

HUBUNGAN POLIFARMASI TERHADAP PREDIKSI POTENSI DAN TINGKAT KEPARAHAN INTERAKSI OBAT PADA PERESEPAN PASIEN DIABETES MELITUS DI APOTEK ARJASA KABUPATEN MALANG

Laras Sukati, Lutfi Rachman*, Nugroho Wibisono**

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang**

Pusat Studi Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika dan Obat Tradisional Indonesia (PSIKIBiOTI)

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes melitus adalah penyakit degeneratif yang sangat umum dan sering disertai dengan penyakit lain. Karena itu, polifarmasi diperlukan, yang meningkatkan risiko interaksi obat. Interaksi obat dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan terapi, sehingga diperlukan evaluasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat bagaimana polifarmasi berhubungan dengan potensi interaksi dan tingkat keparahan interaksi obat pada pasien yang menerima resep obat di apotek.

Metode: penelitian deskriptif analitik dengan desain cross-sectional menganalisis 171 resep yang diberikan pasien diabetes melitus di apotek Kota Malang selama periode September hingga Desember 2025. Penelitian ini dilakukan dengan metode purposive sampling. Drug.com (Drug Interaction Checker) digunakan untuk mengidentifikasi interaksi obat. Selanjutnya, uji statistik dilakukan menggunakan uji chi-square dan korelasi rank spearman.

Hasil dan Pembahasan: Polifarmasi dan potensi interaksi obat memiliki hubungan signifikan ($p=0,000<0,05$) dan tingkat keparahan interaksi obat dengan kekuatan korelasi lemah.

Kesimpulan: Di Apotek Arjasa kabupaten Malang, terdapat korelasi yang signifikan antara polifarmasi dengan potensi dan tingkat keparahan interaksi obat.

Kata Kunci: Polifarmasi, Prediksi Potensi interaksi obat, Diabetes melitus

#Korespondensi:

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

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia 65144

email: nugrohowibisono@unisma.ac.id. telepon :+62813-3537-0621

THE RELATIONSHIP BETWEEN POLYPHARMACY AND THE PREDICTION OF POTENTIAL AND SEVERITY OF DRUG INTERACTIONS IN PRESCRIPTION OF DIABETES MELLITUS PATIENTS AT ARJASA PHARMACY, MALANG REGENCY

Laras Sukati, Lutfi Rachman*, Nugroho Wibisono**

Faculty of Medicine, Islamic University Of Malang**

Center for the Integration of Islamic Medicine, Bioinformatics, and Indonesian Traditional Medicine (CIIMBITM)"

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a very common degenerative disease that is often accompanied by other conditions. As a result, polypharmacy is necessary, which increases the risk of drug interactions. Drug interactions can affect the effectiveness and safety of therapy, making evaluation necessary. The purpose of this study was to examine how polypharmacy is associated with the potential for drug interactions and the severity of those interactions in patients receiving prescriptions at a pharmacy.

Methods: This descriptive-analytical study with a cross-sectional design analyzed 171 prescriptions dispensed to patients with diabetes mellitus at pharmacies in Malang City from September through December 2025. The study employed purposive sampling. Drug.com (Drug Interaction Checker) was used to identify drug interactions. Statistical analyses were then conducted using the chi-square test and Spearman's rank correlation.

Results and Discussion: Polypharmacy and the potential for drug interactions are significantly associated ($p=0.000$, $p<0.05$), and the severity of drug interactions shows a weak correlation.

Conclusion: At Arjasa Pharmacy in Malang Regency, there is a significant correlation between polypharmacy and the potential and severity of drug interactions.

Keywords: Polypharmacy, Prediction of Potential Drug Interactions, Diabetes Mellitus

#Korespondensi:

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

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia 65144

email: nugrohowibisono@unisma.ac.id. telepon :+62813-3537-0621

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah suatu kondisi metabolisme yang ditandai oleh peningkatan kadar gula dalam darah yang dikenal sebagai hiperglikemia (Schwinghammer et al., 2021). Hiperglikemia yang terjadi dapat menyebabkan komplikasi akut maupun kronis akibat diabetes melitus berupa komplikasi makrovaskular seperti pada penyakit pembuluh darah perifer, jantung, dan stroke sedangkan komplikasi mikrovaskuler seperti nefropati diabetik, retinopati, dan neuropati yang dapat meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas secara signifikan (Putri et al., 2025). Berdasarkan International Diabetes Federation pada tahun 2021, diperkirakan ada sekitar 537 juta orang dewasa berusia 20–79 tahun di seluruh dunia yang menderita diabetes, sama dengan 10,5% dari populasi dalam kelompok usia itu. Jumlah kasus diabetes melitus tipe 2 diperkirakan akan terus bertambah menjadi 643 juta orang (11,3%) pada tahun 2030 dan mencapai 783 juta orang (12,2%) pada tahun 2045 (PERKENI, 2024).

Interaksi obat muncul sebagai akibat dari polifarmasi pada pasien diabetes mellitus. Interaksi obat adalah hubungan yang terjadi ketika pengaruh suatu obat berubah karena keberadaan obat lain yang mungkin diberikan bersamaan, yang dapat menghasilkan efek sinergis, aditif, atau antagonis. Berbagai klasifikasi interaksi obat meliputi interaksi farmakokinetik, farmakodinamik, dan farmasetik (Assefa et al., 2020). Menurut penelitian yang dilakukan (Amarullah et al., 2025) di apotek Tujuh Gedangan, Sidoarjo, diketahui bahwa terdapat interaksi obat farmakokinetik sebanyak 10 kasus (45,5 %), sementara interaksi farmakodinamik tercatat 7 kasus (31,8 %) (Amarullah et al., 2025).

Tingkat keparahan dari interaksi obat dikategorikan menjadi tiga kelompok. Pertama, ada interaksi yang masih dapat ditoleransi, yang berarti jika ditemukan dalam resep, maka tidak perlu ada perubahan dalam pengobatan (Minor). Kedua, ada interaksi yang mungkin terjadi dalam terapi dan dapat mengubah kondisi klinis pasien, sehingga memerlukan perawatan tambahan serta perhatian dari medis (Moderate). Ketiga, ada interaksi antar obat yang dapat mengakibatkan konsekuensi klinis yang serius, bahkan sampai mengancam jiwa (Mayor) (Hapsari, 2022). Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Amarullah et al., 2025) Di apotek Tujuh Gedangan, Sidoarjo, dijelaskan bahwa tingkat keparahan interaksi minor terdapat 9 kasus (40,9%), moderate ada 8 kasus (36,3%), dan mayor sebanyak 0 kasus (0%), sehingga sebagian besar interaksi dianggap minor, sedangkan interaksi moderate perlu perhatian klinis lebih lanjut. Tidak ada interaksi dengan tingkat keparahan signifikan yang ditemukan dalam studi ini (Amarullah et al., 2025). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Sengaji et al., 2023, dalam pengobatan polifarmasi, sebagian besar interaksi kategori mayor terdapat pada 113 resep dengan frekuensi mencapai 75,3%. Sedangkan untuk interaksi obat yang lebih mayoritas interaksi

farmakodinamik, ada sebanyak 69 interaksi dengan persentase 46%

METODE PELAKSANAAN

Desain Penelitian

Studi ini menerapkan metode observasional analitik dengan desain penelitian lintas potong. Data yang dipakai adalah data sekunder dari resep pasien diabetes mellitus pada periode bulan September hingga Desember 2025. Lokasi penelitian dilakukan di sebuah Apotek di Kabupaten Malang, Jawa Timur. Studi dilaksanakan antara Januari-Februari 2026, telah memperoleh izin etika penelitian dari KEPK (Komisi Etik Penelitian Kesehatan) Rumah Sakit Islam Malang No.95/KEPK/RSI-U/XII/2025.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah data resep untuk pasien diabetes melitus yang mencakup obat oral antidiabetik (OAD) dan Non OAD (Hipertensi, dislipidemia, kardiovaskular, serta hiperurisemia) sebanyak 300. Jumlah populasi dalam penelitian ini ditetapkan dengan memanfaatkan rumus Slovin:

$$n = \frac{N}{1 + N (d^2)}$$
$$n = \frac{300}{1 + 300 (0,05^2)}$$
$$n = \frac{300}{1 + 300 (0,0025)}$$
$$n = \frac{300}{1 + 0,75}$$
$$n = \frac{300}{1,75}$$
$$n = 171 \text{ sampel}$$

Purposive sampling digunakan untuk menentukan sampel didasarkan kriteria inklusi sebagai berikut, Pasien dengan diagnosis penyakit target diabetes melitus non dependen insulin dan penyakit penyerta lain, pasien dengan resep obat OAD dan non obat OAD (Hipertensi, dislipidemia, kardiovaskular dan hiperurisemia), pasien yang mendapatkan resep > 2 terkait penyakit diabetes melitus dan penyakit penyerta (hipertensi, dislipidemia, kardiovaskular dan hiperurisemia). resep dapat dibaca dan tidak rusak, resep pasien (nama obat, dosis, dan frekuensi).

Instrumen Polifarmasi

Polifarmasi dalam penelitian ini melibatkan obat oral OAD dan Non OAD (Hipertensi, dislipidemia, kardiovaskular, dan hiperurisemia). Polifarmasi yang teridentifikasi dikelompokkan menjadi polifarmasi minor yang terdiri dari 3-4 jenis obat, polifarmasi mayor yang mencakup 5-9 jenis obat, dan hiperpolifarmasi yaitu lebih dari 10 jenis obat.

Instrumen Prediksi Potensi dan Tingkat Keparahannya Interaksi Obat

Prediksi potensi interaksi obat adalah kemampuan suatu obat yang dipengaruhi atau diubah oleh obat lain yang diberikan secara bersamaan. Potensi interaksi obat dalam aspek farmakodinamika dan farmakokinetika. Selanjutnya dilakukan pengukuran melalui analisis data

menggunakan aplikasi Drugs.com (Susanti et al., 2025). Pemeriksaan potensi interaksi antara obat-obatan yang digunakan bersamaan dilihat dari resep yang tertera. Metode pemakaian obat, baik OAD maupun non-OAD (Hipertensi, dislipidemia, kardiovaskular, dan hiperurisemia). Dari hasil pemeriksaan potensi interaksi obat, ditemukan tingkat keparahan interaksi sebagai minor (ringan), moderate (sedang), dan mayor (berat).

Analisis Data

Analisis data dengan uji bivariat dilaksanakan terhadap dua variabel yang diduga saling berhubungan atau berkorelasi, yaitu hubungan antara polifarmasi dan potensi interaksi obat serta hubungan antara polifarmasi dengan tingkat keparahan interaksinya. Statistik yang digunakan adalah *Chi-Square* dan *Spearman rank* untuk menganalisis data distribusi, nilai p-value, serta koefisien korelasi.

HASIL DAN ANALISIS DATA

Tabel 1.1 Distribusi Derajat Polifarmasi, Potensi dan Tingkat Keparahannya Interaksi Obat

Variabel		Frekuensi	Persentase (%)
Polifarmasi	Minor (3-4 jenis obat)	117	68,42
	Mayor (5-9 jenis obat)	54	31,57
	Hiperpolifarmasi (>10 jenis obat)	0	0
	Total	171	100
Potensi interaksi obat	Farmakokinetik	17	9,94
	Farmakodinamik	106	61,98
	Tidak terjadi interaksi	48	28,07
	Total	171	100
Tingkat keparahan	Minor (Ringan)	8	4,67
	Moderate (Sedang)	113	66,08
	Mayor (Berat)	2	1,16
	Tidak terjadi interaksi	48	28,07
	Total	171	100

Berdasarkan tabel 1.1 di atas, diketahui data hasil identifikasi variabel penelitian sebagai berikut apabila dilihat dari polifarmasi, maka mayoritas polifarmasi minor sebanyak 117 resep dengan persentase 68,42%, dan Dari segi keparahan interaksi obat, lebih dari setengah resep menunjukkan tingkat keparahan dalam kategori moderate (sedang), yaitu 113 resep dengan persentase 66,08%.

Tabel 1.2 Sebaran Obat Antidiabetik Oral yang ditemukan pada Resep Pasien Diabetes Melitus

Golongan obat	Nama Obat	Frekuensi	Persentase (%)
Sulfonilurea	Glimepirida	124	41,89
	Glikuidone	8	2,70
	Glibenklamid	9	3,04
Biguanid	Metformin	122	41,21
Tiazolidindion	Pioglitazone	5	1,68
DPP-4 inhibitor	Vildagliptin	1	0,33
	Sitagliptin	2	0,67
Inhibitor α -glukosidase	Acarbose	25	8,44
Total		296	100

Berdasarkan data tabel 1.2 terdapat total 296 penggunaan obat antidiabetes oral yang didominasi oleh golongan sulfonilurea contoh pada obat glimepirida 124 (41,89).

Tabel 1.3 Sebaran Golongan Non Antidiabetik Oral yang Ditemukan pada Resep Pasien Diabetes Melitus

Golongan Obat	Nama obat	Frekuensi	Persentase (%)
CCB	Amlodipin	83	20
	Nifedipin	25	6,02
	Diltiazem	1	0,24
ACEi	Lisinopril	10	2,40
	Ramipril	4	0,96
	Captopril	1	0,24
ARB	Irbesartan	2	0,48
	Valsartan	17	4,09
	Telmisartan	2	0,48
	Candesartan	97	23,37
Diuretik	Hidroklorotiazid	15	3,61
	Furosemid	8	1,92
	Spironolakton	9	2,16
Beta-bloker	Bisoprolol	38	9,15
Statin	Simvastatin	42	10,12
	Atorvastatin	7	1,68
Antiplatelet	Clopidogrel	22	5,30
	Asetosal	9	2,16
	Miniaspi	2	0,48
	Aspilet	2	0,48
Nitrat	ISDN	7	1,68
	Gliserin	5	1,20
Xantin Oksidase	Allopurinol	7	1,68
Total		415	100

Berdasarkan tabel 1.3, dari total 415 obat yang diresepkan, obat yang paling banyak ditemukan adalah candesartan sebanyak 97 resep (23,37%), diikuti amlodipin sebanyak 83 resep (20%), simvastatin sebanyak 42 resep (10,12%), dan

bisoprolol sebanyak 38 resep (9,15%). Sementara itu, obat yang paling sedikit ditemukan adalah diltiazem dan captopril, masing-masing sebanyak 1 resep (0,24%). Golongan obat yang paling dominan adalah ARB, sedangkan golongan dengan frekuensi terendah terdiri dari beberapa jenis obat dengan persentase di bawah 1%. Total keseluruhan obat yang ditemukan dalam resep pasien diabetes melitus adalah 415 obat (100%).

Tabel 1.4 Sebaran Interaksi Obat Berdasarkan Potensi dan tingkat keparahan interaksi

Interaksi Obat	N	Persentase (%)	Potensi interaksi	Tingkat Keparahan
Acarbose+ Hydrochlorotiazid	4	2,3	Farmakodinamik	Moderate
Metformin+ Glimepirida	52	30,4	Farmakodinamik	Moderate
Metformin+ Spironolacton	4	2,3	Farmakodinamik	Moderate
Glimepirida+ Bisoprolol	21	12,2	Farmakodinamik	Moderate
Metformin+ Ramipril	3	1,7	Farmakodinamik	Moderate
Metformin+ Hydrochlorotiazid	5	2,9	Farmakodinamik	Moderate
Metformin+ Nifedipin	9	5,2	Farmakokinetik	Moderate
Glimepirida+ Asetosal	4	2,3	Farmakodinamik	Moderate
Glimepirida+ Clopidogrel	7	4,09	Farmakokinetik	Minor
Pioglitazone + Clopidogrel	2	1,1	Farmakokinetik	Mayor
Glimepirida+ Hydrochlorotiazid	1	0,5	Farmakodinamik	Moderate
Glimepirida+ Lisinopril	3	1,7	Farmakodinamik	Moderate
Glimepirida+ Furosemid	4	2,3	Farmakodinamik	Moderate
Tidak terjadi interaksi	48	28,0		

Tabel 1.4 diatas menunjukkan sebaran obat yang mengalami interaksi tertinggi sebanyak 119 resep yang mengalami interaksi obat sedangkan tidak terjadi interaksi sebanyak 48 resep. lebih dominan terjadi interaksi obat secara farmakodinamik pada kombinasi obat glimepirida dengan metformin sebanyak 52 resep (30,4%), Sedangkan pada jenis interaksi farmakokinetik terjadi pada kombinasi metformin dengan nifedipin sebanyak 9 (5,2%)

resep. Selain itu untuk tingkat keparahan lebih dominan terjadi pada tingkat keparahan moderate yaitu sebanyak 113 (66,08%) dan minor sejumlah 8 (4,07%) kemudian untuk mayor yaitu sejumlah 2 resep (1,1 %).

Tabel 1.5 Hasil Uji Chi-Square Hubungan antara Polifarmasi dengan Jenis Interaksi Obat

	Jenis interaksi			Total	Koefisien korelasi	P-value
	Farmakokinetik	Farmakodinamik	Tidak ada			
Polifarmasi						
Minor	6	65	46	117	0,356	0,000
Mayor	11	40	3	54		
Total	17	105	49	171		

Berdasarkan tabel 1.5, diketahui bahwa dari 171 pasien, sebagian besar mengalami potensi interaksi farmakodinamik, yaitu sebanyak 105 pasien, diikuti pasien tanpa interaksi sebanyak 49 pasien dan interaksi farmakokinetik sebanyak 17 pasien. Pada kelompok polifarmasi minor (117 pasien), interaksi farmakodinamik merupakan jenis interaksi yang paling banyak ditemukan (65 pasien). Demikian pula pada kelompok polifarmasi mayor (54 pasien) interaksi farmakodinamik lebih terjadi pada (40 pasien). Hasil uji chi-square menunjukkan p-value sebesar 0,000 (p sig. < 0,05), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara polifarmasi dan risiko interaksi.

Tabel 1.6 Hasil Uji Rank Spearman Hubungan antara Polifarmasi dengan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

	Tingkat keparahan				Total	Koefisien korelasi	P-value
	Tidak ada	Minor	Moderate	Mayor			
Polifarmasi							
Minor	45	7	64	1	117	0,321	0,000
Mayor	11	6	43	2	54		
Total	46	13	107	3	171		

Tabel 1.6 Di atas memperlihatkan hasil tabulasi silang (crosstabs) antara variabel polifarmasi dan tingkat keparahan interaksi obat dengan analisis uji rank spearman yang menunjukkan p-value 0,000 < 0,05. Dengan kata lain, ada hubungan yang signifikan antara polifarmasi dan tingkat keparahan interaksi obat di Apotek Arjasa Kota Malang. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya kekuatan korelasi yang lemah yaitu 0,321.

PEMBAHASAN

1.1 Profil Derajat Polifarmasi, Potensi dan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Penggunaan beberapa obat secara bersamaan sering terjadi pada pasien diabetes melitus yang mengalami penyakit komorbid, karena terapi tidak hanya bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa darah, tetapi juga untuk menangani kondisi penyerta yang dialami pasien. Pemberian terapi kombinasi tersebut sering kali tidak dapat dihindari sehingga berpotensi meningkatkan interaksi antar obat. Temuan penelitian ini mengindikasikan bahwa penggunaan obat pada pasien masih didominasi oleh derajat polifarmasi yang relatif rendah. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa terapi yang diberikan telah disesuaikan dengan kebutuhan klinis pasien. Meskipun demikian, setiap penambahan jumlah obat tetap dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya terutama interaksi obat, sehingga evaluasi terapi secara berkala diperlukan untuk menjamin keamanan dan efektivitas pengobatan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian dilakukan oleh Siregar et al. (2025) bahwa penggunaan obat pada pasien lebih banyak berada pada derajat polifarmasi yang lebih rendah dibandingkan derajat yang lebih tinggi. Namun demikian, kondisi tersebut tetap perlu mendapat perhatian karena peningkatan jumlah obat yang digunakan dapat meningkatkan risiko terjadinya DRPs, seperti interaksi obat, efek samping obat, maupun ketidaktepatan penggunaan obat apabila tidak dilakukan peninjauan terapi secara berkala oleh tenaga kesehatan.

Interaksi obat merupakan salah satu bentuk DRPs yang sering ditemukan pada penggunaan terapi kombinasi. Semakin banyak obat yang digunakan secara bersamaan, semakin besar peluang terjadinya interaksi yang dapat memengaruhi efektivitas maupun keamanan terapi (Rahayu & Susilawati, 2023). Berdasarkan mekanismenya, interaksi obat dapat terjadi melalui mekanisme farmakokinetik maupun farmakodinamik (Bahana et al., 2021). Pada penelitian ini, identifikasi potensi interaksi dilakukan menggunakan aplikasi Drugs.com (Drug Interaction Checker) sebagai alat bantu untuk mendeteksi kemungkinan interaksi berdasarkan bukti ilmiah yang tersedia. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa kemungkinan interaksi lebih sering terjadi melalui mekanisme farmakodinamik. Keadaan ini menunjukkan bahwa mayoritas kombinasi obat yang direkomendasikan berfungsi pada reseptor, organ sasaran, atau sistem fisiologis yang serupa, sehingga dapat menghasilkan efek sinergis atau antagonis tanpa memengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau eliminasi obat. Hal ini dapat dijelaskan karena pasien diabetes melitus dengan penyakit komorbid umumnya memperoleh kombinasi antidiabetik dengan penyakit penyerta seperti antihipertensi, antiplatelet, maupun antihiperlipidemia yang memiliki efek fisiologis saling berkaitan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Bahana et al. (2021) bahwa interaksi farmakodinamik lebih sering ditemukan

dibandingkan interaksi farmakokinetik pada resep polifarmasi di apotek.

Berdasarkan tingkat keparahan, interaksi obat dibedakan menjadi kategori minor, sedang, dan berat (Bahana et al., 2021). Dalam penelitian ini, interaksi dengan tingkat keparahan sedang merupakan kategori yang paling menonjol. Temuan itu mengindikasikan bahwa mayoritas interaksi obat memiliki potensi memengaruhi respons terapi sehingga memerlukan pemantauan klinis, evaluasi penggunaan obat, maupun penyesuaian terapi apabila diperlukan. Meskipun tidak termasuk kategori yang mengancam jiwa, interaksi dengan tingkat keparahan moderate tetap harus menjadi perhatian karena apabila tidak teridentifikasi dapat mengurangi efektivitas pengobatan atau meningkatkan kemungkinan munculnya efek samping. Dengan demikian, skrining interaksi obat sebelum pengiriman obat dan pemantauan terapi secara rutin oleh apoteker serta tenaga kesehatan lainnya sangat krusial untuk mengurangi risiko interaksi obat dan meningkatkan keberhasilan terapi pasien. Temuan ini juga didukung oleh Ningrum et al. (2023) yang menyatakan bahwa interaksi dengan tingkat keparahan moderate memerlukan pemantauan yang lebih intensif agar tidak berkembang menjadi masalah klinis yang lebih serius.

1.2 Resep Obat yang mengalami potensi dan tingkat Keparahan Interaksi Obat

Berdasarkan hasil pengecekan Interaksi farmakodinamik antagonis antara kombinasi obat yang diresepkan untuk pasien diabetes melitus termasuk acarbose dan hydrochlorothiazide, yang memiliki tingkat keparahan moderat. Hydrochlorothiazide dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan mengurangi efektivitas acarbose. Efek ini bertentangan dengan mekanisme kerja acarbose, yang bekerja dengan menghentikan enzim pankreas α -amilase, yang bertanggung jawab untuk menghidrolisis karbohidrat. Ini dapat memperlambat pencernaan dan mencegah peningkatan kadar glukosa dalam aliran darah (Sari, 2023). Tingkat keparahan yaitu moderate karena tidak menimbulkan efek yang mengancam jiwa, tetapi dapat menyebabkan kontrol glikemik menjadi kurang optimal sehingga memerlukan pemantauan kadar glukosa darah dan kemungkinan penyesuaian terapi.

Kombinasi obat metformin dengan glimepirid termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan tingkat keparahan moderate. Metformin meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan juga menghambat produksi glukosa hati (Amin et al., 2025), sementara glimepirid bekerja di saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) dalam sel beta pankreas, yang merangsang pelepasan insulin (Sartika, & Rahardianti, 2022)

Metformin dan spironolacton termasuk interaksi farmakodinamik antagonis dengan tingkat keparahan moderate. spironolacton dapat meningkatkan kadar gula darah dan mengganggu pengendalian diabetes. Tingkat keparahan dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah dan evaluasi terapi untuk mencegah kegagalan pengendalian diabetes. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena metformin meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan juga menghambat produksi glukosa hati (Amin *et al.*, 2025), sedangkan Spironolacton bekerja dengan memblokir ikatan aldosteron pada reseptor sitoplasma. Ini menghasilkan sekresi Na⁺ yang lebih tinggi dan sekresi K⁺ yang lebih rendah. Efek spironolacton yang berlawanan dengan efek antihiperglikemik metformin menyebabkan efektivitas terapi metformin dapat menurun (Nopitasari *et al.*, 2020).

Glimepirid dan bisoprolol termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi ini dapat mengganggu kontrol glukosa darah sehingga meningkatkan atau mengurangi efektivitas glimepirid. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, edukasi kepada pasien mengenai gejala hipoglikemia, serta evaluasi terapi untuk mencegah komplikasi akibat hipoglikemia. Interaksi tersebut terjadi karena glimepirid memengaruhi saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) di dalam sel beta pankreas, yang memicu sekresi insulin (Sartika, & Rahardianti, 2022). Bisoprolol bekerja secara selektif pada reseptor beta-1 adrenergik, sehingga membuatnya efektif untuk menurunkan tekanan darah dengan efek samping minimal pada bronkus. Efek tersebut menyebabkan risiko hipoglikemia meningkat dan gejalanya menjadi lebih sulit dikenali (Aminah & Jafar, 2025).

Metformin dan ramipril termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan derajat keparahan sedang. Interaksi ramipril dengan metformin dapat meningkatkan efek metformin dalam menurunkan level gula darah. Oleh karena itu, interaksi ini diklasifikasikan sebagai sedang karena memerlukan pengawasan kadar glukosa darah dan penilaian terapi, terutama pada awal penggunaan ramipril atau saat melakukan penyesuaian dosis. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena metformin bekerja dengan meningkatkan respons jaringan terhadap insulin dan menghambat produksi glukosa di hati melalui proses glukoneogenesis hepatic (Amin *et al.*, 2025), sedangkan ramipril bekerja dengan cara menghambat kerja enzim pengubah angiotensin yang bertugas untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Efek tersebut menyebabkan kerja antihiperglikemik kedua obat saling memperkuat sehingga risiko terjadinya hipoglikemia meningkat (Ansyar, 2021).

Metformin dan hydrochlorotiazid termasuk interaksi farmakodinamik antagonis dengan tingkat keparahan sedang (Moderate). Hidroklorotiazid

dapat meningkatkan level gula darah dan mengganggu pengelolaan diabetes. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah serta evaluasi terapi untuk mencegah kegagalan pengendalian diabetes. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena Metformin berfungsi dengan meningkatkan respons jaringan terhadap insulin dan menghambat produksi glukosa di hati melalui proses glukoneogenesis hepatic (Amin *et al.*, 2025), sedangkan hydrochlorotiazid secara selektif menghambat kotransporter Na⁺/Cl⁻ (NCC), jalur utama reabsorpsi natrium pada membran apikal sel epitel di tubulus kontortus distal (DCT), sehingga mengurangi reabsorpsi natrium dan klorida. Efek tersebut berlawanan dengan mekanisme kerja metformin sehingga dapat menurunkan efektivitas terapi antidiabetes (Lee & Feng, 2025).

Metformin dan lisinopril termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi dapat meningkatkan efek metformin dalam menurunkan kadar gula darah. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah serta evaluasi terapi, terutama pada awal penggunaan lisinopril atau saat dilakukan penyesuaian dosis. Mekanisme interaksi tersebut terjadi metformin bekerja dengan meningkatkan respons jaringan terhadap insulin dan menghambat produksi glukosa di hati melalui proses glukoneogenesis hepatic (Amin *et al.*, 2025). Sedangkan lisinopril bekerja dengan menurunkan tekanan darah dengan penghambatan aktivitas ACE. Efek tersebut menyebabkan kerja antihiperglikemik kedua obat saling memperkuat sehingga meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia (Malau, 2023).

Metformin dan nifedipin termasuk interaksi farmakokinetik pada fase absorpsi dengan tingkat keparahan moderate. Nifedipin bersama metformin dapat memperkuat efek metformin, yang berpotensi menyebabkan keadaan berbahaya yang dikenal sebagai asidosis laktat. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, fungsi ginjal, serta evaluasi terapi selama penggunaan kedua obat secara bersamaan. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena nifedipin dapat meningkatkan absorpsi metformin di usus sehingga konsentrasi metformin dalam plasma meningkat. Akibatnya, efek terapi metformin menjadi lebih kuat, tetapi juga dapat meningkatkan kemungkinan munculnya efek samping jika tidak dilakukan pengawasan dengan benar (Rahmawati, 2025).

Glimepirid dan asetosal termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi ini dapat meningkatkan risiko hipoglikemia atau gula darah rendah. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, edukasi kepada pasien mengenai tanda dan gejala hipoglikemia, serta evaluasi terapi untuk mencegah

terjadinya hipoglikemia. Mekanisme interaksi tersebut terjadi akibat glimepirid berfungsi di saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) pada sel beta pankreas, yang mengaktifkan pelepasan insulin (Sartika, & Rahardiantini, 2022). sedangkan asetosal (asam asetilsalisilat) dapat meningkatkan efek hipoglikemik sulfonilurea melalui peningkatan sensitivitas insulin dan penguatan kerja insulin. Efek tersebut menyebabkan kerja antihiperghlikemik kedua obat saling memperkuat sehingga meningkatkan risiko hipoglikemia, terutama pada penggunaan asetosal dosis sedang hingga tinggi (Ratnasari et al., 2020).

Metformin dan captopril termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan tingkat keparahan sedang (moderate). Interaksi ini dapat meningkatkan efek metformin dalam menurunkan kadar gula darah sehingga berpotensi meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, terutama pada awal penggunaan captopril atau saat dilakukan penyesuaian dosis, serta evaluasi terapi untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena metformin bekerja dengan meningkatkan respons jaringan terhadap insulin dan menghambat produksi glukosa di hati melalui proses glukoneogenesis hepatic (Amin et al., 2025). sedangkan Captopril sebagai tipe Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) berfungsi dengan menghalangi aktivitas ACE, sehingga proses konversi angiotensin I menjadi angiotensin II di darah, pembuluh darah, ginjal, jantung, kelenjar adrenal, dan otak terhambat, meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki penggunaan glukosa oleh jaringan perifer. Efek tersebut menyebabkan kerja antihiperghlikemik kedua obat saling memperkuat sehingga meningkatkan risiko hipoglikemia (Mayasari, 2020).

Glimepirid dan clopidogrel termasuk interaksi farmakokinetik pada fase metabolisme dengan tingkat keparahan moderate. Kadar clopidogrel yang tinggi menghambat isoenzim CYP450 2C9. Metabolisme obat yang menjadi substrat untuk enzim dapat berkurang, sehingga meningkatkan toksisitas dari obat substrat tersebut. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, edukasi mengenai tanda dan gejala hipoglikemia, serta evaluasi terapi untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Mekanisme interaksi ini berlangsung karena clopidogrel adalah prodrug yang harus dimetabolisme di hati agar dapat memberikan efek antiagregasi. Clopidogrel diserap di usus lalu dimetabolisme melalui dua jalur secara bersaing di hati sehingga menghambat aktivitas enzim CYP2C9 yang berperan dalam metabolisme glimepirid (Dewi, 2020). Sedangkan glimepirid bekerja di saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) dalam sel beta pankreas, yang merangsang pelepasan insulin (Sartika, & Rahardiantini, 2022).

Pioglitazone dan clopidogrel termasuk interaksi farmakokinetik pada fase metabolisme dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi ini dapat secara signifikan meningkatkan kadar pioglitazone dalam darah dan hipoglikemia. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, kondisi klinis pasien, serta evaluasi terapi untuk mencegah terjadinya efek samping. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena clopidogrel menghambat aktivitas enzim CYP2C8 yang berperan dalam metabolisme pada clopidogrel (Zhu et al., 2025).

Glimepirid dan hydrochlorotiazid termasuk interaksi farmakodinamik antagonis dengan tingkat keparahan moderate. Hydrochlorotiazid dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan mengurangi efektivitas glimepirid. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah serta evaluasi terapi untuk mencegah kegagalan pengendalian diabetes. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena glimepirid memengaruhi saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) di dalam sel beta pankreas, yang memicu sekresi insulin (Sartika, & Rahardiantini, 2022). Sedangkan hydrochlorotiazid secara selektif menghambat kotransporter Na^+/Cl^- (NCC), jalur utama reabsorpsi natrium pada membran apikal sel epitel di tubulus kontortus distal (DCT). Efek tersebut berlawanan dengan mekanisme kerja glimepirid sehingga dapat menurunkan efektivitas terapi antidiabetes. (Lee & Feng, 2025).

Pioglitazone dan nifedipin terjadi interaksi farmakokinetik pada fase absorpsi dengan tingkat keparahan minor. interaksi pioglitazone memengaruhi proses tubuh dalam menyerap dan mengendarkan nifedipin. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena pioglitazone bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin di otot, hati, serta jaringan lemak (Idris, 2023). Sedangkan nifedipin dapat meningkatkan absorpsi pioglitazone di usus sehingga konsentrasi pioglitazone dalam plasma meningkat. Akibatnya, efek terapi pioglitazone menjadi lebih kuat, tetapi juga dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping tidak dilakukan pemantauan secara tepat (Rahmawati, 2025).

Glimepirid dan lisinopril termasuk interaksi farmakodinamik sinergis dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi lisinopril dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan mengurangi efektivitas glimepirid. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena memerlukan pemantauan kadar glukosa darah, edukasi kepada pasien mengenai tanda dan gejala hipoglikemia, serta evaluasi terapi untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena glimepirid bekerja di saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) dalam sel beta pankreas, yang merangsang pelepasan insulin (Sartika, & Rahardiantini, 2022). Sedangkan lisinopril bekerja dengan menurunkan tekanan darah

dengan penghambatan aktivitas ACE. Efek tersebut menyebabkan kerja antihiperglikemik kedua obat saling memperkuat sehingga meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia (Malau, 2023).

Glimepirid dan furosemid termasuk interaksi farmakodinamik antagonis dengan tingkat keparahan moderate. Interaksi ini dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan mengurangi efektivitas glimepirid. Oleh karena itu, interaksi ini dikategorikan moderate karena dapat menimbulkan dampak klinis yang bermakna dan memerlukan pemantauan kadar glukosa darah serta evaluasi terapi untuk mencegah kegagalan pengendalian diabetes. Mekanisme interaksi tersebut terjadi karena glimepirid memengaruhi saluran kalsium yang dipicu oleh ATPase (saluran KATP) di dalam sel beta pankreas, yang memicu sekresi insulin (Sartika, & Rahardianti, 2022). Sedangkan furosemid berfungsi di lengkung Henle dengan cara mengeluarkan Na^+ dan dapat meningkatkan kadar glukosa darah melalui pengurangan toleransi glukosa serta penurunan sensitivitas insulin. Dampak tersebut bertentangan dengan cara kerja glimepirid sehingga dapat mengurangi efektivitas pengobatan antidiabetes (Lubis, 2025).

1.3 Analisis Hubungan Polifarmasi dengan Potensi Interaksi Obat

Analisis dengan uji Chi-square menunjukkan hubungan signifikan antara polifarmasi dan potensi interaksi obat dengan tingkat korelasi yang lemah. Ini diindikasikan oleh nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dan koefisien korelasi sebesar 0,356, sehingga H_0 ditolak dan H_1 diterima. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa jumlah obat yang digunakan secara bersamaan semakin meningkat, sehingga potensi terjadinya interaksi obat, baik farmakokinetik maupun farmakodinamik, juga semakin besar. Namun, kekuatan hubungan yang lemah menunjukkan bahwa polifarmasi bukanlah satu-satunya elemen yang memengaruhi kemungkinan interaksi obat. Aspek lain seperti jenis obat, cara kerja, kombinasi pengobatan, dan penyakit terkait turut mempengaruhi terjadinya interaksi obat.

Dalam penelitian ini, potensi interaksi obat paling sering terdeteksi dalam kategori polifarmasi minor. Ini menunjukkan bahwa meskipun jumlah obat cenderung lebih sedikit, potensi interaksi masih dapat terjadi karena dipengaruhi oleh sifat kombinasi obat yang digunakan. Jadi, penilaian penggunaan obat yang rasional tetap penting untuk mengurangi risiko interaksi obat yang dapat berdampak pada efektivitas dan keselamatan terapi.

penelitian ini sejalan dengan penelitian Sengaji et al. (2023) yang mengindikasikan adanya hubungan signifikan antara polifarmasi dan potensi interaksi obat antidiabetes ($p = 0,000 < 0,05$). Bedanya, studi ini hanya mengkaji obat oral yang dipakai untuk pengobatan komorbid sehingga analisis lebih terarah pada interaksi yang penting secara klinis. Studi Timur et al. (2022) melaporkan adanya hubungan antara interaksi obat dan level gula darah ($p = 0,001$), yang dipengaruhi oleh

komorbiditas dan kompleksitas pengobatan pada pasien diabetes.

1.4 Analisis Hubungan Polifarmasi dengan Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Hasil uji Spearman Rank menunjukkan nilai p -value = 0,000 ($p < 0,05$) dengan koefisien korelasi sebesar 0,321, yang mengindikasikan adanya hubungan yang signifikan antara polifarmasi dan tingkat keparahan interaksi obat pada resep pasien diabetes melitus di Apotek Arjasa Kabupaten Malang. Koefisien korelasi ini menunjukkan adanya hubungan positif dengan kekuatan korelasi yang lemah, sehingga semakin tinggi tingkat polifarmasi, semakin besar kemungkinan terjadinya interaksi obat yang berhubungan dengan keparahan yang lebih tinggi.

Pada kelompok polifarmasi minor (3–4 obat), sebagian besar resep mengalami interaksi dengan tingkat keparahan moderate (59,0%), sedangkan pada kelompok polifarmasi mayor (5–9 obat), interaksi moderate juga mendominasi (81,5%) dan ditemukan dua kasus interaksi mayor. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun penggunaan 3–4 obat telah berpotensi menimbulkan interaksi yang bermakna secara klinis, peningkatan jumlah obat akan memperbesar peluang terbentuknya kombinasi obat yang saling berinteraksi sehingga meningkatkan risiko interaksi dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi (Agesta & Sunnah, 2026).

Pada penelitian ini, interaksi moderate merupakan kategori yang paling dominan. Interaksi ini berpotensi menimbulkan dampak klinis yang memerlukan pemantauan atau penyesuaian terapi, namun umumnya tidak memerlukan penghentian pengobatan (Wondm et al., 2023). Sebaliknya, interaksi minor ditemukan lebih sedikit karena umumnya hanya menimbulkan efek klinis ringan, sedangkan interaksi mayor hanya ditemukan pada dua resep polifarmasi mayor, yang menunjukkan bahwa kombinasi obat dengan risiko tinggi relatif dapat diminimalkan melalui pertimbangan keamanan dalam proses peresepan (Permadi et al., 2025; Shariff et al., 2022).

Temuan penelitian ini sejalan dengan Rahmawati dan Pratiwi (2022), yang mencatat adanya hubungan signifikan antara jumlah obat yang diresepkan dan insiden interaksi obat ($p = 0,000$). Penemuan tersebut menegaskan bahwa semakin banyak obat yang dikonsumsi, semakin besar kemungkinan terjadinya interaksi antarobat. Sebagai akibatnya, penilaian resep dan pengawasan terapi secara berkala harus dilakukan untuk mengurangi kemungkinan interaksi obat pada pasien diabetes melitus (Ulfa et al., 2021).

KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini bahwa dalam peresepan pasien diabetes melitus di Apotek Arjasa Kabupaten Malang, tingkat polifarmasi didominasi oleh polifarmasi minor dengan 117 resep (68,42%), sementara polifarmasi mayor berjumlah 54 resep (31,58%). Interaksi obat sebagian besar ditentukan

oleh interaksi farmakodinamik dengan total 112 resep (65,50%), diikuti oleh interaksi farmakokinetik sebanyak 17 resep (9,94%), sedangkan 42 resep (24,56%) tidak mengalami interaksi obat. Berdasarkan tingkat keparahan, interaksi sedang adalah kategori yang paling banyak dengan 113 resep (66,08%), diikuti oleh interaksi ringan sebanyak 16 resep (9,36%), dan tidak ada interaksi kategori berat yang ditemukan. Studi ini juga mengindikasikan adanya hubungan signifikan antara polifarmasi dan kemungkinan interaksi obat serta tingkat keparahan interaksi obat. Semakin meningkatnya derajat polifarmasi, semakin besar kemungkinan terjadinya interaksi antar obat dan semakin tinggi tingkat keparahan interaksi tersebut, meskipun kekuatan hubungan yang terbentuk tergolong lemah.

SARAN

Bagi peneliti selanjutnya, disarankan menggunakan metode prospektif, data di ambil dari rekam medis dan menambahkan variabel seperti kepatuhan pasien atau kadar HbA1c untuk memperkuat hasil penelitian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang atas dukungan akademiknya, serta Dosen Pembimbing atas arahan dan bimbingannya. Terima kasih juga disampaikan kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK Unisma atas bantuan dana penelitian, dan pihak Apotek di Kota Malang atas izin serta bantuannya dalam pengumpulan data resep.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schwinghammer TL, DiPiro JT, Ellingrod VL DiPiro CV. *Pharmacotherapy handbook*. 2021 (No Title).
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2024*. Jakarta: PB PERKENI; 2024.
3. Assefa YA, Kedir A, and Kahaliw W. Survey on polypharmacy and drug-drug interactions among elderly people with cardiovascular diseases at Yekatit 12 Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Integrated Pharmacy Research and Practice*. 2020 Jan 9;1-9.
4. Amarullah, A., Puteri, R. N. R., Klau, I. C. S., Anwari, F., & Aristia, B. F. (2025). Analisis Potensi Interaksi Obat pada Pasien Layanan Apotek. *Jurnal Farmasi Ma Chung: Sains, Teknologi, dan Klinis Komunitas*, 3(1), 30-33.
5. Hapsari, B. S. (2022). *Potensi Interaksi Obat pada Peresepan di Poliklinik Diabetes Rawat Jalan di RS X Surabaya* (Doctoral dissertation, Akademi Farmasi Surabaya).
6. Sengaji M, Herlina S, Wibisono N. Hubungan polifarmasi dengan potensi dan tingkat

keparahan interaksi obat pada resep antidiabetes mellitus. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. 2023 Mar 28;10(1).

7. Susanti R, Latiefah AD, Nafisah R. Kajian Interaksi Obat pada Resep Pasien Epilepsi Rawat Jalan di RSUD dr. Slamet Garut. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 2025 Jul 31;16(2):182-92.
8. Kania, M., & Adiana, S. (2024). Analisis Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Jalan Eksekutif Poliklinik Penyakit Dalam Di Rumah Sakit X Periode Januari-Maret 2023. *Indonesian Journal of Health Science*, 4(4).
9. Khairani, S., Manninda, R. R. M., & Ariani, L. (2025). Evaluation of Drug Interactions in Polypharmacy: A Case Study of Patients with Heart Failure Hospitalized at Tangerang District Hospital. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas (Journal of Pharmaceutical Sciences and Community)*, 22(2), 319-328.
10. Komariah, K., & Rahayu, S. (2020). Hubungan usia, jenis kelamin dan indeks massa tubuh dengan kadar gula darah puasa pada pasien diabetes melitus tipe 2 di klinik pratama rawat jalan proklamasi, Depok, Jawa Barat. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 41-50.
11. Suardi, H. N., Suryawati, S., & Mulia, V. D. (2021). Interaksi obat potensial pada pasien usia lanjut. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 21(1).
12. Siregar, S. R., Fitriany, J., Utariningsih, W., Nasution, M. H. F., Balqis, K. M., & Miranda, M. (2025). Analisis Tingkat Polifarmasi dan Kepatuhan Pengobatan terhadap Risiko Drug Related Problems pada Pasien Prolanis di Puskesmas Dewantara Aceh Utara. *GALENICAL: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh*, 4(6), 13-23.
13. Rahayu, F. P., & Susilawati, Y. (2023). Identifikasi Interaksi Obat Pada Resep Tentang Gangguan Pernapasan Di Bulan Februari 2023 Di Apotek Kota Bandung. *Farmaka*, 21(3), 298-306.
14. Bahana Maulida Reyaan, I., Kuning, C., & Adnyana, I. K. (2021). Studi Potensi Interaksi Obat Pada Resep Polifarmasi di Dua Apotek Kota Bandung.
15. Ningrum, D. M., Ramdaniah, P., Permana, D. A. S., & Hariyadi, D. (2023). Studi Potensi Interaksi Obat Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Mataram: Study on The Potential Drug Interactions in COVID-19 Patient at the Mataram City General Hospital. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 6(01), 24-29.

16. Sari, D. I. K. (2023). Aktivitas Antidiabetes Beberapa Fraksi Daun Mimba (*Azadirachta indica*) Secara in Vitro Berdasarkan Penghambatan Enzim α -Amilase.
17. Amin, S., Saraswati, E., Ilhami, D. A. D., Muliadi, P., Anggraeni, Y. D., & Pratama, A. (2025). Mekanisme kerja obat anti diabetes golongan biguanid dan sulfonilurea tinjauan kimia medisinal. *Jurnal Ners*, 9(2), 2981-2986.
18. Sartika, L., & Rahardiantini, I. (2022). Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Mencit Diabetes-Disfungsi Ginjal. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(2), 104-109.
19. Riduansyah, M., Tjomiadi, C. E. F., & Suryaningsih, S. (2023). faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hipoglikemia pada pasien diabetes mellitus tipe ii: narrative review. *cnj (caring nursing journal)*, 7(1), 7-12.
20. Nopitasari, B. L., Nurbaety, B., & Zuhroh, H. (2020). Evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien gagal jantung rawat jalan di rumah sakit umum daerah provinsi nusa tenggara barat. *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(2), 66-72.
21. Aminah, I. S., & Jafar, G. (2025). Patch Transdermal Vs. Oral Bisoprolol Pada Hipertensi: Mana Yang Lebih Efektif? Sebuah Meta-Analisis. Prepotif: Jurnal Kesehatan Masyarakat, 9(2), 4446-4456. <https://doi.org/10.31004/prepotif.v9i2.44673>
22. Ansyar, M. A., Afriani, N., & Ellyanti, A. (2021). Pengaruh Ramipril terhadap Gambaran Mikroskopis Sel Neuron Otak Tikus Wistar yang Mengalami Edema Otak. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 2(2), 9-16.
23. Lee CL, Feng L. Transport and thiazide-inhibition mechanisms of the Na-Cl cotransporter: a structural perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2025 Sep 01;34(5):440-449. [PMC free article: PMC12337910] [PubMed: 40575829]
24. Malau, J., Mulki, M. A., Fitri, N. K., Wahyudi, N. Y., Debora, P. C., Mulidini, M., & Hanum, N. K. (2023). Kajian Mekanisme Molekuler Golongan Obat Antihipertensi Dalam Menghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE). *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(2), 259-269.
25. Rahmawati, A., & Suwaldi, M. (2025). Kajian Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Islam Sultan Agung. 33925| *Journal of Innovative and Creativity*, 5(3), 2025.
26. Ratnasari, P. M. D., Kurnianta, P. D. M., & Prasetya, A. A. N. P. R. (2020). Penggunaan Statin dan Antiplatelet Sebagai Pencegahan Sekunder Komplikasi Kardiovaskuler pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 24(2), 42-48.
27. Mayasari, S. (2020). Analisis penggunaan obat captopril dengan tekanan darah pada pasien hipertensi. *Jurnal Kesehatan dr. Soebandi*, 8(2), 123-127.
28. Zhu, L. L., Yu, L. Y., Wang, Y. H., & Zhou, Q. (2025). CYP2C8-mediated drug-drug interactions and the factors influencing the interaction magnitude. *Drug Design, Development and Therapy*, 8391-8413.
29. Idris, Z., Yusuf, M., Sari, P. I., & Susmihara, S. (2023). Efektifitas Ekstrak Etanol Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Pada Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Promotif Preventif*, 6(3), 409-418.
30. Lubis, N. K. (2025). Skrinning Resep Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Dan Hiperkolestrol Periode Oktober SD Desember 2023 Di Rumah Sakit Advent Medan. *Jurnal Penelitian Farmasi Dan Herbal*, 7(2), 124-132.
31. Timur, W. W., Ussa, R. E., & Widyaningrum, N. (2022). Kajian Interaksi Antar Obat Terhadap Profil Glikemik Pada Pasien Diabetes Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang The Study of Between Drug Interaction And Glycemic Profile Among In-Patients With Diabetes At Sultan Agung Islamic Hospital Semara. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(2), 222-228.
32. Wondm, S. A., Tamene, F. B., Gubae, K., Dagnew, S. B., Worku, A. A., & Belachew, E. A. (2023). Potential drug-drug interaction and its determinants among patients with cancer receiving chemotherapy in oncology centres of Northwest Ethiopia: an institutional-based cross-sectional study. *BMJ open*, 13(12), e077863.
33. Permadi, Y. W., Akrom, A., Riadi, I., & Rahmatullah, S. (2025). Analisis Polifarmasi Terhadap Interaksi Obat Di Rumah Sakit Umum Kota Pekalongan. *Lambda: Jurnal Ilmiah Pendidikan MIPA dan Aplikasinya*, 5(1), 69-82.
34. Ulfa, F., Pradana, E. S., & Lestari, K. (2021). Identifikasi potensi interaksi antar obat pada resep spesialis penyakit dalam di salah satu apotek di kota Bandung. *Farmaka*, 19(1), 7-14.