

## LITERATURE REVIEW: KAJIAN POTENSI INTERAKSI OBAT ANTIDIABETES PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI

Jessica Natanael<sup>1\*</sup>, Ervina Damayanti<sup>1</sup>, Rani Himayani<sup>1</sup>, Oktafany<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Lampung, Indonesia

\*Korespondensi: [jessica\\_natanael@ymail.com](mailto:jessica_natanael@ymail.com)

Diterima: 30 Agustus 2024

Disetujui: 31 Agustus 2024

Dipublikasikan: 31 Agustus 2024

**ABSTRAK.** Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh insufisiensi insulin parsial atau total. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Valliyot *et al.* pada tahun 2013 menunjukkan bahwa orang yang memiliki riwayat hipertensi berisiko 5 kali lebih besar menderita diabetes melitus dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki riwayat hipertensi. Pengobatan diabetes melitus bersamaan dengan komplikasi hipertensi dapat berhasil jika ditangani dengan terapi yang tepat, namun jika tidak berhasil akan mengakibatkan adanya interaksi obat pada penggunaan kombinasi obat untuk kedua penyakit tersebut. Interaksi obat terjadi ketika obat berinteraksi dengan makanan, minuman, zat kimia, atau obat lain yang mengubah efek obat yang diberikan bersamaan atau hampir bersamaan. Studi ini diharapkan dapat bermanfaat untuk mengetahui potensi interaksi obat pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi hipertensi. Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan menggunakan database *Google Scholar* dengan rentang tahun artikel tahun 2015 sampai tahun 2024. Dari hasil yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa kombinasi obat yang paling banyak mengalami interaksi adalah metformin dan amlodipin dengan mekanisme interaksi obat yang paling banyak adalah farmakodinamik serta tingkat keparahan interaksi obat yang terjadi paling banyak pada kategori *moderate*.

**Kata kunci:** Antidiabetes, Diabetes Melitus Tipe 2, Hipertensi, Interaksi Obat

**ABSTRACT.** *Type 2 diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia caused by partial or total insulin insufficiency. The results of a study conducted by Valliyot et al. in 2013 showed that people who have a history of hypertension have a 5 times greater risk of suffering from diabetes mellitus compared to people who do not have a history of hypertension. Treatment of diabetes mellitus along with hypertension complications can be successful if treated with appropriate therapy, but if it is not successful, it will result in drug interactions in the use of a combination of drugs for both diseases. Drug interactions occur when drugs interact with foods, beverages, chemicals, or other drugs that alter the effects of drugs administered together or nearly together. This study is expected to be useful to determine the potential for drug interactions in patients with diabetes mellitus with complications of hypertension. The method used is literature review using the Google Scholar database with a range of article years from 2015 to 2024. From the results obtained, it can be concluded that the combination of drugs that experienced the most interactions was metformin and amlodipine with the most drug interaction mechanism was pharmacodynamic and the severity of drug interactions that occurred most in the moderate category.*

**Keywords:** Antidiabetics, Type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension, Drug Interactions

### PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh insufisiensi insulin parsial atau total. Hiperglikemia merupakan ciri khas dari DM tipe 2, suatu kondisi di mana jumlah insulin menurun atau sel tidak mampu

merespon insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi (Fitriani & Padmasari, 2022). Studi epidemiologis menunjukkan bahwa jumlah orang yang didiagnosa menderita diabetes tipe 2 di seluruh dunia telah meningkat baik dalam jumlah kasus maupun prevalensi. WHO memperkirakan bahwa jumlah pasien diabetes tipe 2 akan

meningkat pada tahun depan. Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF), Indonesia memiliki 10,7 juta pasien diabetes yang berada di urutan ketujuh di antara sepuluh negara lainnya (Ashari *et al.*, 2024). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilakukan pada tahun 2018, prevalensi DM pada individu berusia lebih dari lima belas tahun di Indonesia meningkat dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018.

Menurut penelitian (Rasdianah *et al.*, 2023), diketahui bahwa komplikasi diabetes melitus terbanyak, yaitu hipertensi dengan persentasi 22,7% (Rasdianah *et al.*, 2023). Komplikasi diabetes melitus dan hipertensi dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular hingga 60%. (Abdulkadir *et al.*, 2023). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Valliyot *et al.* pada tahun 2013 menunjukkan bahwa orang yang memiliki riwayat hipertensi berisiko 5 kali lebih besar menderita diabetes mellitus dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki riwayat hipertensi (Fradina & Nugroho, 2020). Tekanan darah tinggi itu sendiri juga dapat berpengaruh pada produksi hormon beta pankreas sehingga meningkatkan nilai glukosa dalam darah. Nilai dari sejumlah lipid yang abnormal berisiko untuk komplikasi aterosklerotik terhadap pasien diabetes serta hipertensi dengan risiko mortalitas dapat mengalami peningkatan (Abdulkadir *et al.*, 2023).

Interaksi obat terjadi ketika obat berinteraksi dengan makanan, minuman, zat kimia, atau obat lain yang mengubah efek obat yang diberikan bersamaan atau hampir bersamaan (Rasdianah *et al.*, 2021). Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien (Parulian *et al.*, 2019). Interaksi obat dianggap penting secara klinis jika meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi terutama jika menyangkut obat dengan indeks terapi yang sempit (Reyaan *et al.*, 2021). WHO menekankan bahwa dengan memperhatikan populasi yang berisiko mengalami interaksi obat, reaksi obat yang merugikan dapat diminimalkan secara signifikan. Interaksi obat terjadi melalui mekanisme farmakokinetika (mempengaruhi penghantaran

obat ke tempat aksi) dan farmakodinamik (dapat mengubah respon obat) (Oktianti *et al.*, 2023).

Mekanisme interaksi obat farmakokinetik merupakan pemberian dua obat atau lebih mengakibatkan salah satu obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat yang lain, sehingga kadar plasma kedua obat bisa meningkat atau menurun dan mengakibatkan terjadinya peningkatan toksisitas atau bahkan mengalami penurunan efektivitas suatu obat. Mekanisme interaksi obat farmakodinamik bekerja dengan cara obat-obat yang diberikan saling berinteraksi pada reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang sama sehingga terjadi efek aditif, sinergis, dan antagonis (Rizqiah & Damayanti, 2022).

Interaksi obat dapat dibagi menjadi tiga tingkatan berdasarkan signifikansi klinisnya. Interaksi *minor* jika interaksi mungkin terjadi tetapi dianggap tidak berbahaya, interaksi *moderate* dapat terjadi sehingga dapat meningkatkan efek samping obat, dan interaksi *major* adalah potensi berbahaya dari interaksi obat yang dapat terjadi pada pasien sehingga pengawasan dan intervensi diperlukan. Dalam hal ini, "potensi berbahaya" didefinisikan sebagai kemungkinan tinggi terjadi peristiwa yang dapat merugikan pasien, salah satunya dapat menyebabkan kerusakan organ yang dapat membahayakan kehidupan pasien (Agustin & Fitrianiingsih, 2020).

Oleh karena itu, penelitian tentang interaksi obat dapat membantu mengurangi jumlah efek yang tidak diinginkan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Review artikel ini berfokus pada potensi interaksi obat antidiabetes pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi. Tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengetahui jenis obat yang memiliki potensi untuk berinteraksi secara farmakokinetik dan farmakodinamik, serta jenis obat yang paling sering berpotensi untuk berinteraksi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi.

## METODE

Metode pencarian data dan informasi dilakukan menggunakan metode *literature review* dengan sumber data berupa sumber data primer

yaitu jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional, sedangkan sumber data lainnya yang digunakan berupa *e-book*. Pencarian sumber data dilakukan melalui mesin pencari *Google* melalui situs penyedia jurnal online, yaitu *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel, yaitu “Interaksi Obat Antidiabetes”, “Pasien Diabetes Melitus Tipe 2”, dan “Komplikasi Hipertensi”. Pemilihan jurnal sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu memuat tentang interaksi obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi serta mencantumkan mekanisme interaksi yang dipublikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir.

## HASIL

Review artikel ini dilakukan dengan menggunakan metode *literature review* pada jurnal ilmiah dengan pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi yang mengalami interaksi obat antidiabetes. Pada review artikel ini terdapat empat artikel yang dipublikasi pada tahun 2015-2024 dan sesuai dengan kriteria inklusi. Pasien diabetes melitus tipe 2 tersebut merupakan pasien dengan komplikasi hipertensi yang diberikan terapi obat antidiabetes dan pasien mengalami interaksi dengan obat atnhipertensi sehingga interaksi terjadi adanya tingkat keparahan dan mekanisme interaksi tersebut. Hasil kajian interaksi obat dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Potensi Interaksi Obat Antidiabetes pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi

No.	Peneliti	Obat yang Berinteraksi	Hasil		
			Tingkat Keparahan	Persentase (%)	Jenis Mekanisme
1.	Refdanita & Sukmaningsih, 2019	Metformin + Amlodipin	Moderate	50,47	Farmakokinetik
		Glibenclamide + Captopril	Moderate	5,71	Farmakodinamik
		Glibenclamide + Bisoprolol	Moderate	3,80	Farmakodinamik
		Glimepiride + Bisoprolol	Moderate	3,80	Farmakodinamik
		Glimepiride + Ramipril	Moderate	2,85	Farmakodinamik
		Gliclazide + Captopril	Moderate	2,85	Farmakodinamik
		Gliclazide + Ramipril	Moderate	2,85	Farmakodinamik
		Gliquidone + Ramipril	Moderate	2,85	Farmakodinamik
		Glibenclamide + Lisinopril	Moderate	1,90	Farmakodinamik
		Glibenclamide + Ramipril	Moderate	1,90	Farmakodinamik
		Glimepiride + Lisinopril	Moderate	1,90	Farmakodinamik
		Gliclazide + Bisoprolol	Moderate	1,90	Farmakodinamik
		Gliquidone + Captopril	Moderate	1,90	Farmakodinamik
		Glimepiride + Captopril	Moderate	0,95	Farmakodinamik
Gliclazide + Lisinopril	Moderate	0,95	Farmakodinamik		
Gliquidone + Bisoprolol	Moderate	0,95	Farmakodinamik		
2.	Sormin & Qoonitah, 2021	Metformin + Amlodipin	Moderate	74	Farmakodinamik
		Metformin + Ramipril	Moderate	8	Farmakodinamik
		Metformin + Bisoprolol	Moderate	5	Farmakodinamik
		Glimepiride + Bisoprolol	Moderate	2	Farmakodinamik
		Glimepiride + Ramipril	Moderate	2	Farmakodinamik
		Empagliflozin + Furosemide	Moderate	2	Farmakodinamik
		Metformin + Furosemide	Moderate	2	Farmakokinetik
		Metformin + Spironolakton	Moderate	2	Farmakodinamik
3.	Abdulkadir <i>et al.</i> , 2023	Metformin + Amlodipin	Moderate	77	Farmakodinamik
		Glibenclamide + Amlodipin	Moderate	23	Farmakodinamik
4.	Retnowati <i>et al.</i> , 2022	Metformin + Glimepiride + Amlodipin	Moderate	55,8%	Farmakodinamik
		Metformin + Amlodipin	Moderate		Farmakodinamik
		Glimepiride + Captopril	Moderate		Farmakodinamik
		Amlodipin + Metformin + Captopril	Major	7%	Farmakodinamik
		Glimepiride + Metformin + Captopril	Major		Farmakodinamik

## PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dari tabel 1, kombinasi obat terbanyak yang menimbulkan interaksi obat, yaitu metformin dan amlodipin. Hasil ini sejalan dengan penelitian Devianti *et al.* tahun 2022 bahwa interaksi obat paling banyak terjadi pada metformin dan amlodipin dengan jumlah kejadian sebanyak 84 kasus (Devianti *et al.*, 2022). Metformin adalah obat antidiabetes oral golongan Biguanid. Golongan biguanid bekerja dengan memperbaiki sensitivitas insulin, menghambat produksi glukosa dalam hati, menurunkan trigliserida dan kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) serta menekan nafsu makan. Metformin adalah pilihan terbaik untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 karena beberapa alasan. Hal ini karena tolerabilitas dan keterjangkauan, kemampuan untuk mengurangi gula darah tanpa memicu kenaikan berat badan dengan mengurangi nafsu makan dan mengurangi penyimpanan lemak dalam jaringan serta kompatibilitasnya dengan obat antidiabetes oral lainnya (Noviyanto *et al.*, 2023). Menurut panduan dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, metformin adalah obat lini pertama baik tunggal maupun kombinasi dalam pengobatan untuk pasien DM tipe 2 baik secara tunggal maupun kombinasi sehingga menjadi obat yang paling sering diresepkan. Oleh karena itu, metformin adalah jenis obat yang paling sering berpotensi mengalami interaksi dengan obat lain (Fitriani & Padmasari, 2022).

Amlodipin adalah obat yang paling umum digunakan karena mampu menurunkan tekanan darah dalam waktu singkat dan memiliki efek samping yang ringan. Cara kerja amlodipin adalah dengan mencegah ion kalsium masuk ke dalam pembuluh darah otot polos dan jantung sehingga menghasilkan penurunan tekanan darah (Abdulkadir *et al.*, 2023). Amlodipin dapat menyebabkan penurunan efek metformin sehingga menyebabkan hiperglikemia dan memiliki mekanisme farmakodinamik dengan tingkat keparahan *moderate*. Oleh karena itu, ketika kedua obat ini diberikan secara bersamaan, pasien disarankan untuk memonitoring kadar gula darah secara rutin dan perlu diberikan jarak waktu

penggunaannya agar meminimalisir efek interaksi yang akan timbul (Sormin & Qoonitah, 2021).

Salah satu contoh interaksi obat dari golongan sulfonilurea dan ACE *inhibitor* (ACEI) adalah glimepiride dan ramipril. Glimepiride adalah obat anti-diabetes tambahan yang populer selain metformin. Glimepiride adalah jenis obat sulfonilurea untuk mendorong insulin dan membantu tubuh memaksimalkan kerja insulin (Noviyanto *et al.*, 2023). Interaksi kedua obat ini memiliki tingkat keparahan *moderate*. Penggunaan kombinasi glimepiride dan kelompok obat ACEI dapat menyebabkan peningkatan hipoglikemia karena mekanisme ACEI yang meningkatkan sensitivitas insulin sementara. Monitoring yang dilakukan adalah mengamati gejala hipoglikemia saat memulai terapi ACEI pada pasien yang menerima sulfonilurea (glimepirid), terutama pada pasien lanjut usia dan memiliki disfungsi ginjal (Pradifta *et al.*, 2019).

Selain golongan ACEI, golongan sulfonilurea memiliki interaksi obat dengan golongan *beta-blocker*. Salah satu contoh interaksi dari kedua golongan tersebut adalah glimepiride dan bisoprolol. Bisoprolol adalah antihipertensi yang jika digunakan bersama glimepiride dapat mencegah atau menghambat reseptor  $\beta$ -2 di pankreas sehingga dapat menurunkan efek dari glimepiride dan akan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Oleh karena itu, perlu diamati kadar glukosa darah pasien bila perlu beri jeda waktu untuk penggunaannya (Refdanita & Sukmaningsih, 2019).

Mekanisme interaksi farmakokinetik merupakan interaksi obat yang terjadi ketika satu obat mengubah cara absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari obat lain. Interaksi antara obat metformin dan furosemide adalah salah satu contoh interaksi farmakokinetik. Ketika keduanya digunakan bersamaan, furosemide meningkatkan kadar metformin dalam darah yang menyebabkan hipoglikemia. Keduanya diekskresikan di tubular ginjal sehingga bersaing di sistem transportasi umum tubular yang dapat menyebabkan peningkatan kadar metformin (Nurlaelah *et al.*, 2015).

Potensi mekanisme interaksi terbanyak adalah melalui fase farmakodinamik yang

berpotensi memiliki efek terbesar seperti hipoglikemik. Hipoglikemik adalah suatu kondisi kadar gula darah pasien di bawah normal, hal ini perlu diwaspadai karena dapat terjadi pada pasien akibat tidak terdeteksinya potensi interaksi obat. Kondisi ini dapat ditandai dengan gugup atau kecemasan, menggigil dan sifat lekat berkeringat, lekas marah atau tidak sabar, kebingungan, termasuk delirium, detak jantung cepat, kepala pusing, kelaparan dan mual, mengantuk, gangguan penglihatan, kesemutan atau mati rasa di bibir atau lidah sakit kepala, kelemahan atau kelelahan, kemarahan, keras kepala atau kesedihan, kurangnya koordinasi, mimpi buruk atau menangis saat tidur hingga kejang di bawah sadar (Refdanita & Sukmaningsih, 2019). Interaksi farmakodinamik melibatkan sistem reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologik yang sama. Hal ini menyebabkan efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik tanpa mengubah kadar obat dalam plasma. Namun, interaksi dapat dicegah dengan memberikan jeda waktu 1-2 jam dalam meminum obat (Abdulkadir *et al.*, 2023).

Interaksi antara obat antidiabetes oral dan antihipertensi menunjukkan tingkat keparahan *moderate* (*Stockley's Drug Interactions—Eighth Edition*). Interaksi yang paling banyak ditemukan dalam review artikel ini adalah interaksi *moderate*. Interaksi ini dapat dicegah dengan menghentikan konsumsi obat. Efek interaksi *Moderate* dapat menyebabkan perubahan kondisi klinis sehingga memerlukan pemantauan atau *monitoring*. Interaksi *moderate* dapat terjadi pada semua usia, tetapi tidak dapat dihindari pada pasien lanjut usia karena pasien tersebut rentan terhadap timbulnya interaksi obat yang diketahui dipengaruhi oleh perubahan usia, kondisi fisiologis tubuh, peningkatan resiko penyakit kronis, dan komplikasi yang menyebabkan pasien mengonsumsi lebih dari satu jenis obat (Refdanita & Sukmaningsih, 2019).

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian terhadap artikel interaksi obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi, dapat disimpulkan bahwa kombinasi obat yang paling banyak mengalami interaksi adalah metformin dan

amlodipin dengan mekanisme interaksi obat yang paling banyak adalah farmakodinamik. Jumlah tingkat keparahan interaksi obat yang terjadi paling banyak pada kategori *moderate*.

## REFERENSI

- Abdulkadir, W. S., Djuwarno E. N., Rasdianah N., Akuba J., & Tahir M. F. (2023). Potensi Interaksi Obat Antidiabetes Melitus Tipe-2 dengan Obat Antihipertensi. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 5(2), 245-252.  
<https://doi.org/10.37311/jsscr.v5i2.18042>
- Agustin, O. A., & Fitrianiingsih. (2020). KAJIAN INTERAKSI OBAT BERDASARKAN KATEGORI SIGNIFIKANSI KLINIS TERHADAP POLA PERESEPAN PASIEN RAWAT JALAN DI APOTEK X JAMBI. *e-SEHAD*, 1(1), 1-10.
- Ashari, A. S., Sanjaya, A., & Sutarmanto, E. (2024). ANALISIS INTERAKSI OBAT ANTIDIABETES ORAL PADA PERESEPAN PASIEN DIABETES MELITUS (DM) TIPE II RAWAT JALAN DI RUMAH SAKIT PURI ASIH SALATIGA. *JIKA*, 8(2), 47-54.
- Devianti, A., Hilmi, I. L., & Utami, M. R. (2022). Analisis Interaksi Obat Pada Peresepan Obat Hipertensi dan Diabetes Melitus di Puskesmas Kabupaten Karawang Periode Januari – Juni 2021. *Jurnal Bidang Ilmu Kesehatan*, 12(4), 340-349.
- Fitriani, A., & Padmasari, S. (2022). Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. *Majalah Farmaseutik*, 18(1), 37-42. [10.22146/farmaseutik.v18i1.71905](https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v18i1.71905)
- Fradina, N. & Nugroho, P. S. 2020. Hubungan Riwayat Keluarga Diabetes Melitus dan Riwayat Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Palaran Samarinda Tahun 2019. *Borneo Student Research*, 1(3), 1948-1953.
- Noviyanto, F., Mintarsih R., & Chairani F. (2023). Gambaran Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Rumah Sakit X. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 5(2), 347-353.  
<https://doi.org/10.37311/jsscr.v5i2.21578>
- 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. *GALENIKA Journal of Pharmacy*, 1(1), 35-41.
- Oktianti, D., Widyadewi P. P. S., & Wati, D. R. (2023). Identifikasi Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit X Denpasar Periode Oktober-Desember 2021. *INPHARMED Journal*, 6(2), 65-72. <http://dx.doi.org/10.21927/inpharmed.v6i2.2578>
- 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*, 02(02), 79-86.
- Pradifita, R., Alifiar, I., & Fatwa, M. N. (2019). KAJIAN INTERAKSI OBAT ANTIDIABETIK DENGAN OBAT LAIN PADA PASIEN DIABETES MELLITUS RAWAT INAP DI RSUD dr. SOEKARDJO TASEKMALAYA. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 88-93.
- Rasdianah, N., Hiola, F., Suryadi, A. M. A., & Gani, A. S. W. (2021). Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Penyakit Penyerta Di Rumah Sakit Otanaha Kota Gorontalo. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1(1), 39-46. 10.22487/ijpe.v1i1.9953
- Rasdianah, N., Madania, & Pakaya, M. (2023). Studi Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan penyakit penyerta : Studi Kasus Rumah Sakit X Gorontalo. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 5(1), 192-199. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v5i1.8731>
- Refdanita & Sukmaningsih, V. (2021). Potensi Interaksi Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Hipertensi di Rumah Sakit "X" Periode 2019. *Sainstech Farma*, 14(1), 47-53.
- Retnowati, E., Nirmala, & Lestari, D. R. (2022). THE RELATIONSHIP OF COMBINATION ORAL DIABETIC AND HYPERTENSION TO DRUG INTERACTIONS IN OUTPATIENTS PUSKESMAS KEDUNG-1.
- Reyaan, I. B. M., Kuning, C., & Adnyana, I. K. (2021). Studi Potensi Interaksi Obat Pada Resep Polifarmasi di Dua Apotek Kota Bandung. *JMPF*, 11(3), 145-152. 10.22146/jmpf.56931
- Riskesdas. (2018). Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB).
- Rizqiah, A., & Damayanti, A. (2022). REVIEW INTERAKSI OBAT-OBAT POTENSIAL TERAPI ANTIBIOTIK PADA INFEKSI SALURAN PERNAFASAN PASIEN ANAK RAWAT INAP DI RUMAH SAKIT. *Journal Of Pharmacy Science and Technology*, 3(2), 47-54.
- Sormin, I. P., & Qoonitah, S. (2021). ANALISIS INTERAKSI OBAT PASIEN DIABETES MELITUS TIPE-2 DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI INSTALASI RAWAT JALAN RUMAH SAKIT "X". *Social Clinical Pharmacy Indonesia Journal*, 1-10.