaksi farmakodinamik menurut penelitian tersebut sebanyak 59,3%. Sementara sisanya terjadi secara farmakokinetik.¹⁶ Temuan-temuan serupa dari sejumlah penelitian sebelumnya menandakan bahwa apa yang ditunjukkan dalam penelitian ini bukanlah temuan tunggal yang berbeda sama sekali dengan yang lain, akan tetapi memiliki temuan yang serupa dengan penelitian sebelumnya.

Interaksi obat secara farmakodinamik terjadi ketika terdapat penggunaan 2 obat atau lebih di mana hal itu bisa menyebabkan terjadinya perubahan efek dari salah satu obat yang. Efek yang dimaksud bisa bersifat sinergis jika efeknya menguatkan, namun bisa juga efeknya bersifat antagonis jika efeknya mengurangi.¹⁷ Data penelitian ini menunjukkan bahwa pasangan obat amlodipin dan metformin merupakan pasangan obat dengan jenis interaksi farmakodinamik di mana jumlahnya merupakan yang terbanyak yaitu 20 kejadian (15,04%). Amlodipin akan menurunkan efektivitas hipoglikemia dari metformin dalam proses farmakodinamik melalui efek antagonis¹⁸. Sehingga perlu dilakukannya monitoring kadar gula pada pasien hipertensi dengan komplikasi diabetes mellitus yang menggunakan obat amlodipin dan metformin secara bersamaan. Selain itu, perlu pemberian obat amlodipin dan metformin diberikan secara berjarak agar meminimalisir terjadinya hipoglikemia.¹⁹

Selanjutnya, interaksi secara farmakokinetik pada dasarnya merupakan jenis interaksi obat yang terjadi jika suatu obat dapat memberikan perubahan pada absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME). Temuan dari penelitian ini menunjukkan bahwa interaksi obat dalam jenis farmakokinetik yang paling banyak terjadi adalah pasangan obat amlodipin dan simvastatin dengan jumlah sebanyak 40 kejadian. Interaksi obat yang terjadi pada amlodipin dan simvastatin merupakan interaksi farmakokinetik pada fase metabolisme. Penggunaan dua obat tersebut secara bersamaan bisa menyebabkan menurunkan kadar simvastatin yang ada di dalam darah dengan cara menghambat amlodipin oleh metabolisme simvastatin yang ada di dalam hati dan usus di mana hal itu terjadi melalui enzim CYP450 3A4.²⁰ Stockley (2008) menyatakan bahwa jika amlodipin dan simvastatin digunakan atau dikonsumsi secara bersamaan dalam dosis yang tinggi, maka hal itu bisa menyebabkan menurunkan kadar simvastatin yang ada di dalam darah sampai $\pm 50\%$.²⁰ Selain itu, penggunaan dua obat tersebut dalam waktu yang bersamaan dalam dosis yang lebih tinggi, sangat beresiko memperburuk efek samping miopati atau kejang otot dan juga sangat beresiko

meningkatkan risiko rabdomiolisis. Manajemen dari interaksi ini menghindari kombinasi antara amlodipin dan simvastatin atau gunakan obat alternatif lain, apabila jika harus dikonsumsi secara bersamaan maka batasi dosis simvastatin tidak lebih dari 20mg/hari.²¹

Selanjutnya, untuk jenis interaksi obat dengan mekanisme yang tidak diketahui atau *unknown*, amlodipin dan lisinopril merupakan pasangan obat yang paling banyak berinteraksi dengan mekanisme tersebut di mana jumlahnya sebanyak 9 kejadian (6,77%). Selain itu, obat yang berinteraksi ialah lisinopril dan metformin. Penggunaan dua obat tersebut (lisinopril dan metformin) secara bersamaan bisa meningkatkan risiko hipoglikemia. Tentu saja penggunaan dua obat tersebut perlu mendapat perhatian lebih dan berkala di mana tujuannya untuk menghindari hal-hal yang tidak diinginkan seperti halnya efek yang merugikan, mengingat penyakit hipertensi dan diabetes mellitus pada dasarnya merupakan penyakit kronis. Oleh karena itu, penggunaan dua obat tersebut secara bersamaan perlu diperhatikan dan dimonitoring secara seksama.¹⁷

Secara teoritis, tingkat keparahan interaksi obat bisa dikategorikan menjadi kategori-kategori sebagai berikut: minor, moderate dan mayor. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan moderate merupakan yang paling banyak terjadi dengan jumlah sebanyak 69 atau dengan persentase sebesar 32,7%. Dalam konteks ini, temuan tersebut juga mendapat dukungan dari penelitian lain. Penelitian Ramdani dkk. misalnya juga mendukung temuan penelitian ini di mana data penelitian tersebut menyatakan bahwa tingkat keparahan moderate merupakan tingkat keparahan dengan persentase yang paling tinggi, yaitu sebesar 80,46%. Sementara tingkat keparahan keparahan mayor hanya sebesar 14,06% dan tingkat keparahan minor hanya sebesar 5,46% dari total tingkat keparahan interaksi obat 263 kejadian.¹⁶

Teori menyatakan bahwa jika tingkat keparahan yang terjadi merupakan tingkat keparahan dalam kategori minor, maka efek ringan. Artinya, pengaruhnya tidak signifikan terhadap *outcome* terapi pasien. Kemudian efek ringan tersebut bisa teratasi dengan sendirinya tanpa memerlukan adanya terapi tambahan.¹⁹ Kejadian tingkat keparahan minor pada penelitian ini hanya terjadi pada pemberian obat amlodipin dengan lisinopril. Penggunaan amlodipin dan lisinopril secara bersamaan memang aman untuk digunakan sebagai terapi hipertensi, namun demikian dalam menggunakan keduanya harus disertai dengan pemantauan atas tekanan darah sistemik, terutama selama 1 sampai 3 minggu pertama saat dilakukan terapi. Menurut Rahman dkk (2019), efek ringan dari tingkat keparahan minor bisa diatasi dengan pengaturan dosis yaitu dengan cara memperkecil dosis dari lisinopril. Selain itu, perlu juga dilakukan pemantauan terhadap kadar gula darah yang ada pada pasien secara berkala dan

teratur dan pemantauan terhadap pemberian jarak obat.²²

Selanjutnya, jika tingkat keparahan yang terjadi merupakan tingkat keparahan dalam kategori moderate, maka teorinya menyatakan bahwa efek yang ditimbulkan sedang pada *outcome* terapi pasien. Efek sedang yang dimaksud adalah bahwa tingkat keparahan dalam kategori moderate bisa menurunkan status klinis pasien. Oleh karena itu, terapi pengobatan tambahan perlu dilakukan dan perlu adanya perhatian medis.^{19,23} Penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan moderate yang paling banyak terjadi terdapat pada penggunaan pasangan atau kombinasi obat amlodipin dengan metformin di mana jumlahnya mencapai 20 kejadian dengan persentase sebesar 15,04%. Selain itu, tingkat keparahan moderat juga terjadi pada penggunaan obat furosemid dengan digoxin di mana jumlahnya sebanyak 9 kejadian dengan persentase sebesar 6,77%. Furosemid pada dasarnya bisa menyebabkan terjadinya gangguan elektrolit, sehingga hal itu akan mempengaruhi digoksin menginduksi terjadinya aritmia.⁵ Penggunaan furosemid dengan digoxin secara bersamaan harus senantiasa disertai dengan pengukuran kadar magnesium dan plasma kalium. Interaksi moderat yang terjadi pada pasien bisa diatasi dengan cara pemberian atau penggunaan magnesium dan kalium yang ada di dalam darah pasien. Selain itu, pasien juga bisa diberikan suplemen dengan kadar magnesium dan kalsium rendah.²⁴

Sementara tingkat keparahan interaksi dalam kategori mayor pada dasarnya merupakan tingkat keparahan interaksi obat yang bisa menyebabkan kerusakan permanen, bahkan bisa menyebabkan terjadinya kematian.²³ Data yang dihasilkan oleh penelitian ini menyatakan bahwa tingkat keparahan interaksi obat dengan kategori mayor ini terjadi pada pasangan amlodipin dengan simvastatin. Selain itu, pasangan obat, juga terdapat pasangan atau kombinasi obat lain yang termasuk dalam kategori tingkat keparahan mayor, yaitu pasangan atau kombinasi obat berupa spironolakton dengan digoxin. Penggunaan obat-obatan tersebut secara bersamaan bisa merugikan jantung pasien. Diuretik menghilangkan kelebihan cairan dalam tubuh pasien. Diuretik pada umumnya bisa mengurangi kadar kalium yang ada dalam tubuh. Ketika pasien mengalami kurang kalium, maka hal itu bisa menjadikan jantung sangat peka terhadap digitalis, sehingga jika hal itu terjadi, maka akan meningkatkan resiko terjadinya keracunan digitalis dengan gejala seperti menurunnya nafsu makan, gangguan penglihatan, takikardia, bradikardia, dan aritmia jantung.²⁵

Hubungan Polifarmasi dengan Interaksi Obat dan Tingkat Keparahannya

Hasil atau temuan yang ditunjukkan oleh penelitian ini menyatakan bahwa variabel polifarmasi dan variabel interaksi obat pada

peresepan obat antihipertensi di KRIMS dinyatakan memiliki hubungan signifikan di mana hal itu dibuktikan dengan nilai p yang dihasilkan uji *Chi-Square* sebesar 0,002 lebih kecil dari ($<$) nilai alpha sebesar 0,05 sebagai tolak ukurnya. Demikian juga dengan hubungan variabel polifarmasi dengan variabel tingkat keparahan interaksi obat yang juga dinyatakan memiliki hubungan signifikan di mana hal itu dibuktikan melalui nilai p sebesar 0,002 lebih kecil dari ($<$) nilai alpha 0,05 sebagai tolak ukurnya. Temuan penelitian Chaliks dkk (2021) juga menunjukkan adanya hubungan signifikan antara variabel polifarmasi (jumlah obat) dalam resep dengan variabel interaksi obat di mana secara statistik dibuktikan dengan nilai p sebesar 0,001 lebih kecil dari ($<$) nilai alpha 0,05 sebagai tolak ukurnya.¹²

Hasil pada penelitian ini pada polifarmasi minor (2-4 obat) terdapat 4 resep yang mengalami lebih dari 1 interaksi obat dan pada polifarmasi mayor (>4 obat) terdapat 11 resep yang mengalami lebih dari 1 interaksi obat. Lebih banyaknya interaksi secara mayor dibandingkan minor tersebut bisa terjadi, karena ketika jumlah obat yang digunakan dalam satu resep semakin banyak, maka potensi interaksi obat akan yang terjadi juga akan semakin banyak atau tinggi. Demikian juga sebaliknya, jika jumlah obat yang diresepkan semakin kecil, maka potensi terjadinya interaksi juga akan semakin kecil.

Selain *Chi-Square*, penelitian ini juga melakukan uji analisis korelasi *Rank Spearman* di mana tujuannya untuk melihat signifikansi, kekuatan dan arah hubungan antara variabel polifarmasi dengan variabel interaksi obat dan tingkat keparahan interaksi obat. Hasilnya menunjukkan bahwa variabel polifarmasi dengan variabel interaksi obat dan tingkat keparahan interaksi obat dinyatakan memiliki hubungan atau korelasi yang signifikan di mana hal itu dibuktikan dengan nilai p pada aduannya yang masing-masing menunjukkan angka sebesar 0,000 lebih kecil dari ($<$) nilai alpha sebesar 0,05 sebagai tolak ukurnya. Selanjutnya, arah dan kekuatan hubungan antara polifarmasi dengan interaksi obat dan tingkat keparahan interaksi obat menyatakan bahwa masing-masing memiliki koefisien korelasi positif yaitu sebesar 0,310 dan 0,282 dan masing-masing korelasi bermakna cukup kuat. Penelitian Parulian dkk (2019) juga menyatakan hal serupa bahwa terdapat hubungan yang positif antara variabel polifarmasi (jumlah obat) dengan variabel interaksi obat di mana hal itu dibuktikan melalui nilai atau angka nilai p sebesar 0,000 lebih kecil dari ($<$) nilai alpha sebesar 0,05 sebagai tolak ukurnya.⁵ Berdasarkan temuan tersebut, Parulian dkk (2019) kemudian menyimpulkan bahwa ketika polifarmasi (jumlah obat) yang digunakan semakin banyak di dalam satu resep, maka potensi terjadinya interaksi obat dalam resep tersebut juga akan semakin banyak atau tinggi.⁵

Seorang farmasis yang memahami tentang obat dan seluk beluknya bisa menjalankan fungsi dirinya yaitu memberikan informasi yang tepat dan akurat kepada pasien tentang bagaimana seharusnya penggunaan obat di dalam satu resep tertentu. Tujuannya agar obat-obatan yang dikonsumsi pasien, termasuk pasien hipertensi, baik dengan komplikasi ataupun tidak dengan komplikasi, bisa terhindar potensi terjadinya interaksi obat berbahaya di dalam tubuhnya. Dalam konteks ini, seorang farmasis pada dasarnya bisa memegang peranan penting dan besar dalam mencegah dampak negatif yang mungkin timbul atau muncul dari proses interaksi obat. Efek negatif yang dimaksud bisa berupa efek yang bisa mempengaruhi efektifitas dan manfaat obat yang dikonsumsi pasien atau efek negatif yang juga bisa mempengaruhi biaya yang dikeluarkan pasien dan sekaligus rasa aman yang dirasakan pasien. Hal itu bisa dilakukannya melalui pelayanan informasi obat.⁵

KESIMPULAN

Melalui serangkaian pelaksanaan penelitian, mulai dari pengumpulan data, pengolahan data dan analisis data serta pembahasan, maka penelitian ini menyimpulkan bahwa polifarmasi dengan interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat dinyatakan memiliki hubungan yang bermakna atau signifikan. Dengan kata lain variabel independen (polifarmasi) dianggap bisa juga mempengaruhi terjadinya perubahan pada variabel dependen, baik interaksi obat maupun tingkat keparahan interaksi obat. Artinya, dengan banyaknya jumlah obat yang diresepkan oleh dokter yang nantinya akan digunakan atau dikonsumsi oleh pasien, maka potensi terjadinya interaksi obat dan tingkat keparahan interaksi obat pada pasien akan mengalami peningkatan. Demikian juga sebaliknya.

SARAN

Saran peneliti untuk pengembangan penelitian selanjutnya yaitu:

1. Melakukan penelitian dengan mengambil data administrasi resep yang lengkap seperti jenis kelamin, umur, dan berat badan.
2. Melakukan penelitian dengan melihat kondisi pasien sebenarnya.
3. Melakukan penelitian dengan menggunakan data rekam medis pasien yang pengobatannya telah dicocokkan dengan resep yang diterima pasien dan pasien yang didiagnosis hipertensi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini dan naskah hasilnya tidak akan selesai tanpa dukungan banyak pihak, terutama dukungan pendanaan. Dukungan pendanaan atau dukungan finansial peneliti dapatkan dari Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA. Oleh karenanya, peneliti menyampaikan ucapan ribuan terimakasih atas sumbangan dana atau bantuan finansial. Bantuan tersebut sangat berarti bagi

peneliti saat proses pelaksanaan penelitian ini. Dengan adanya bantuan tersebut, peneliti dipermudah dalam menyiapkan segala sesuatu yang dibutuhkan dalam proses penelitian ini. Alhasil, penelitian ini bisa selesai secara baik dengan hanya sedikit hambatan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Baneyx, G., Fukushima, Y., & Parrot, N. 2012. Use Of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling For Assessment Of Drug-drug Interactions. *Future Med. Chem.* 4(5).
- [2] Rambhade, S., Chakarbortu, A., Shrivastava, A., Patil, U., & Rambhade, A. 2012. Toxicology International Vol 19. A Survey On Polypharmacy and Use Of Inappropriate Medications.
- [3] Hartiawan, m., Alifiar, i., & Fatwa, m. n. 2017. Kajian Interaksi Obat Potensial Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD DR. Soekardjo Kota Tasikmalaya Periode April-Mei 2017.
- [4] Mutschler, E. 1991. *Dinamika Obat*, Edisi V. Penerbit ITB. Bandung.
- [5] Parulian, L., Listyanti, E., Hati, A. K., & Sunnah, I. 2019. 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*, 2(2).
- [6] Wijaya, A. S., & Putri, Y. M. 2013. KMB; Keperawatan Medikal Bedah (Keperawatan Dewasa).
- [7] Rachmadani, E., Untari, E. K., & Yuswar, M.A. 2019. Identifikasi Potensi Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Geriatri Hipertensi Rawat Inap di RSUD Dr Soedarso Pontianak Periode Januari-Juni 2019. *Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura*.
- [8] Agustina, R., Annisa, N., & Prabowo, W. C. 2015. Potensi Interaksi Obat Resep Pasien Hipertensi di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah di Kota Samarinda. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. Vol 1. No 4.
- [9] Dookeeram, D., Bidalsee, S., Paul, J. F., Nunes, P., Robeetson, P., Maharaj, V. R., & Sammy, I. 2017. Polypharmacy and Potential Drug-drug Interaction in Emergency Department Patients in The Caribbean. *Int J Clin Pharm* 39:1119–1127.
- [9] Adiputra, M., Trisnadewi, N., Oktaviani, N., Munthe, S., Hulu, V., Budiastutik, I., Suryana. 2021. *Metedologi Penelitian Kesehatan*. Denpasar: Yayasan Kita Menulis.

- [10] Sugiyono. 2013. Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D, Alfabeta. Bandung.
- [11] Dasopang, E. S., Harahap, U., & Lindarto, D. 2015. Polifarmasi dan Interaksi Obat Pasien Usia Lanjut Rawat Jalan dengan Prnyakit Metabolik. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* Vol. 4 No. 4.
- [12] Chalik, R., Karim, D., Dewi, S. T. R., & Hidayati, H. 2021. Analisis Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Interaksi Obat Pada Pasien Hipertensi Di Rumah Sakit Umum X Kota Makassar. *Media Farmasi*, 17(1), 55-61.
- [13] Agustina, R., Annisa, N., & Prabowo, W. C. 2015. Potensi Interaksi Obat Resep Pasien Hipertensi di Salah Satu Rumah Sakit Pemerintah di Kota Samarinda. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. Vol 1. No 4.
- [14] Tanu, I. 2012. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- [15] Setyoningsih, H., & Zaini, F. 2022. Hubungan Interaksi Obat Terhadap Efektivitas Obat Antihipertensi Di RSUD dr. R. Soetrasno Rembang. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 6(1), 76-88.
- [16] Ramdani, R., Skarayadi, O., Indrawati, W., Wahyuni, E., & Hermanto, F. 2022. Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Geriatri Rawat Inap Di Salah Satu Rumah Sakit Kota Bandung. *Pharmacoscript*, 5(1), 71-92.
- [17] Nurlaelah, I., Mukaddas, A., & Faustine, I. 2015. 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)*, 1(1), 35-41
- [18] Fitriyah, S. 2018. Evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien Diabetes melitus tipe 2 komorbiditas Hipertensi periode 2016—2017: Studi Dilaksanakan di Puskesmas Pamotan Kecamatan Dampit Kabupaten Malang (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- [19] Hayati, B. 2020. Gambaran Potensi Interaksi Obat Pada Peresepan Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Apotek X (Overview Of Potential Drug Interactions In Prescribing Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Pharmacies X). *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 3(2), 249-255.
- [20] Stockley. 2008. *Stockley's Drug Interactions Eighth Edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- [21] Puspitasari, A. W., Azizahwati, A., & Hidayat, A. R. 2017. Analysis of potential drugs interaction on antihypertension drugs prescription in community health center of sukrajaya district in period of june-november 2015. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10 (Special Issue October), 61-65.
- [22] Rahman, H., & Octavia, T. A. 2019. Kajian Interaksi Obat Metformin pada Pasien Diabetes Mellitus. *Jurnal Farmasetis*, 8(2), 55-58.
- [23] Feinstein, J., Dai, D., Zhong, W., Freedman, J., Feudtner, C. 2014. Potential DrugDrug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals. *Pediatric*, 135 (1): 99-108
- [24] Tatro, D. 2009. *Drug Interaction Fact The Authority Drug Interactions, Fact And Comparison*, Wolter Kluwers, St Louis.
- [25] Adondis, J., Mongi, J., Tiwow, G. A., & Palandi, R. R. 2019. Studi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Advent Manado. *Biofarmasetikal Tropis*, 2(2), 124-135.