

**EVALUASI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELLITUS  
TIPE II DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RSUD Dr. SAIFUL  
ANWAR MALANG TAHUN 2016**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**SLEH ASYRORSH**  
NIM. 13670067



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2018**

**EVALUASI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS  
TIPE II DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RSUD Dr. SAIFUL  
ANWAR MALANG TAHUN 2016**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2018**

**EVALUASI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS  
TIPE II DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RSUD Dr. SAIFUL  
ANWAR MALANG TAHUN 2016**

SKRIPSI

Oleh:  
**SLEH ASYRORSH**  
NIM. 13670067

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:  
Tanggal: 9 April 2018

Pembimbing I

Siti Maimunah, M.Farm, Apt.  
NIP. 19870408 20160801 2 084

Pembimbing II

Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt.  
NIP. 19851216 20160801 1 086

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Rohatul Mutiah, M.Kes, Apt.  
NIP. 19860203 200912 2 003

**EVALUASI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS  
TIPE II DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RSUD Dr. SAIFUL  
ANWAR MALANG TAHUN 2016**

**SKRIPSI**

Oleh:

**SLEH ASYRORSH**  
NIM. 13670067

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi Dan Dinyatakan  
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana  
Farmasi (S.Farm)

Tanggal: 09 April 2018

Ketua Penguji

Hajar Sugihantoro, M.P. H, Apt  
NIP. 19851216 20160801 1 086

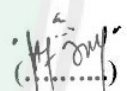
  
(.....)

Anggota Penguji

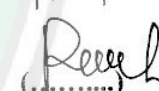
1. Meilina Ratna Dianti, S.Kep., NS., M.Kep  
NIP.19820523 200912 2 001

  
(.....)

2. Siti Maimunah, M, Farm. Apt  
NIP. 19870408 20160801 2 084.

  
(.....)

3. Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt  
NIP. 19800203 200912 2 003

  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi

Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt  
NIP. 19800203 200912 2 003





**MOTTO**

**តស៊ូគង់បានជោគជ័យ (TO SOU KONG BAN CHOK CHEY)**

**“Usaha akan membuahkan kesuksesan”**



## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanggung jawab di bawah ini

Nama : Sleh Asyrorsh

NIM : 13670067

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan

Judul skripsi : *Evaluasi Interaksi Obat pada pasien Diabetes melitus tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016*

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 9 April 2018

Yang membuat pernyataan



**Sleh Asyrorsh**

**NIM. 13670067**

## KATA PENGANTAR



*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah S.W.T atas segalanikmat, karunia, dan ilmu yang bermanfaat sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan skripsi dengan judul “Evaluasi interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe2 dengan komplikasi hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016” sebagai salah satu untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang farmasi di Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan serta arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Abdul Haris, M. Ag selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Prof. Dr. Dr. Bambang Pardjianto, Sp.B, Sp.BP-RE (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt, selaku ketua Jurusan Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri

- Maulana Malik Ibrahim Malang, sekaligus dosen pembimbing Agama atas bimbingan dalam mengintegrasikan ilmu dan Islam.
4. Bapak Abdul Hakim, S.Si., M.PI.,M.Farm Apt. selaku Sekretaris Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, sekaligus dosen wali atas bimbingan dan arahan selama perkuliahan.
  5. Bapak Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt, selaku konsultan yang telah begitu banyak memberikan arahan, berbagi ilmunya kepada penulis dan begitu sabar membimbing penulis.
  6. Ibu Meilina Ratna Dianti, S. Kep., NS., M.Kep. selaku Penguji Utama yang memotivasi dan memberikan banyak arahan kepada penulis untuk menguasai materi-materi dalam skripsi.
  7. Ibu Siti Maimunah, M.Farm., Apt. selaku pembimbing utama atas segala bimbingan dan dukungan selama penyusunan skripsi.
  8. Segenap civitas akademika Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
  9. Ibu Fauziah Eni P., S. Si selaku staf administrasi Jurusan Farmasi atas bantuan dalam pengurusan administrasi kampus.
  10. Kedua orang tua penulis, Bapak Muhammad Soleh dan Ibu Atikah, atas doa, kasih sayang, dan dukungan yang tak terhingga sepanjang masa.
  11. Saudara-saudara penulis, Abdul Aziz, Abdul Somad, Nusuki, dan Zulkifli, hadirnya kalian menjadi motivasi adek untuk mejadi lebih baik.



12. Seluruh teman-teman di Jurusan Farmasi angkatan 2013 “Golfy 2013” yang berjuang bersama-sama untuk meraih mimpi dan terima kasih untuk setiap kenangan indah yang dirajut bersama dalam menggapai impian.

13. Seluruh saudara, teman kenalan, adik-adik angkatan Jurusan Farmasi, dan pihak lain yang tak bias disebutkan satu persatu atas inspirasi dan motivasi secara langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari penyusunan skripsi tidak luput dari kekurangan. Segala kritik dan saran membangun penulis harapkan guna tersusunnya lebih baik. Besar harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi penulis dan semua pihak pada umumnya. Amin.

*Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.*

Malang, 9 April 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN MOTTO .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xvii</b>
<b>الملخص .....</b>	<b>xix</b>
 <b>BAB I: PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Teori .....	6
1.4.2 Manfaat Praktis .....	6
 <b>BAB II: TINJUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Diabetes Melitus	
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus .....	7
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	9
2.1.5 Manifestasi Klinik.....	11

2.1.6	Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2 .....	12
2.2	Hipertensi	
2.2.1	Definisi .....	13
2.2.2	Klasifikasi Hipertensi .....	13
2.2.3	Etiologi .....	14
2.2.4	Patofisiologi .....	15
2.2.5	Manifestasi Klinis .....	16
2.2.6	Diagnosa Hipertensi .....	17
2.3	Patofisiologi Diabetes dengan Kejadian Hipertensi .....	17
2.4	Penatalaksanaan terapi pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi	18
2.5	Terapi obat	
2.5.1	Terapi untuk DM .....	19
2.5.1.1	Terapi insulin .....	20
2.5.1.2	Terapi obat hipoglikemik oral .....	22
a.	Golongan Sulfonilurea .....	23
b.	Golongan Glinid .....	24
c.	Golongan Biguanida .....	24
d.	Golongan Tiazolidindion .....	25
e.	Golongan inhibitor $\alpha$ -Glukosidase .....	26
2.5.2	Terapi Hipertensi	
2.5.2.1	First line therapy .....	31
a.	Angiotension Converting Enzyme Inhibitor (ACE) .....	32
b.	Angiotensin Reseptor Blocker (ARBs) .....	32
2.5.2.2	Second line therapy	
a.	Diuretik .....	33
b.	B-blocker .....	34
c.	Calcium channel blocker (CCB) .....	35
2.6	Interaksi Obat	
2.6.2	Pengertian interaksi obat .....	37
2.6.3	Jenis Interaksi obat .....	39
a.	Interaksi farmakokinetik .....	39
b.	Interaksi farmakodinamik .....	42
2.7	Kategori Umur .....	43

### **BAB III: KERANGKA KONSEPTUAL**

3.1	Jenis dan rancangan penelitian .....	44
3.2	Uraian kerangka konseptual .....	45

### **BAB IV: METODE PENELITIAN**

4.1	Jenis dan rancangan penelitian .....	47
4.2	Waktu dan tempat penelitian .....	47
4.2.1	Waktu .....	47
4.2.2	Tempat Penelitian .....	47
4.3	Populasi dan sampel	

4.3.1 Populasi .....	47
4.3.2 Sampel dan besar sampel	
4.3.2.1 Sampel.....	48
4.3.2.2 Besar sampel .....	48
4.3.2.3 Teknik pengambilan sampel .....	48
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	
4.4.1 Variabel Penelitian .....	48
4.4.2 Definisi Operasional.....	49
4.5 Prosedur Pengumpulan Data .....	50
4.6 Analisis Data .....	50

## **BAB V: HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

5.1 Data Demografi Pasien .....	52
5.1.1 Umur .....	53
5.1.2 Jenis Kelamin .....	54
5.1.3 Diagnosa Pasien .....	56
5.2 Data Penggunaan Obat.....	59
5.2.1 Golongan Obat .....	61
5.2.2 Jenis obat yang digunakan	
1. Obat Antidiabetes.....	64
a. Insulin.....	64
b. Biguanid .....	65
c. Sulfonilurea.....	66
d. Alfa-glukosidase .....	67
2. Obat Antihipertensi .....	67
a. Calcium Channel Blocker (CCB).....	67
b. Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB).....	69
c. Diuretik.....	70
d. Angiotensin Converting Enzim Inhibitor (ACEI).....	71
e. Beta-Blocker.....	72
f. Golongan $\alpha_2$ adrenergik agonis .....	72
3. Obat Penyakit Penyerta .....	73
a. Obat saluran cerna.....	73
b. Antibiotik .....	75
c. NSAID .....	76
d. Obat SSP .....	77
e. Obat-obat penyakit penyerta lain .....	78
5.3 Analisis Potensi Interaksi Obat .....	78

## **BAB VI: KESIMPULAN DAN SARAN**

6.1 Kesimpulan .....	104
6.2 Saran.....	105

## **DAFTAR PUSTAKA**

## **LAMPIRAN**

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Algoritme pengobatan DM tipe 2 tanpa dekomposisi metabolik	30
Gambar 2.2 Algoritme terapi hipertensi.....	36
Gambar 3.1 Kerangka Konsep .....	44
Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian.....	50
Gambar 5.1 Karakteristik umur pasien .....	53
Gambar 5.2 Karakteristik jenis kelamin pasien .....	54
Gambar 5.3 Jumlah penyakit yang diderita berdasarkan diagnosis .....	56
Gambar 5.4 Jenis penyakit penyerta pasien diabetes melitus tipe-2.....	60
Gambar 5.5 Profil Interaksi potensial berdasarkan jumlah pasien.....	79

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 American standard for glycemc control in diabetes mellitus.....	12
Tabel 2.2 Klasifikasi hipertensi.....	13
Tabel 2.3 Target Penatalaksanaan keberhasilan diabetes .....	19
Tabel 2.4 Penggolongan sediaan insulin berdasarkan mula dan masa kerja....	21
Tabel 2.5 Profil berapa sediaan insulin yang berada di Indonesia.....	21
Tabel 2.6 Obat anihiperglikemia oral .....	27
Tabel 2.7 Modifikasi gaya hidup untuk mengontrol hipertensi .....	31
Tabel 5.1 Jenis penyakit Penyerta.....	59
Tabel 5.2 Profil golongan obat antidiabetes .....	61
Tabel 5.3 Profil golongan obat antihipertensi .....	62
Tabel 5.4 Profil golongan obatpenyakit penyerta .....	63
Tabel 5.5 Profil golongan obat Insulin .....	64
Tabel 5.6 Profil golongan obat Biguanid .....	65
Tabel 5.7 Profil golongan obat Sulfonilurea.....	66
Tabel 5.8 Profil golongan obat Alfa-glukosidase .....	67
Tabel 5.9 Profil golongan obat CCB.....	67
Tabel 5.10 Profil golongan obat ARB.....	69
Tabel 5.11 Profil golongan obat diuretic.....	70
Tabel 5.12 Profil golongan obat ACEI .....	71
Tabel 5.13 Profil golongan obat Beta-blocker .....	72
Tabel 5.14 Profil golongan obat alfa-adrenergik .....	72
Tabel 5.15 Profil golongan obat saluran cerna.....	73
Tabel 5.16 Profil golongan obat Antibiotik .....	75
Tabel 5.17 Profil golongan obat NSAID.....	76
Tabel 5.18 Profil golongan obat SSP .....	77

## DAFTAR SINGKATAN

ATP	:	<i>Adenosine Triphosphate</i>
ACEI	:	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ARB	:	<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ADA	:	<i>The American Diabetes Association</i>
ADME	:	<i>Absopsi, Distribusi, Metabolisme, Ekresi</i>
ALT	:	<i>Alanine Amino Transferase</i>
AT1	:	<i>Receptor Angiotensin</i>
AUC	:	<i>Area under the curve</i>
COX-2	:	<i>Cyclooxygenase-2</i>
CYP2C8	:	<i>Cytochrome P450 2-C8</i>
CCB	:	<i>Calcium Channel Blocker</i>
CVA	:	<i>Cerebrovascular accident</i>
CTZ	:	<i>Chemoreseptor Trigger Zone</i>
DM type 2	:	<i>Diabetes Mellitus Tipe-2</i>
Enzyme CYP 450	:	<i>Enzyme Cytochrome P-450</i>
EGK	:	<i>Electrocardiogram</i>
HbA1C	:	<i>Hemoglobin A-1c</i>
HDL	:	<i>High Density Lipoprotein</i>
HCT	:	<i>Hydrochlorothiazide</i>
JNC7	:	<i>The Seventh Report of the Joint National Committee</i>
LDL	:	<i>Low Density Lipoprotein</i>

NSAID	:	<i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug</i>
PERKINI	:	<i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PPI	:	<i>Pompa proton inhibitor</i>
RAA	:	<i>Renin Angiotensin Aldosterone</i>
SSP	:	<i>Sistem saraf pusat</i>
TTGO	:	<i>Toleransi Glukosa Oral</i>
TZD	:	<i>Tiazolidindion</i>
TBC	:	<i>Tuberkulosis</i>
UKPDS	:	<i>The UK Prospective Diabetes Study</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
HT	:	<i>Hipertensi</i>
ISK	:	<i>Infeksi saluran kemih</i>



**EVALUASI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS  
TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RSUD Dr. SAIFUL  
ANWAR MALANG TAHUN 2016**

**ABSTRAK**

Sleh, Ayrorsh, 2018. Evaluasi Interaksi Obat pada pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan komplikasi Hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Siti Maimunah, M.Farma, Apt, Pembimbing II: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes, Apt, Konsultan: Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt.

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Penyakit ini adalah jenis penyakit yang paling sering terjadi di Indonesia yaitu menempati urutan ke 4 dengan prevalensi 8.6 % dari total penduduk. Penderita diabetes dalam perjalanan penyakit jarang ditemukan dengan penyakit tunggal sehingga cenderung menerima terapi lebih dari 5 obat. Banyaknya obat yang dikonsumsi pasien akan meningkatkan probabilitas terjadinya interaksi obat. Dimana diketahui bahwa interaksi obat pada penyakit diabetes melitus terjadi sebesar 62.16 %. Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental observasional dengan menggunakan rancangan penelitian retrospektif untuk mengetahui gambaran pola penggunaan obat dan potensi interaksi obat pada terapi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian sebanyak 56 rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi yang diambil secara total sampling. Data yang disajikan dalam bentuk diagram/tabel dan persentase. Hasil dari penelitian ini dapat mengetahui bahwa golongan obat antidiabetes yang diberikan pada pasien adalah insulin (74.13%), biguanid (13.79%), sulfonilurea (8.62%), dan alfa-glukosidase (3.44%), golongan obat antihipertensi yang diberikan pada pasien adalah calsium channel blocker (35.51%), angiotensin II reseptor blocker (30.84%), diuretic (15.88%), Angiotensin converting enzim (10.28%), beta blcker (4.67%) dan alfa adrenergic agonis (2.80%). Dan dari total 56 pasien, sebanyak 37 pasien (66.07%) memiliki potensi interaksi obat dan pasien tanpa interaksi obat pada resep sebanyak 19 pasien (33.92%).

**Kata Kunci:** Diabetes melitus tipe-2, Hipertensi, Interaksi Obat, RSUD Dr. Saiful Anwar

**EVALUATION OF DRUG INTERACTION IN TYPE-2 DIABETES  
MELLITUS PATIENT WITH HYPERTENSION COMPLICATION IN  
RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG IN 2016**

**ABSTRACT**

Sleh, Ayrorsh, 2018. Evaluation of Drug Interaction in Type-2 Diabetes Mellitus patient with Hypertension complication in RSUD Dr. Saiful Anwar Malang in 2016. Thesis. Department of Pharmacy Faculty of Medicine and Health Sciences, State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor I: Siti Maimunah, M. Farma, Apt, Supervisor II: Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes, Apt, Consultant: Hajar Sugihantoro, M.P.H, Apt.

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases with characteristics of hyperglycemia that occur due to abnormalities of insulin secretion, insulin activity or both. This disease is the most common type of disease in Indonesia is ranked 4th with 8.6% prevalence of total population. Diabetics in the course of the disease are rarely found with a single disease that tends to receive therapy of more than 5 drugs. The amount of drug the patient consumes will increase the probability of drug interaction. Which is known that drug interaction in diabetes mellitus is 62.12 %. This research is non-experiential observational studies were conducted using retrospective research designs to know the description of drug use pattern and potential drug interactions in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients with hypertensive complications of inpatient at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang 2016. The samples were 56 medical records of patients with type 2 diabetes mellitus with complications of hypertension taken in total sampling. Data presented in the form of diagram/tables and percentages. The results of this study were able to find out that the classes of antidiabetic drugs administered to patients were insulin (74.13%), biguanide (13.79%), sulfonylurea (8.62%), and alpha-glucosidase (3.44%), the class of antihypertensive drugs administered to patient calcium channel blockers (35.51%), angiotensin II receptor blockers (30.84%), diuretics (15.88%), Angiotensin converting enzymes (10.28%), beta blockers (4.67%) and alpha adrenergic agonists (2.80%). And from the total of 56 patients, 37 patients (66.07%) had potential drug interactions and the patients without potential drug interaction were 19 patients (33.92%).

**Keywords:** Type 2 Diabetes mellitus, Hypertension, Drug Interaction, RSUD Dr. Saiful Anwar

## الملخص

صالح ، عا شيرة ، ٢٠١٨ تقييم التداخلات الدوائية في مرضى السكري من النوع الثاني الذين يعانون من مضاعفات ارتفاع ضغط الدم، في مستشفى دكتور سيف الانوار مدينة مالانق للسنه ٢٠١٦ ، قسم الصيدلة كلية الطب والعلوم الصحية، الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف الأول: ستي ميمونه، الماجستي. المشرف الثاني: دكتور ريهاتول مؤتبه ماجستير الصيد لية. المستشا: حجر سوكيهانتارا، الماجستير.

داء السكري هو مجموعة من الأمراض الأيضية ذات خصائص ارتفاع السكر في الدم التي تحدث بسبب شذوذ إفراز الأنسولين ، عمل الأنسولين أو كليهما. هذا المرض هو النوع الأكثر شيوعا من المرض في إندونيسيا في المرتبة الرابعة مع انتشار ٨.٠٦٪ من مجموع السكان. نادرا ما توجد مرضى السكر في سياق المرض مع مرض واحد يميل إلى تلقي العلاج لأكثر من ٥ أدوية. كمية الدواء التي يستهلكها المريض تزيد من احتمالية تفاعل الدواء. حيث يُعرف أن التفاعل الدوائي في داء السكري حدث بنسبة كبيرة بلغت ٦٢,١٦٪. هذا البحث هو بحث غير تجريبية الملاحظة باستخدام تصميم البحث بأثر رجعي لمعرفة وصف نمط استخدام المخدرات وقوة التداخل الدوائي في علاج مرض السكري من النوع الثاني مع مضاعفات ارتفاع ضغط الدم من المرضى الداخليين في مستشفى الدكتور سيف الانوار مالانج. وكانت العينات ٥٦ السجلات الطبية للمرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني مع مضاعفات ارتفاع ضغط الدم التي اتخذت في مجموع العينات. البيانات المقدمة في شكل الرسوم البيانية الجداول والنسب المئوية. كانت نتائج هذه الدراسة قادرة على معرفة أن فئات الأدوية المضادة لمرض السكر التي تُعطى للمرضى كانت الأنسولين (٧٣,١٣٪)، البايوانيد (١٣,٧٩٪)، السلفونيلوريا (٨,٦٢٪)، و ألفا جلوكوزيد (٨,٦٢٪)، فئة الأدوية الخافضة للضغط المدارة للمرضى. حاصرات قنوات الكالسيوم (٣٥,٥١٪) ، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين الثاني (٣٠,٨٤٪) ، مدرات البول (١٥,٨٨٪)، أنزيمات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (١٠,٢٨٪)، بوتلز بيتا (٤,٦٧٪) ومُنشطات ألفا الأدرينالية (٢,٨٠٪). ومن أصل ما مجموعه ٥٦ مريض، كان لدى ٣٧ مريضا (٦٦,٠٧٪) تفاعلات دوائية محتملة والمرضى الذين لم يتفاعلوا مع الدواء المحتملين هم ١٩ شخصا (٣٣,٩٢٪).

الكلمات المفتاحية: النوع الثاني من داء السكري ، ارتفاع ضغط الدم ، التداخل الدواء ، مستشفى الدكتور سيف الانوار

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Sudoyo W, et al, 2006).

Banyak faktor resiko yang penyebab terjadi penyakit ini, salah satunya adalah makan makanan berlebih-lebihan. Islam mengajarkan umatnya makan makanan yang sesuai dengan kebutuhan, dalam artian tidak berlebih-lebihan dari apa yang dibutuhkan oleh tubuh dan tidak pula berkurang (Saksono, 1990). Sesuai dengan Allah menyatakan dalam Surah Al A'raf ayat 31 bahwa:

يَا بَنِي آدَمَ خُذُوا زِينَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ

Artinya: *Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) masjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.*

Termasuk dalam hal ini, apabila makan sesuatu hendaknya sesuai dengan yang diperlukan oleh tubuh, sebab jika berlebih-lebihan ataupun berkurangan akan berakibat tidak baik bagi tubuh. Menurut Saksono (1990; 133), terlalu banyak makan bisa mengakibatkan rusaknya organ pencernaan, penyempitan pembuluh darah, menyebabkan seseorang menjadi malas dan cenderung mengantuk yang secara langsung juga akan mengganggu dalam beraktivitas sehari-hari. Selain itu

makan berlebihan dapat menyebabkan tingginya glukosa dalam darah dan cenderung resistensi insulin sehingga akhirnya terjadi penyakit diabetes melitus.

Berdasarkan data WHO tahun 2005 menyatakan bahwa angka penderita diabetes melitus telah mencapai 171 juta di dunia dan diperkirakan akan mencapai 366 juta pada tahun 2030, sedangkan Indonesia menempati urutan ke-4 dengan jumlah penderita terbesar di dunia setelah India, Cina dan Amerika Serikat, dengan prevalensi 8.6 % dari total penduduk. Pada tahun 1995, pengidap diabetes menempati urutan pertama dari seluruh penyakit yang disebabkan oleh kelainan endokrin, yaitu diperkirakan mencapai 4.5 juta jiwa baik yang dirawat inap maupun yang rawat jalan (DepKes RI, 2005).

Menurut laporan Riskesdas tahun 2013, Provinsi Jawa Timur merupakan salah satu wilayah di Indonesia dengan prevalensi penderita DM sebesar 2.1% (Riskesdas 2013). Berdasarkan data yang didapatkan dari Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur (2012) bahwa 10 pola penyakit terbanyak pada pasien rawat inap di rumah sakit tipe B diabetes melitus merupakan penyakit terbanyak nomor dua setelah hipertensi yakni sebanyak 102.399 kasus.

Penderita diabetes melitus dalam perjalanan penyakitnya jarang ditemukan dengan penyakit tunggal, karena penderita diabetes melitus mempunyai peluang besar untuk mengalami komplikasi. Pada umumnya penderita DM tipe 2 menderita hipertensi (Ditjen Binfar Alkes, 2005), dimana diperkirakan prevalensinya mencapai 50-70% (Amiruddin, 2007).

Hipertensi merupakan suatu penyakit peningkatan tekanan darah secara terus menerus sehingga melebihi batas normal (Vitahealth, 2005). DM tipe 2 dan

hipertensi yang terjadi secara bersamaan dapat meningkatkan resiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler (Sowers, 2001). Kompleksitas pengobatan pada komplikasi penyakit tersebut akan meningkatkan potensi masalah berhubungan dengan pengobatan yaitu interaksi obat. Masalah yang berhubungan dengan interaksi obat telah diketahui berhubungan dengan morbiditas, mortalitas dan penurunan kualitas hidup pasien (Cardone, 2010).

Keberhasilan terapi DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi salah satunya dapat ditunjang dengan pemilihan obat yang tepat, sedangkan kegagalan terapi dapat diakibatkan karena adanya kejadian interaksi obat. Interaksi obat merupakan masalah yang sering terjadi apabila pasien menggunakan obat lebih dari satu (Gunawan, 2007). Interaksi obat dianggap penting secara klinik jika berakibat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi, jadi terutama jika menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit. Demikian juga interaksi yang menyangkut obat-obat yang biasa digunakan atau yang sering diberikan bersama tentu lebih penting dari pada obat yang jarang dipakai (Gunawan, 2007).

Dari hasil survei yang dilaporkan pada tahun 1977 mengenai polifarmasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa insiden terjadinya efek samping pada pasien yang mendapat 0-5 macam obat adalah 3,5%, sedangkan yang mendapat 16-20 macam obat 54%. Peningkatan insiden efek samping yang jauh melebihi peningkatan jumlah obat yang diberikan bersama ini diperkirakan akibat terjadinya interaksi obat yang juga makin meningkat (Gunawan, 2007).

Menurut penelitian Dinesh et al (2007), yang dilakukan di sebuah Rumah Sakit di Pokhara, Nepal, pasien diabetes memiliki resiko lebih tinggi mengalami interaksi obat, dimana yang paling banyak dalam potensial menyebabkan interaksi obat adalah penggunaan obat antara Metformin dengan Enapril. Selain itu ada penelitian oleh Utami (2003) di Pontianak, dari 1.435 resep pasien diabetes melitus diperoleh bahwa interaksi obat terjadi pada 62.16 % resep obat yang menerima obat antidiabetik oral, dan dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa kejadian potensi obat 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat  $\geq 5$  dibandingkan dengan resep yang mengandung jumlah obat  $< 5$ .

Banyak terapi obat yang diterima oleh pasien maka peluang terjadi interaksi obat juga semakin meningkat. Banyak penelitian yang di lakukan sebelumnya tentang interaksi obat pada pasien DM tipe 2 seperti interaksi obat DM tipe 2 komplikasi dengan hiperlipidemia dan interaksi obat DM tipe 2 komplikasi dengan PGK (penyakit gagal ginjal kronik) menunjukkan bahwa interaksi obat banyak terjadi. Dalam literatur menunjukkan bahwa apabila obat diabetes melitus tipe 2 digunakan bersamaan dengan obat antihipertensi sering terjadi interaksi obat (Stockley, 2008). Terkait belum pernah dilakukannya penelitian tentang interaksi obat pada pasien DM tipe 2 komplikasi hipertensi, maka dilakukan penelitian yang lebih komprehensif terkait permasalahan ini.

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar dikarenakan Rumah Sakit ini merupakan Rumah Sakit Umum Daerah kelas A yang ada di kota Malang yang menjadi tempat tujuan masyarakat untuk mendapatkan pengobatan, sehingga memungkinkan pasien penderita DM tipe 2 komplikasi hipertensi dari latar

belakang yang beragam, sehingga mendorong pentingnya dilakukan penelitian ini untuk mengetahui pola penggunaan obat dan jenis interaksi obat pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Dari hasil penelitian tersebut, diharapkan dapat menjadi referensi dan memberi informasi bagi Rumah Sakit untuk pengobatan selanjutnya. Selain itu juga dapat memberikan keamanan pengobatan pada pasien. Hal ini dapat meningkatkan mutu pelayanan kesehatan dan mengurangi resiko berpotensi interaksi obat.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pola pengobatan penyakit DM tipe 2 komplikasi hipertensi pada pasien yang pernah rawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016?
2. Bagaimana potensi interaksi obat yang terjadi pada pengobatan DM tipe 2 dengan komplikasi penyakit hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pola pengobatan penyakit DM tipe 2 dengan komplikasi penyakit hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016.
2. Mengetahui potensi interaksi obat yang terjadi pada pengobatan DM tipe 2 dengan komplikasi penyakit hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016.



## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teori**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan sebagai tambahan referensi dan informasi yang dapat digunakan sebagai bahan pustaka dalam pengembangan ilmu kefarmasian terutama farmasi klinik mengenai proses pengobatan penyakit DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dan interaksi obat.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharap memberikan informasi dan dapat menjadi referensi bagi RSUD Dr. Saiful Anwar untuk pengobatan selanjutnya. Selain itu juga agar dapat memberikan keamanan pengobatan pada pasien. Hal ini dapat meningkatkan mutu pelayanan kesehatan dan mengurangi resiko berpotensi interaksi obat.

## BAB II

### TINJUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit akibat gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kurangnya insulin yang disekresi, kerja insulin ataupun keduanya (Genauth, 2003). Insulin merupakan hormon penting dalam pankreas, yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  dari pulau Langerhans. Pankreas Insulin merupakan anabolik hormon yang berperan dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak dan asam amino (Triplitt, Reasner, dan Isley, 2005).

Fungsi utama dari insulin adalah memudahkan penyimpanan zat gizi. Efek insulin pada jaringan utama yaitu hati, otot, dan jaringan lemak. Insulin dalam jaringan tersebut berfungsi membantu sintesis, penyimpanan glikogen dan mencegah pemecahannya. Bila terjadi kekurangan ataupun kerusakan insulin maka glikogen tidak bisa masuk dalam jaringan dan menumpuk diperedaran darah terjadi hiperglikemia yang pada akhirnya terjadi diabetes melitus (Karam and Forsham, 2000).

##### 2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologinya dapat dilihat seperti dibawah ini:

a. DM tipe 1 (Diabetes Melitus Tergantung Insulin)

Diabetes tipe ini mengalami suatu bentuk defisiensi insulin absolut akibat rusaknya sel beta pankreas menyebabkan akumulasi glukosa dan asam lemak dalam sirkulasi yang berlebihan dengan akibat hiperosmolalitas dan hiperketonemia. Keparahan defisiensi insulin dan keakutan timbulnya keadaan katabolik menentukan intensitas dari kelebihan osmotik dan keton (Karam and Forsham, 2000).

b. DM tipe 2 (Diabetes mellitus tidak tergantung insulin)

Ini merupakan tipe DM yang tidak berkaitan dengan terjadinya kerusakan pankreas tetapi lebih pada unsur ketidakpekaan jaringan terhadap insulin. Sehingga pasien diabetes ini tidak bergantung kepada insulin eksogen untuk hidupnya (Karam and Forsham, 2000).

c. Diabetes melitus gestasional

Gestasional DM pada wanita terutama pada masa kehamilan yang diakibatkan adanya intoleransi glukosa pada kehamilan. Mengetahui gejala dari awal memudahkan dalam penatalaksanaan serta mampu mencegah berkembang menjadi penyakit DM (Triplitt et al, 2005).

d. Tipe spesifik lain pada DM

Tipe DM ini banyak macamnya antara lain disebabkan karena terjadinya beberapa gen yang mengalami mutasi sehingga mengakibatkan resistansi terhadap insulin serta adanya gangguan pada reseptor insulin, gangguan genetik pada fungsi sel beta, penyakit pada pankreas, infeksi bakteri, dan berbagai penyakit kelainan genetik (Triplitt et al, 2005).

### 2.1.3 Etiologi

DM tipe 2 berhubungan dengan insulin, yaitu pada resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan dapat menghambat produksi glukosa oleh hati. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Ketidakmampuan reseptor dalam mengikat insulin, maka terjadi resistensi pada sel pada DM tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intra sel. Dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan (DiPiro, 2008).

Faktor genetik juga sangat berperan dalam DM tipe 2. Adanya ketidaknormalan post reseptor dapat mengganggu kerja insulin, yang dapat menyebabkan resistensi pada insulin pada sel  $\beta$ -pankreas (DiPiro, 2008).

### 2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Pada penderita DM Tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup di dalam darahnya, disamping kadar glukosa yang juga tinggi. Awal patofisiologis DM Tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan di lazim disebut sebagai “Resistensi Insulin”. Resistensi insulin banyak terjadi di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, antara lain sebagai akibat dari obesitas, gaya hidup kurang gerak (*sedentary*), dan penuaan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan klinik, 2005).

Selain resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun

demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel  $\beta$  Langerhans secara otoimun sebagaimana yang terjadi pada DM Tipe1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM Tipe2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan klinik, 2005).

Sel-sel  $\beta$  kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua fase, Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan DM Tipe 2, sel-sel  $\beta$  menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM tipe 2 akan mengalami kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan mengakibatkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian Mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinis, 2005).

Tes toleransi glukosa oral (TTGO) adalah tes untuk mendiagnosis prediabetes dan diabetes. Berdasarkan TTGO, penderita DM tipe 2 dapat dibagi menjadi 4 kelompok (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinis, 2005).

1. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosanya normal
2. Kelompok yang hasil uji toleransi glukosa abnormal, disebut juga Diabetes Kimia (*chemical diabetes*)

3. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa minimal (kadar glukosa plasma puasa <140mg/dl)
4. Kelompok yang menunjukkan hiperglikemia puasa tinggi (kadar glukosa plasma puasa >140mg/dl)

#### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Berbagai gejala dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya DM apabila terdapat keluhan seperti di bawah ini (PERKENI, 2015):

- a. Gejala klasik DM berupa: poliuria, kelelahan, dan polifagia.
  1. Poliuria (banyak kencing) merupakan salah satu gejala awal diabetes. Hal ini terjadi ketika kadar glukosa melebihi ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.
  2. Polidipsia (banyak minum) disebabkan tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin. Untuk menjaga agar urin tidak terlalu pekat, ginjal mempunyai sistem pengaturan sendiri, sehingga cairan tubuh ikut keluar bersama urin, dan jaringan tubuh mengalami dehidrasi.
  3. Kelelahan disebabkan karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga tidak ada ATP yang dihasilkan, sedangkan ATP merupakan sumber utama energi dalam tubuh.

4. Polifagia (banyak makan) disebabkan rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan ATP, akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak lagi dalam waktu yang relatif lebih singkat dari orang normal.
- b. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita.

### 2.1.6 Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis pada penyakit DM dapat diketahui dengan kadar glukosa lebih dari 200 mg/dl, dan gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, turunnya berat badan meskipun nafsu makan normal ataupun cenderung meningkat, fatigue, dan penglihatan kabur, gejala tersebut terjadi dalam waktu kurang lebih 4-12 minggu. HbA1C juga dapat untuk diagnosis kadar gula darah, hiperglikemia dapat meningkatkan kadar HbA1C. HbA1C adalah suatu produk non-enzim yang dapat menggambarkan level gula dalam darah (Genauth, 2003).

Tabel 2.1: American Standard for glycemic control in Diabetes Melitus (Triplitt et al, 2005)

Biochemical index	Normal	Goal	Additiona Action
Preprandial glucose level	<110	80-120	<80 >140
Bedtime glucose level	<120	100-140	<100 <160
HbA1C	<6	<7	>8

## 2.2 Hipertensi

### 2.2.1 Definisi

Hipertensi adalah penyakit meningkatnya tekanan darah arteri yang dapat membahayakan sistem organ dan mempunyai faktor resiko terhadap penyakit kardiovaskuler. Hipertensi tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol dan dikendalikan (Saseen dan Carter, 2005). Tekanan darah sendiri didefinisikan sebagai kekuatan yang diberikan darah pada dinding dalam pembuluh arteri pada saat terjadi kontraksi dan relaksasi otot jantung (Stringer, 2001). Menurut JNC 7 tekanan darah normal dengan batas  $\leq 120/80$  mmHg dan terjadinya krisis hipertensi saat tekanan darah  $\geq 180/120$  mmHg. Hipertensi tidak dapat disembuhkan namun dapat dikendalikan (Sassen and Carter, 2005).

### 2.2.2 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi menurut JNC 7 dengan batasan usia diatas 18 adalah sebagai berikut:

Tabel 2.2: Klasifikasi Hipertensi menurut JNC 7 (Seseen dan Carter, 2005)

Klasifikasi Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi stage I	140-159	90-99
Hipertensi stage II	$\geq 160$	$\geq 100$

Hipertensi dibagi menjadi hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer terjadi pada lebih dari 95% dari kasus hipertensi, hipertensi ini belum diketahui secara pasti penyebabnya. Hipertensi ini terjadi oleh akibat multifaktor yang meliputi ketidaknormalan proses biokimia, genetik yang mengarah pada riwayat penyakit kardiovaskuler dalam keluarga, dan faktor



lingkungan. Hipertensi sekunder disebabkan abnormalitas sistem organ tubuh, diantaranya yang sering terjadi akibat penyakit pada parenkim ginjal, penyakit endokrin, obat-obatan, dan kontrasepsi oral (Oparil dan Calhoun, 2003).

Krisis hipertensi terjadi saat tekanan darah lebih dari 180/120 mmHg, dibedakan menjadi *hypertension emergencies* yang mengarah akut dan menuju pada kerusakan organ, sedangkan *hypertension urgency* tidak mengarah pada keduanya. Namun kedua kondisi ini membutuhkan obat antihipertensi oral (Saseen dan Carter, 2005).

### 2.2.3 Etiologi

Menurut etiologinya, hipertensi digolongkan menjadi dua macam, yaitu:

#### a. Hipertensi primer

Merupakan jenis hipertensi yang tidak diketahui sebabnya dengan pasti. Diduga ada banyak faktor yang dapat menjadi penyebab kenaikan tekanan darah pada hipertensi primer sehingga sulit diketahui sebab pastinya, seperti faktor genetik, gaya hidup, mutasi, maupun abnormalitas fisiologis, dan sebagainya. Sebanyak 90% dari seluruh kasus hipertensi yang terjadi merupakan hipertensi primer (DiPiro, 2008).

#### b. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merupakan jenis hipertensi yang dapat diketahui secara pasti penyebabnya. Hipertensi jenis ini terjadi kurang dari 10% dari jumlah seluruh kasus kenaikan tekanan darah yang persisten. Penyebab yang paling umum adalah terjadinya disfungsi ginjal akibat penyakit ginjal kronis. Selain itu, beberapa jenis obat-obatan dan substansi makanan juga

dapat menjadi penyebab terjadinya hipertensi sekunder ini, seperti beberapa jenis steroid, NSAID (*inhibitor COX-2*), fenilpropanolamin dan analognya, dan sebagainya (DiPiro, 2008)

#### 2.2.4 Patofisiologi Hipertensi

Dalam kondisi normal, tekanan darah dalam tubuh diatur oleh banyak faktor, oleh karena itu, banyak kemungkinan gangguan yang mungkin menyebabkan terjadinya kenaikan tekanan darah. Faktor-faktor pengatur tekanan darah tersebut di antaranya sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAA), hormon-hormon pengatur keseimbangan natrium, kalium, dan kalsium, serta mekanisme neurologis.

Sistem RAA merupakan sistem endogen pengatur keseimbangan cairan, natrium, dan kalium, yang termasuk dalam komponen regulasi tekanan darah di dalam tubuh. Sistem ini sendiri dikendalikan oleh ginjal. Pada bagian arteriola ginjal terdapat sel glomerular. Di dalamnya terdapat renin, suatu enzim yang akan disekresikan jika sel *juxtaglomerular* menangkap sinyal berupa terjadinya penurunan tekanan darah dalam tubuh. Setelah disekresikan, renin akan mengkatalisasi konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I yang kemudian dikonversi lagi menjadi angiotensin II oleh enzim *angiotensin-converting-enzyme* (ACE). Enzim ini memiliki beberapa reseptor di dalam tubuh yang dapat mempengaruhi tekanan darah, antara lain di otak, ginjal, *myocardium*, pembuluh perifer, dan di kelenjar adrenal. Dihasilkannya angiotensin II dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah melalui beberapa mekanisme, antara lain terjadinya vasokonstriksi, peningkatan aktivitas saraf simpatik, pelepasan katekolamin, serta

pelepasan aldosteron, suatu hormon yang mengatur keseimbangan cairan, natrium, dan kalium (DiPiro, 2008).

Tekanan darah juga dipengaruhi oleh diameter dalam pembuluh arteri yang akan mempengaruhi nilai tahanan perifer pembuluh (*tekanan darah = cardiac output x tahanan perifer*). Oleh karena itu, penyempitan pembuluh darah karena terbentuknya plak (endapan lipid, kalsium, sel darah) juga akan meningkatkan tekanan darah (Anonim, 2010).

#### **2.2.5 Manifestasi Klinis**

Peninggian tekanan darah kadang-kadang merupakan satu-satunya gejala pada hipertensi esensial dan tergantung dari tinggi rendahnya tekanan darah, gejala yang timbul dapat berbeda-beda. Kadang-kadang hipertensi esensial berjalan tanpa gejala, dan baru timbul gejala setelah terjadi komplikasi pada organ target seperti pada ginjal, mata, otak dan jantung (Julius, 2008).

Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Masa laten ini menyelubungi perkembangan penyakit sampai terjadi kerusakan organ yang bermakna. Bila terdapat gejala biasanya bersifat tidak spesifik, misalnya sakit kepala atau pusing. Gejala lain yang sering ditemukan adalah epistaksis, mudah marah, telinga berdengung, rasa berat di tengkuk, sukar tidur, dan mata berkunang-kunang. Apabila hipertensi tidak diketahui dan tidak dirawat dapat mengakibatkan kematian karena payah jantung, infark miokardium, stroke atau gagal ginjal. Namun deteksi dini dan perawatan hipertensi dapat menurunkan jumlah morbiditas dan mortalitas (Julius, 2008).

### 2.2.6 Diagnosa Hipertensi

Diagnosis hipertensi primer dapat dilakukan dengan beberapa cara meliputi:

1. Pemeriksaan fisik lengkap, terutama pemeriksaan tekanan darah
2. Pemeriksaan penunjang meliputi tes urinalisis, pemeriksaan kimia darah (untuk mengetahui kadar potassium, sodium, creatinine, HDL (*High Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), glukosa.
3. Pemeriksaan EGK (Carretero, 2000).

Sedangkan diagnosa hipertensi primer bertujuan untuk mencegah morbiditas dan mortalitas, juga untuk mencapai tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg. Penatalaksanaan dapat dilakukan dengan perubahan gaya hidup seperti olahraga dan diet rendah garam. Namun apabila perubahan gaya hidup kurang memadai untuk mencapai tekanan darah yang diharapkan maka dapat dilakukan pemberian diuretika, inhibitor ACE (*angiotensin-converting-enzim*), penyekat reseptor beta-adrenergik, dan penyekat saluran kalsium (Brown, 2007).

### 2.3 Patofisiologi Diabetes dengan Kejadian Hipertensi

Hipertensi ini muncul diakibatkan dari kondisi hiperglikemia dan pembentukan AGEs yang menyebabkan meningkatnya tekanan oksidatif dan menyebabkan disfungsi endotelial dan disfungsi vaskular. Disfungsi endotelial dapat menurunkan nitrit oksida yang dapat mengganggu regulasi tekanan darah, sedangkan disfungsi vaskular menyebabkan kekakuan arteri yang meningkat, vasodilatasi menurun dan keadaan ini semua menyebabkan tekanan darah meningkat atau terjadinya hipertensi (Cheung dan Li, 2012).

## 2.4 Penatalaksanaan Terapi Pasien DM tipe 2 dengan komplikasi Hipertensi

### a. Tujuan terapi

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi:

1. Jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi resiko komplikasi akut.
2. Jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM (PERKENI, 2015).

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2015).

### b. Sasaran terapi

1. Kadar glukosa darah setelah makan < 180 mg/dL
2. Kadar glukosa darah sewaktu 90-180 mg/dL
3. Nilai HbA1C < 7%
4. Nilai tekanan darah 130/80 mmHg (Saseen dan Carter, 2005).

### c. Strategi terapi

Strategi terapi yang dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu terapi non farmakologi dan terapi farmakologi.

#### 1. Terapi non farmakologi

Terapi yang dapat dilakukan dengan mengubah gaya hidup, antara lain:

- Pengurangan berat badan
- Mengurangi asupan garam (natrium)
- Melakukan olahraga secara teratur
- Tidak mengonsumsi alkohol (Saseen dan Carter, 2005).

## 2. Terapi farmakologi

Semua pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dapat diterapi dengan regimen antihipertensi meliputi ACEI (*angiotensim converting eznim inhibitor*) atau ARB (*angiotensin reseptor blocker*), selain itu data menunjukkan bahwa ACEI (*angiotensim converting eznim inhibitor*) dapat menurunkan resiko kardiovaskuler pada pasien dengan penyakit jantung. Penelitian menunjukkan adanya penggunaan ACEI terdapat pengurangan resiko kardiovaskuler, sedangkan pada penggunaan ARB terdapat resiko dari disfungsi ginjal pada pasien dengan DM tipe 2 (Saseen dan Carter, 2005).

### 2.5 Terapi Obat

#### 2.5.1 Terapi untuk DM

WHO (2011), merekomendasikan beberapa parameter yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan penatalaksanaan diabetes (Tabel 2.3)

Tabel 2.3 Target Penatalaksanaan keberhasilan diabetes (WHO, 2011)

Kriteria	Nilai
Kadar glukosa sewaktu	$\geq 200$ mg/dL
Kadar glukosa puasa	$\geq 126$ mg/dL
GD2PP	$\geq 200$ mg/dL
HbA1c	$< 7$ mg/dL

### 2.5.1.1 Terapi Insulin

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita DM tipe 1. Pada DM tipe 1, sel-sel  $\beta$  Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (PERKENI, 2015).

Prinsip terapi insulin (PERKENI, 2015):

1. Semua penderita DM Tipe1 memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin endogen oleh sel-sel  $\beta$  kelenjar pankreas tidak ada atau hampir tidak ada
2. Penderita DM tipe 2 tertentu kemungkinan juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah
3. Keadaan stress berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark, mikard akut atau stroke
4. DM Gestasional dan penderita DM yang hamil membutuhkan terapi insulin, apabila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
5. Ketoasidosis diabetik
6. Insulin seringkali diperlukan pada pengobatan sindrom hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik
7. Penderita DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat,

secara bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.

8. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
9. Kontraindikasi atau alergi terhadap obat hiperglikemi oral

Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (duration).

Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu:

1. Insulin masa kerja singkat (short acting), disebut juga insulin regular
2. Insulin masa kerja sedang (intermediate acting)
3. Insulin masa kerja sedang dengan mula kerja cepat
4. Insulin masa kerja panjang (long acting)

**Tabel 2.4 Penggolongan Sediaan Insulin Berdasarkan Mula dan Massa kerja ((PERKENI, 2011)**

Jenis Sediaan insulin	Mula kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa kerja (jam)
Masa kerja singkat (short-acting/insulin), disebut juga insulin regular	0,5	1-4	6-8
Masa kerja sedang	1-2	6-12	18-24
Masa kerja sedang, mula kerja cepat	0,5	4-15	18-24
Masa kerja panjang	4-6	14-20	24-36

**Tabel 2.5 Profi Berapa Sediaan Insulin yang Berada di Indonesia ((PERKENI, 2011)**

Nama sediaan	Golongan	Mula kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa kerja (jam)	sediaan
Actrapid HM	Masa kerja singkat	0,5	1-3	8	40 UI/ml
Actrapid HM Penfill	Masa kerja singkat	0,5	2-4	6-8	100UI/ml
Insulatard HM	Masa kerja sedang, mula kerja cepat	0,5	4-12	24	40 UI/ml



Insulatard HM Penfill	Masa kerja sedang, mula kerja cepat	0,5	4-12	24	>100 UI/ml
Monotard HM	Masa kerja sedang, mula kerja cepat	2,5	7-15	24	40 UI/ml dan 100 UI/ml
Protamine Zink Sulfat	Kerja lama	4-6	14-20	24-36	
Humulin 20/80	Sediaan campuran	0,5	1,5-8	14-16	40 UI/ml
Humulin 30/70	Sediaan campuran	0,5	1-8	14-15	100 UI/ml
Humulin 40/60	Sediaan campuran	0,5	1-8	14-15	40 UI/ml
Mixtard 30/70 Penfill	Sediaan campuran				100 UI/ml

### 2.5.1.2 Terapi Obat Hiperglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya obat-obat hiperglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan, yaitu (PERKENI, 2011):

- a. Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hiperglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalarin).
- b. Sensitizer insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hiperglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.
- c. Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post prandial (*post meal hyperglycemia*). Disebut juga "*starch blocker*". Dibawah ini disajikan beberapa golongan senyawa hiperglikemik oral beserta mekanisme kerjanya.

## a) **Golongan Sulfonilurea**

### **1. Farmakologi**

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan resiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal) (PERKINI, 2015).

### **2. Klasifikasi**

Sulfonilurea diklasifikasikan menjadi dua generasi. Generasi pertama terdiri dari (asetoheksamid, klorpropamid, tolazamid, dan tolbutamid), generasi kedua (glimepiride, glipizide, dan gliburid).

### **3. Komplikasi mikrovaskular**

Sulfonilurea dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular pada pasien DM tipe 2.

### **4. Farmakokinetik**

Golongan sulfonilurea semua dimetabolisme di hati. Enzim CYP 450 terlibat dalam metabolis sulfonilurea di hati. Lalu metabolit yang tidak aktif akan diekskresikan melalui ginjal sehingga pada obat golongan ini perlu penyesaian dosis dan berhati-hati pada pasien yang mengalami gangguan ginjal.

### **5. Efek samping**

Efek samping yang paling umum adalah hipoglikemia. Semakin rendah FPG, maka semakin tinggi potensi hipoglikemia. Orang-orang yang melewati makan, berolahraga dalam beban yang berat makan lebih mungkin mengalami hipoglikemia. Faktor resiko mengalami hipoglikemia yaitu >60 tahun, jenis

kelamin perempuan, dan digunakan bersama dengan diuretik tiazid. Efek samping lainnya pada golongan ini yaitu ruam kulit, anemia hemolitik, gangguan pencernaan, dan kolestasis.

#### **b) Golongan Glinid**

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (PERKINI, 2015).

#### **c) Golongan Biguanid**

##### **1. Farmakologi**

Metformin dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer. Metformin tidak memiliki efek langsung pada sel B, meskipun kadar insulin berkurang, mencerminkan peningkatan pada sensitivitas insulin (PERKINI, 2015).

##### **2. Farmakokinetik**

Metformin memiliki bioavailabilitas oral 50 % sampai 60 %, kelarutan lipid yang rendah, dan volume distribusi yang tinggi. Metformin tidak dimetabolisme dan tidak mengikat protein di plasma. Metformin dieliminasi di ginjal. Metformin memiliki waktu paruh 6 jam, namun memiliki efek > 24 jam.

### 3. Komplikasi mikrovaskular

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan yang terlihat antara terapi dengan mengurangi komplikasi mikrovaskular.

### 4. Komplikasi makrovaskular

Menurut UKPDS bahwa metformin dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular. Metformin secara signifikan dapat mengurangi semua penyebab kematian dan risiko stroke. Metformin telah terbukti dapat mengurangi resiko kematian total dan kematian kardiovaskular.

### 5. Efek Samping

Metformin memiliki efek samping pada gastrointestinal (ketidak nyaman perut, sakit perut, dan diare) serta dapat terjadi anoreksia sehingga dapat menyebabkan kehilangan berat badan. Efek samping ini dapat di atasi dengan titrasi yang lambat. Efek samping pada gastrointestinal juga bersifat sementara. Pasien lanjut yang mengalami penurunan massa otot dan laju filtrasi glomerulus kurang dari 70 sampai 80 mL/menit, sehingga sebaiknya metformin tidak diberikan.

## d) Golongan Tiazolidindion (TZD)

### 1. Farmakologi

Tiazolidindion juga disebut sebagai TZDs atau glitazon. Pioglitazone dan rosiglitazone telah disetujui untuk pengobatan DM tipe2. Tiazolidindion dapat meningkatkan sensitivitas insulin di otot, hati, dan jaringan lemak secara tidak langsung. Tiazolidindion dapat menyebabkan preadiposit untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel lemak pada subkutan.

## 2. Farmakokinetik

Pioglitazon dan rosiglitazon dapat diserap dengan baik dengan atau tanpa makanan. Keduanya (> 99%) berikatan dengan protein albumin. Pioglitazon terutama dimetabolisme oleh CYP2C8. Rosiglitazon dimetabolisme oleh CYP2C8. Waktu paruh pioglitazon dan rosiglitazon yaitu masing-masing 3-7 jam dan 3-4 jam. Kedua obat tersebut memiliki durasi antihiperqlikemik lebih dari 24 jam.

## 3. Komplikasi mikrovaskular

Tiazolidindion dapat mengurangi HbA<sub>1c</sub>, dan mempunyai hubungan pada resiko komplikasi mikrovaskular.

## 4. Komplikasi makrovaskular

Tiazolidindion dapat mengubah fungsi endothelium, mempengaruhi HDL, dan penurunan tekanan darah.

## 5. Efek samping

Dapat menyebabkan hepatotoksisitas, dapat meningkatkan alanin amino transferase (ALT), retensi cairan, dan anemia.

### e) Golongan inhibitor $\alpha$ -Glukosidase

Senyawa-senyawa inhibitor  $\alpha$ -Glukosidase bekerja dengan menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Enzim-enzim  $\alpha$ -Glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) berfungsi untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Senyawa inhibitor  $\alpha$ -Glukosidase juga menghambat enzim  $\alpha$ -amilase

pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida di dalam lumen usus halus. Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-60 mg/hari. Obat ini efektif bagi penderita dengan diet tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & Klinik, 2005).

**Tabel 2.6 Obat antihyperglukemia oral (Perkini, 2015)**

Golongan	Generik	Nama dagang	mg/tab	Dosis Harian (mg)	Lama kerja (jam)	Freak /hari	waktu
<b>Sulphonil ure</b>	Glibenklamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24	1-2	Sebelum makan
		Glidani	5				
		Hamida	2,5-5				
		Renabetik	5				
		Daonil	5				
		Gluconik	5				
		Padonil	5				
	Glipizide	Glukotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1	
	Gliklazide	Diamicron MR	30-60	30-120	24	1	
		Diamicron	80	40-320	10-20	1-2	
		Glukored					
		Linodiab					
		Pedab					
		Glikamel					
		Glukolos					
		Meltika					
	Glicab						
	Gliquidone	Glurenorm	30	15-120	6-8	1-3	
	Glimepiride	Aktaril	1-2-3-4				
		Amaril	1-2-3-4				
Diaglime		1-2-3-4					
Gluvas		1-2-3-4					
Metrix		1-2-3-4					
Pimaril		2-3					
Simril		2-3					
Versibet		1-2-3					

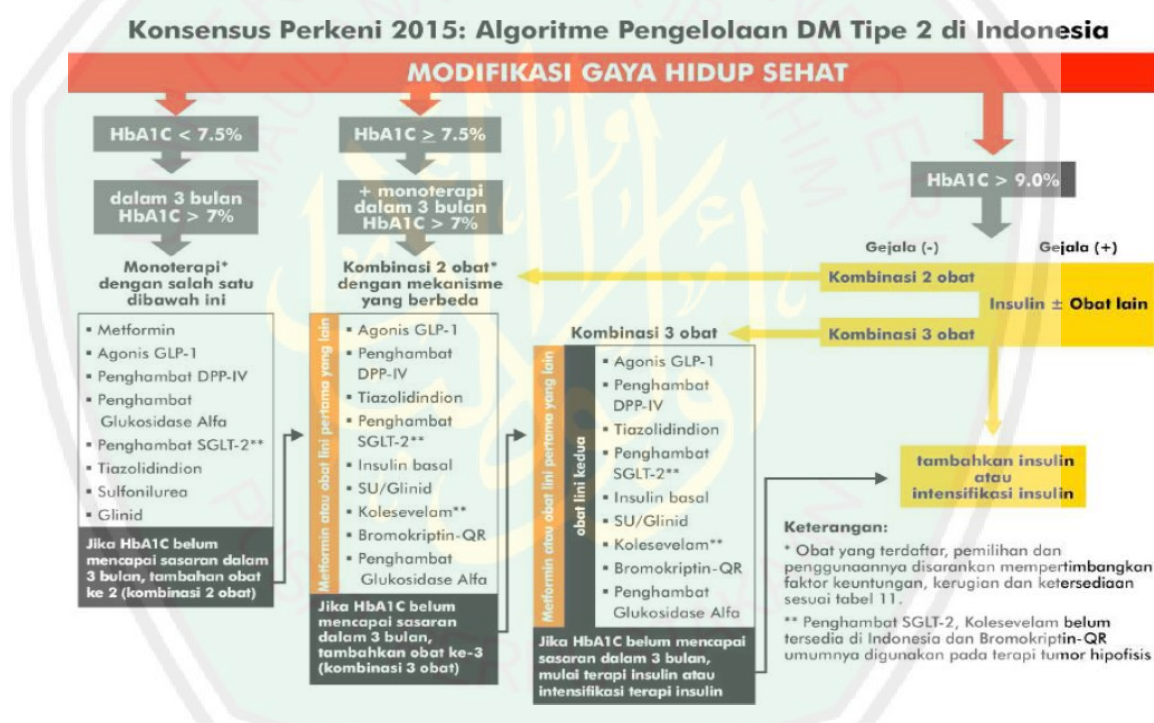
		Amadiab	1-2-3-4	1-8	24	1	
		Anpide	1-2-3-4				
		Glimetik	2				
		Mapryl	1-2				
		Paride	1-2				
		Relied	2-4				
		Velakom 2/velakom 3	2-3				
Glinide	Repaglinid e	dexanorm	0.5-1-2	1-16	4	2-4	
	Nateglinid e	starlix	60-120	180- 360	4	3	
thiazolidin edione	Pioglitazon e	Aktose	15-30	15-45	24	1	Tidak bergantu ng jadawal makan
		Gliabetes	30				
		Prabetik	15-30				
		Deculin	15-30				
		Pionix	15-30				
Penghamb at alfa- glukosidas e	Akarobose	Akrios		100- 300		3	Bersama asupan pertama
		Glubose	50-100				
		Eklid					
		Glukobay					
		Adecco	500				
		Diafak	500				
		Forbetes	500- 850				
		Glukophage	500- 850- 1000				
		Glukotika	500- 850				
		Glufor	500- 850				
		Glunor	500- 850				
		Heskopaq	500- 850				
		Nevox	500				
Glumin	500						
Biguanide	Metformin	Efomet	500- 850	500- 3000	6-8	1-3	Bersama/ sesudah makan
		Formel	500- 850				
		Gludepatik	500				
		Gludiab	500- 850				

		Metphar	500				
		Zendiab	500				
	Metformin XR	Glukophage XR	500-	500-2000	24	1-2	
		Gluminn XR	750				
		Glunor XR	500				
		Nevox XR					
Penghambat DPP-IV	Vildagliptin	galvus	50	50-100	12-24	1-2	Tidak bergantung jadwal makan
	Sitagliptin	Januvia	25-50-100	25-100	24	1	
	saxagliptin	onglyza	5	5			
	linagliptin	trajenta					
Penghambat SGLT-2	Dapagliflozin	Forxigra	5-10	5-10	24	1	Tidak bergantung jadwal makan
Obat kombinasi tetap	Glibenklamid +metformin	Glukovance	1,25/250	Menganjurkan dosis maksimum masing-masing komponen	12-24	1-2	Bersama/ sesudah makan
			2,5/500				
			5/500				
	Glimepirid +metformin	Amaryl M	1/250		18-24	1-2	
			2/250				
	Pioglitazon +metformin	Pionex-M	15/500		1-2		
			15/850				
	Aktosemet		15/850		1-2		
Sitagliptin +metformin	Janumet	50/500	2				
		50/850					
		50/1000					
		0					
Vidagliptin +metformin	Galvusmet	50/500	12-24	2			
		50/850					
		50/1000					
		0					



	Sexagliptin +metformin	Kombiglyze XR Trajenta Duo	5/500			1	
	linagliptin +metformin	Trajenta duo	2,5/500			2	
			2				
			2,5/850				
			2,5/100				
			0				

Gambar 2.1 Algoritma pengobatan DMT2 tanpa dekompensasi metabolik



### 2.5.2 Terapi Hipertensi

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah:

1. Penurunan mortalitas dan morbiditas (berhubungan dengan kerusakan organ target) yang berhubungan dengan hipertensi.
2. Mengurangi resiko

Target nilai tekanan darah yang di rekomendasikan dalam JNC VII

- Kebanyakan pasien < 140/90 mm Hg
- Pasien dengan diabetes < 130/80 mm Hg
- Pasien dengan penyakit ginjal kronis < 130/80 mm Hg

A. Terapi Non- farmakologi

**Tabel 2.7 Modifikasi Gaya Hidup untuk Mengontrol Hipertensi (Direktor Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006)**

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira penurunan tekanan darah, range
Penurunan berat badan (BB)	Pelihara berat badan normal (BMI 18.5-24.9)	5-20 mmHg/10-kg penurunan BB
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mm Hg
Diet rendah sodium	Mengurangi diet sodium, tidak lebih dari 100 meq/L (2,4 g sodium atau 6 g sodium klorida)	2-8 mm Hg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobik seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu	4-9 mmHg
Minum alkohol sedikit saja	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol) mis.720 ml beer, 300ml wine untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan	2-4 mmHg

### 2.5.2.1 First Line Therapy

Obat yang digunakan sebagai *First Line Therapy* dalam DM komplikasi hipertensi menurut standar yang dikeluarkan ADA meliputi golongan di bawah ini:

a) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

Mekanisme kerja penghambat ACEI sebagai terapi utama DM komplikasi hipertensi, menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga mengakibatkan dilatasi perifer dan mengurangi resistensi perifer yang efeknya dapat menurunkan tekanan darah. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor yang kuat mampu meningkatkan ekskresi dari aldosteron, dengan aldosteron yang jumlahnya kecil mengakibatkan juga adanya retensi air dan sodium, hingga menurunkan tekanan darah (Rudnick, 2001).

Golongan obat ACEI yang sering digunakan adalah captopril. Dosis awal pada hipertensi adalah 12,5 mg dua kali sehari, jika digunakan dengan obat diuretika atau pasien lanjut usia dosis awal 6,25 mg dua kali sehari (dosis pertama sebelum tidur), dosis penunjang lazim 25 mg dua kali sehari, dosis maksimal 50 mg dua kali sehari (jarang tiga kali sehari pada hipertensi berat) (BPOM, 2008).

b) Angiotensin Reseptor Blockers (ARBs)

Angiotensin dihasilkan oleh 2 jalur enzimatik yaitu melalui sistem angiotensin-aldosteron atau yang dikenal dengan *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) yang dihambat oleh ACEI dan suatu enzim yaitu *angiotensin I convertase* (human chymase). *Angiotensin reseptor blockers* berperan dalam menghambat jalur yang kedua. *Angiotensin reseptor blockers* (misalnya losartan) menurunkan tekanan darah dengan memblokir reseptor angiotensin (AT1) yang terletak di otak, ginjal, miocardium, dan kelenjar adrenal. Obat ini mempunyai sifat yang sama dengan ACEI tetapi tidak menyebabkan batuk karena obat ini tidak mencegah degradasi bradikinin (Neal, 2005). Losartan, irbesartan, valsartan adalah

antagonis reseptor angiotensin II. Penggunaan obat ini harus hati-hati pada stenosis arteri ginjal, sangat dianjurkan untuk pemantauan kadar kalium plasma terutama pada pasien lansia dan pasien gagal ginjal. Pada losartan dosis yang digunakan biasanya 50 mg sekali sehari (usia lanjut di atas 75 tahun, gangguan fungsi ginjal sedang sampai berat, depleksi cairan, dimulai dengan 25 mg sekali sehari), bila perlu tingkatkan dosis setelah berminggu-minggu menjadi 100 mg sekali sehari (BPOM, 2008).

#### 2.5.2.2 Second Line Therapy

##### a. Diuretik

Mekanisme kerja diuretik dalam menurunkan tekanan darah dengan mengekskresi cairan dan elektrolit melalui ginjal sehingga menyebabkan penurunan volume darah yang berefek pada penurunan *cardio output*. Penurunan *cardio output* akan menyebabkan penurunan tekanan darah. Penggunaan bersama dengan NSAID (*non steroid anti inflamasi drug*) dapat menurunkan efek dari diuretik (Rudnick, 2001).

Obat diuretik digolongkan menjadi tiga, yaitu diuretik thiazide (hidroclorthiazide/HCT), diuretik kuat (furosemide), dan diuretik hemat kalium (spironolakton). Diuretik thiazid, misalnya bendrofluazid banyak digunakan untuk pasien gagal jantung ringan atau sedang dan digunakan untuk hipertensi dalam bentuk tunggal untuk pengobatan hipertensi ringan atau dikombinasi dengan obat lain untuk pengobatan hipertensi berat. Diberikan dengan dosis 2,5 mg pada pagi hari (BPOM, 2008).

Diuretika kuat digunakan dalam pengobatan gagal jantung kronik, menurunkan tekanan darah terutama pada hipertensi yang resisten terhadap terapi thiazid. Diuretika kuat yang digunakan, misalnya furosemid dan bumetanid, keduanya bekerja dalam waktu 1 jam setelah pemberian oral dan efek berakhir setelah 6 jam sehingga perlu diberikan dua kali sehari. Pada furosemid dosis awal diberikan 40 mg pada pagi hari, penunjang 20-40 mg sehari ditingkatkan sampai 80 mg sehari pada edema yang resistensi (BPOM, 2008).

Diuretika hemat kalium menyebabkan retensi kalium dan digunakan sebagai alternatif yang lebih efektif sebagai suplementasi kalium pada penggunaan tiazid atau diuretika kuat. Contohnya amilorid dan triamteren. Dosis awal pemberian amilorid hidroklorida 10 mg sehari atau 5 mg dua kali sehari, maksimal 20 mg sehari. Dengan diuretika lain, gagal jantung kongestif dan hipertensi dosis awal 5-10 mg sehari. Sedangkan triamteren diberikan dosis awal 150-250 mg sehari, dosis dikurangi menjadi setiap dua hari setelah satu minggu, diberikan dalam dosis terbagi setelah sarapan dan makan siang, dosis awal diberikan lebih rendah apabila dikombinasikan bersama diuretika lain (BPOM, 2008).

#### b. B-Blokker

Beta blokker apat menurunkan tekanan darah melalui penurunan *cardiac output*. Beta blokker cenderung meningkatkan trigliserid serum dan menurunkan kadar kolesterol HDL. Penggunaan bersamaan dengan digoksin dapat menyebabkan bertambahnya efek heart rate. Penggunaan bersama sulfonilurea dapat menyebabkan penurunan efek dari sulfonilurea (Rudnick, 2001).

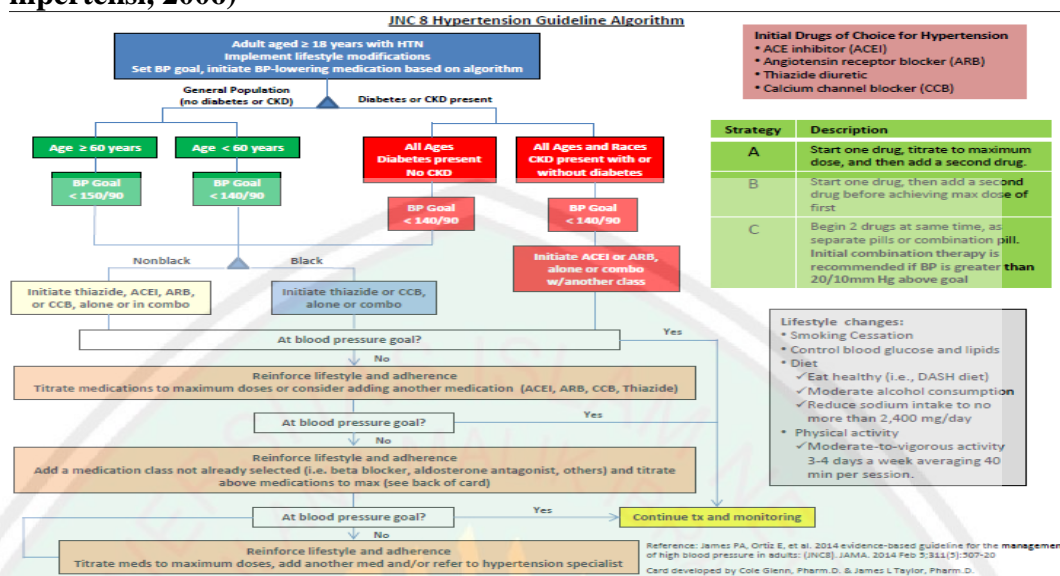
Obat yang sering digunakan dalam pengobatan hipertensi adalah atenolol, propranolol. Dosis propranolol hidroklorida pada hipertensi adalah 80 mg dua kali sehari, hipertensi portal dosis awal adalah 40 mg dua kali sehari, tingkatkan 80 mg dua kali sehari sesuai frekuensi jantung, dosis maksimal 160 mg dua kali sehari. Pada atenolol dosis diberikan 50 mg sehari (BPOM, 2008).

c. Calcium Channel Blocker (CCB)

Mekanisme kerja obat golongan CCB yaitu menghambat masuknya ion  $Ca^{2+}$  sehingga menyebabkan relaksasi otot polos arterioli. Hal ini menyebabkan turunnya resistensi perifer dan menyebabkan turunnya tekanan darah. Efek dari CCB akan menurun jika diberikan secara bersamaan dengan suplemen kalsium (Rudnick, 2001).

Obat jenis ini yang sering digunakan adalah verapamil, nifedipin dan amlodipin. Dosis awal amlodipin untuk hipertensi atau angina 5 mg sehari, dosis maksimal 10 mg sekali sehari. Sedangkan nifedipin dosis awal yang diberikan 10 mg (usia lanjut dan gangguan hati 5 mg) tiga kali sehari dengan atau setelah makan. Hipertensi ringan sampai sedang bahkan profilaksis angina, dapat diberikan sediaan lepas lambat 30 mg sekali sehari (tingkatkan bila perlu, maksimal 90 mg sekali sehari) atau 20 mg dua kali sehari dengan atau setelah makan (awalnya 10 mg dua kali sehari, dosis penunjang lazim 10-40 mg dua kali sehari) (BPOM, 2008).

**Gambar 2.2** Algoritme terapi hipertensi (Pharmaceutical care untuk hipertensi, 2006)



## 2.6 Interaksi Obat

Diabetes merupakan penyakit jangka panjang atau kronis yang ditandai dengan kadar gula darah (glukosa) yang jauh di atas normal, apabila tidak dikontrol dengan ketat akan terjadi hal yang tidak diinginkan. Hipertensi banyak dijumpai pada pasien DM tipe 2 dimana diperkirakan prevalensinya mencapai 50-70% (Amiruddin, 2007).

Menurut penelitian Utami (2013) di Pontianak, dari 1.435 resep pasien diabetes melitus rawat jalan, diperoleh bahwa interaksi obat terjadi pada 62,16% resep obat yang menerima obat antidibetik oral, dan dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa kejadian potensi interaksi obat 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat  $\geq 5$  dibandingkan dengan resep yang mengandung jumlah obat  $< 5$ ; adapun penelitian yang dilakukan Dinesh et al (2007) pada sebuah rumah sakit di Pokhara, Nepal, pasien diabetes yang berumur 51-60 tahun memiliki resiko lebih tinggi mengalami interaksi obat tingkat moderat, dimana yang paling banyak

dalam potensial menyebabkan interaksi obat adalah penggunaan obat antara metformin dengan enalapril.

Interaksi obat merupakan perubahan aktivitas farmakologi suatu obat karena pemakaian bersamaan dengan obat lain agen kimia lain. Interaksi obat dapat mengurangi efek obat, meningkatkan efek obat, atau meningkatkan toksisitas. Dalam beberapa hal, interaksi obat dapat menguntungkan tetapi interaksi obat dapat menjadi merugikan bahkan berbahaya bagi kesehatan.

### 2.6.1 Pengertian Interaksi obat

Secara umum suatu interaksi obat dapat digambarkan sebagai suatu interaksi antar suatu obat dan unsur lain yang dapat mengubah kerja salah satu atau keduanya, atau menyebabkan efek samping tak diduga. Kemungkinan terjadinya peristiwa interaksi harus selalu dipertimbangkan dalam klinik, manakala dua obat atau lebih diberikan secara bersamaan atau hampir bersamaan. Obat-obat dengan indeks terapi sempit (*misalnya fenitoin*) dan obat-obat yang memerlukan kontrol dosis yang ketat (*antikoagulan, antihipertensi dan antidiabetes*) adalah obat-obat yang paling sering terlibat (BPOM RI, 2008).

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai interaksi antara obat dengan zat lain yang mencegah obat melakukan efek seperti yang diharapkan. Definisi ini berlaku untuk interaksi obat dengan obat lain (*interaksi obat-obat*), serta obat dengan makanan (*interaksi obat-makanan*) dan zat yang lainnya (Arulselvi et al, 2013). Sedangkan menurut *Stockley* (2008) interaksi obat terjadi ketika efek dari satu obat yang dikonsumsi diubah oleh adanya obat lain, jamu, makanan, minuman, atau oleh beberapa agen kimia lainnya.



Tidak semua interaksi obat membawa pengaruh yang merugikan, beberapa interaksi justru diambil manfaatnya dalam praktek pengobatan, misalnya saja peristiwa interaksi antara probenesid dengan penisilin, di mana probenesid akan menghambat sekresi penisilin di tubuli ginjal, sehingga akan memperlambat ekskresi penisilin dan mempertahankan penisilin lebih lama dalam tubuh. Sedangkan interaksi obat dengan makanan adalah susu yang mengandung kalsium, magnesium, besi, dan aluminium bila dikonsumsi bersamaan dengan tetrasiklin akan membentuk khelat inaktif (tetrasiklin + logam) yaitu kompleks yang tidak larut. Susu juga mengandung protein dan lemak sehingga tetrasiklin tidak boleh diminum bersamaan dengan susu karena dapat menurunkan absorpsi dari tetrasiklin oleh lambung. Sehingga dapat menimbulkan kegagalan terapi pengobatan (Tan Hoan Tjaya, Kirana Rahardja, 2007).

Menurut Hansten & Horn dalam bukunya yang berjudul *The Top 100 Drug Interactions 2014* (2014) dalam arti luas interaksi obat terjadi ketika satu obat mempengaruhi farmakokinetik, farmakodinamik, khasiat, atau toksisitas dari obat lain. Kedua obat tidak perlu secara fisik berinteraksi satu sama lain untuk menghasilkan efek. Ketika kombinasi obat menghasilkan efek yang tidak diinginkan, interaksi obat menjadi interaksi obat yang merugikan. Interaksi obat jauh lebih umum daripada interaksi obat yang merugikan (*adverse drug interactions*).

Interaksi obat dapat mungkin tidak terjadi pada setiap individu. Karena ada beberapa faktor yang mempengaruhi kemungkinan bahwa interaksi dapat terjadi atau tidak. Faktor-faktor ini termasuk perbedaan antara individu seperti gen,

fisiologi, gaya hidup (*diet, olahraga*), penyakit yang diderita, dosis obat, durasi terapi kombinasi, dan waktu relatif administrasi dua zat (*terkadang interaksi dapat dihindari jika dua obat dikonsumsi pada waktu yang berbeda*) (Kashif et al, 2012).

### 2.6.2 Jenis interaksi obat

Interaksi obat sering diklasifikasikan sebagai interaksi farmakodinamik atau interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik termasuk yang mengakibatkan aditif atau efek farmakologis antagonis. Interaksi farmakokinetik melibatkan induksi atau inhibisi enzim metabolisme di hati atau di tempat lain, situs perpindahan obat dari ikatan protein plasma, perubahan dalam penyerapan gastrointestinal, atau kompetisi untuk sekresi ginjal yang aktif (Bailie et al, 2004).

#### a. Interaksi Farmakokinetik

Menurut Stockley (2008) interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses dengan yang obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme dan diekskresikan (*disebut juga Interaksi ADME*); Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (*ADME*) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat.

Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidin tidak dimiliki oleh H<sub>2</sub>-bloker lainnya; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non sedatif lainnya (Gitawati, 2008).

Bailie et al (2004) menjabarkan interaksi-interaksi yang terjadi pada tahap farmakokinetika obat, yaitu:

### **1. Interaksi akibat perubahan dalam penyerapan di gastrointestinal**

Tingkat penyerapan obat setelah pemberian oral dapat mungkin untuk diubah oleh agen obat lainnya. Penyerapan obat merupakan fungsi dari kemampuan obat untuk berdifusi dari lumen saluran pencernaan ke dalam sirkulasi sistemik. Perubahan pH usus dapat sangat mempengaruhi difusi obat serta pelarutan bentuk sediaan. Sebagai contohnya penyerapan ketokonazole menjadi kurang karena adanya pemberian antasida atau antagonis H<sub>2</sub> yang mengurangi pelarutan tablet ketokonazole.

### **2. Interaksi akibat perubahan dalam metabolisme enzim**

Hati adalah tempat/situs utama dalam metabolisme obat. Situs lain yaitu ginjal dan lapisan saluran pencernaan. Dua tipe utama metabolisme obat di hati yaitu reaksi Tahap I dan Tahap II. Tahap I reaksi oksidatif adalah langkah awal dalam biotransformasi obat, dan dimediasi oleh sitokrom P- 450 (CYP). Enzim ini dapat dirangsang atau dihambat oleh agen lain, sehingga menyebabkan peningkatan atau penurunan dalam metabolisme obat primer. Pada reaksi Tahap II terjadi setelah reaksi Tahap I, dalam proses ini metabolit obat diubah menjadi senyawa yang semakin larut dalam air sehingga menjadi dapat lebih mudah dieliminasi ginjal.

Induksi enzim dapat mengakibatkan peningkatan sintesis enzim CYP, obat lebih cepat di metabolisme, konsentrasi obat subterapeutik dan resiko terapi obat tidak efektif. Kecepatan dari induksi enzim tergantung pada paruh obat yang

menginduksi serta laju sintesis enzim. Contoh obat yang menyebabkan induksi enzim adalah barbiturat, beberapa antikonvulsan dan rifampisin.

Sedangkan penghambatan enzim bisa terjadi akibat inhibisi non-kompetitif atau kompetitif dari enzim CYP oleh obat kedua, dan efek yang terjadi mungkin terjadi dengan cepat. Contoh dari inhibitor enzim di hati termasuk cimetidine, flukonazol dan eritromisin. Hasil kompetitif enzim inhibisi dengan penambahan agen kedua adalah metabolisme lebih lambat dari obat pertama, konsentrasi obat plasma yang lebih tinggi, dan resiko toksisitas. Dalam kasus penghambatan kompetitif, metabolisme kedua obat dapat dikurangi, sehingga konsentrasi yang diharapkan menjadi lebih tinggi dari masing-masing obat.

### **3. Interaksi Akibat Perubahan dalam Pengikatan Protein (Protein Binding)**

Obat yang terdapat dalam plasma baik itu terikat secara reversibel pada protein plasma dapat pula dalam keadaan bebas/tidak terikat. Protein plasma utama yang membentuk ikatan obat-protein plasma adalah albumin dan 1-asam glikoprotein yang merupakan obat bebas yang dapat memberikan efek farmakologis. Obat dapat bersaing satu sama lain pada situs pengikatan protein plasma, dan ketika hal ini terjadi, satu obat dapat menggantikan lain yang sebelumnya terikat pada protein.

Pemindahan obat dari binding-sites ini akan meningkatkan konsentrasi agen yang tidak terikat dan kemungkinan dapat mengakibatkan toksisitas. Biasanya beberapa obat ada yang terdapat pada situs protein binding yang tinggi sampai melebihi 90%. Jadi bahkan penurunan kecil protein-binding secara signifikan dapat

meningkatkan konsentrasi bebas obat. Obat yang biasanya sangat terikat dengan protein (protein-binding), dan yang mungkin berpartisipasi dalam interaksi ikatan adalah obat antikonvulsan dan warfarin.

#### **4. Interaksi Akibat Perubahan Ekskresi Ginjal**

Sebagian besar obat yang dieliminasi oleh ginjal diekskresikan melalui filtrasi pasif glomerulus. Beberapa obat dieliminasi melalui sekresi tubular aktif yaitu seperti penisilin, sefalosporin, dan sebagian besar diuretik. Sekresi aktif dapat dihambat oleh agen sekunder seperti simetidin, obat-obat antiinflamasi nonsteroid dan probenesid, dengan mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat dalam serum dan penurunan konsentrasi obat dalam kemih. Dalam beberapa kasus, dapat menyebabkan interaksi yang diinginkan, sementara yang lain dapat menyebabkan hasil terapi yang merugikan.

##### **b. Interaksi Farmakodinamik**

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Gitawati, 2008).

Contoh golongan obat antidiabetes yang terjadi interaksi dengan obat antihipertensi  
(Stockley, edisi 8):

<b>Golongan obat</b>	<b>Efek obat yang terjadi</b>
Antidiabetes + Beta blokker	Menyebabkan hipoglikemia
Antidiabetes + Thiazid diuretik	Menyebabkan penurunan sekresi insulin
Sulfonilurea + ACE Inhbitor	Dapat menyebabkan hipoglikemia
Insulin + Beta blokker	Mengurangi absorbs insulin
Insulin + Thiazid diuretik	Meningkatkan kadar glukosa puasa
Anidiabetes + ACE inhibitor	Meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia
Sulfonylurea + calcium chanel bloker	Meningkatkan hiperglikemia
Antidiabetes + loop diuretik	Menyebabkan meningkatkan kadar gula darah
Sulfonilurea + loop diuretik	Meningkatkan kadar gula darah
Thiazid diuretik + Calsium chanel bloker	Meningkatkan kadar AUC
ACE inhibitor + Angiotensin reseptor bloker	Adverse renal effects dan menyebabkan hiperglikemia
Beta bloker + ACE inhibitor	Meningkatkan efek hipotensin

## 2.7 Kategori Umur

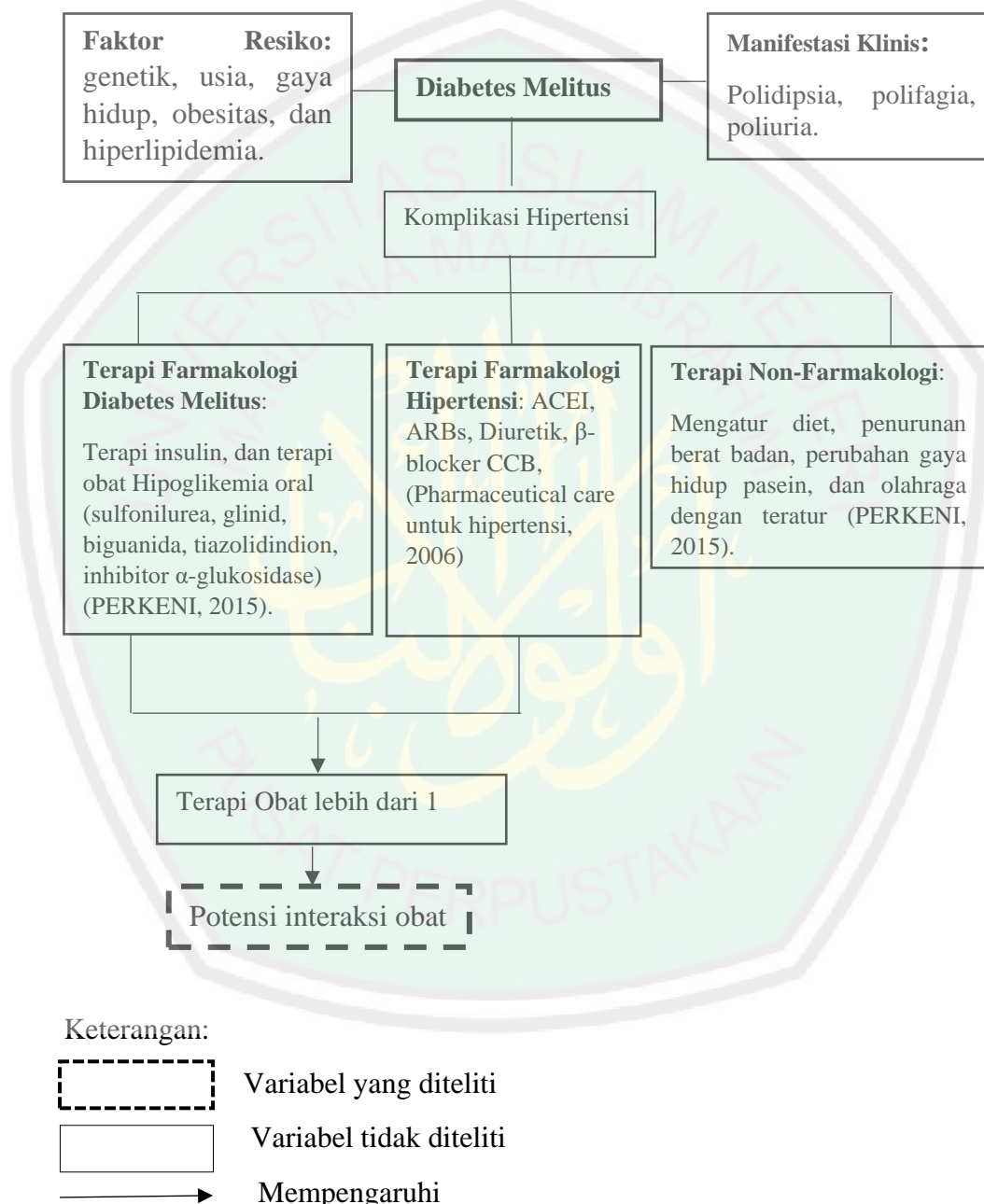
Kategori umur menurut Depkes RI, 2009:

- 0-5 tahun = masa balita
- 5-11 tahun = masa kanak-kanak
- 12-16 tahun = masa remaja awal
- 17-25 tahun = masa remaja akhir
- 26-35 tahun = masa dewasa awal
- 36-45 tahun = masa dewasa akhir
- 46-55 tahun = masa lansia awal
- 56-65 tahun = massa lansia akhir
- 65- sampai atas = masa manula

### BAB III

#### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA

##### 3.1 Bagian Kerangka Konseptual



**Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian**

### 3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Diabetes melitus tipe 2 merupakan masalah kesehatan dunia dengan peningkatan insiden dan biaya yang tinggi dengan hasil yang buruk (Perkini, 2015). Faktor resiko genetik, usia, gaya hidup, obesitas, dan penyakit seperti hiperlipidemia dapat menyebabkan DM tipe 2. DM tipe 2 terjadi karena penurunan sekresi insulin dengan atau tanpa penurunan sensitivitas reseptor insulin sehingga glukosa tinggi dalam darah (hiperglikemia). Hal tersebut ditandai dengan gejala polidipsia, polifagia, dan poliurea. Penderita diabetes melitus dalam perjalanan penyakitnya jarang ditemukan dengan penyakit tunggal, karena penderita diabetes melitus mempunyai peluang besar untuk mengalami komplikasi. Pada umumnya penderita DM tipe 2 menderita hipertensi dimana diperkirakan prevalensinya mencapai 50-70% (Amiruddin, 2007).

Terapi non-farmakologi dan farmakologi merupakan terapi yang digunakan untuk meregulasi kadar gula darah pada pasien DM tipe 2 dan mengontrol tekanan darah pada hipertensi. Terapi non farmakologi seperti perubahan gaya hidup pasien, penurunan berat badan, mengatur diet, dan latihan jasmani teratur juga akan berpengaruh terhadap kontrol gula darah yang juga dapat mempengaruhi kadar HbA1c (PERKENI, 2015). Terapi farmakologi adalah terapi yang menggunakan oral antidiabetes (OAD) atau kombinasi dengan insulin dan terapi obat antihipertensi. Terapi DM tipe 2 meliputi terapi insulin dan terapi obat hipoglikemia oral yakni, golongan sulfonilurea, glinid, biguanida, tiazolidindion, dan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase (PERKINI, 2015). Sedangkan terapi hipertensi meliputi obat golongan



ACE inhibitor, ARBs, diuretik, beta-blocker dan golongan obat CCB (Pharmaceutical care untuk hipertensi, 2006).

Melalui rekam medis pasien yang sudah terdiagnosa DM tipe 2 komplikasi hipertensi, dapat diketahui pula obat-obat yang diberikan. Penderita DM tipe 2 komplikasi hipertensi cenderung menerima polifarmasi atau terapi lebih dari 1 obat. Semakin banyak obat yang dikonsumsi seringkali dikaitkan dengan potensi yang lebih besar untuk terjadinya interaksi obat dan efek samping.

Analisis untuk mengetahui adanya interaksi obat pada pasien DM tipe 2 komplikasi hipertensi ditunjukkan untuk mendukung keberhasilan terapi. Adanya terapi sebagaimana telah dijelaskan oleh Perkeni (2015) bertujuan untuk perbaikan kapasitas fungsional, kualitas hidup, morbiditas, dan prognosis.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini termasuk jenis penelitian non-eksperimental observasional dengan rancangan penelitian retrospektif. Disebut rancangan non-eksperimental observasional karena subjek uji diamati tanpa mendapat perlakuan terlebih dahulu. Evaluasi dilakukan terhadap penatalaksanaan DM tipe 2 komplikasi hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada rekam medik pasien periode Januari-Desember 2016. Retrospektif sendiri adalah penelusuran data masa lalu pasien dari catatan rekam medis yang diperoleh dari unit rekam medis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016.

#### **4.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **4.2.1 Waktu**

Pengambilan data penelitian dilaksanakan pada bulan Juli-Agustus 2017 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016.

##### **4.2.2 Tempat Penelitian**

Pelaksanaan ini dilakukan di ruang rekam medis RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dengan alamat Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang.

#### **4.3 Populasi dan Sampel**

##### **4.3.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian adalah subjek (manusia, klien atau rekam medis) yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan (Nursalan, 2008). Populasi dalam

penelitian ini adalah seluruh rekam medik pasien rawat inap dengan diagnose diabetes mellitus tipe 2 komplikasi penyakit hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 yakni 56 sampel.

#### **4.3.2 Sampel dan besar sampel**

##### **4.3.2.1 Sampel**

Sampel adalah sebagian dari jumlah dan karakteristik yang dimiliki populasi tersebut (Sugiyono, 2005). Sampel dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2 dan komplikasi penyakit hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016.

##### **4.3.2.2 Besar sampel**

Pada penelitian evaluasi interaksi obat pada pasien rawat inap dengan diagnose diabetes melitus tipe 2 komplikasi hipertensi di RSUD Dr. Saiful Aanwar Malang tahun 2016, besarnya sampel yang dianalisis sebanyak 56 sampel.

##### **3.2.2.3 Teknik Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *Total Sampling*. Total Sampling adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi.

#### **4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **4.4.1 Variabel Penelitian**

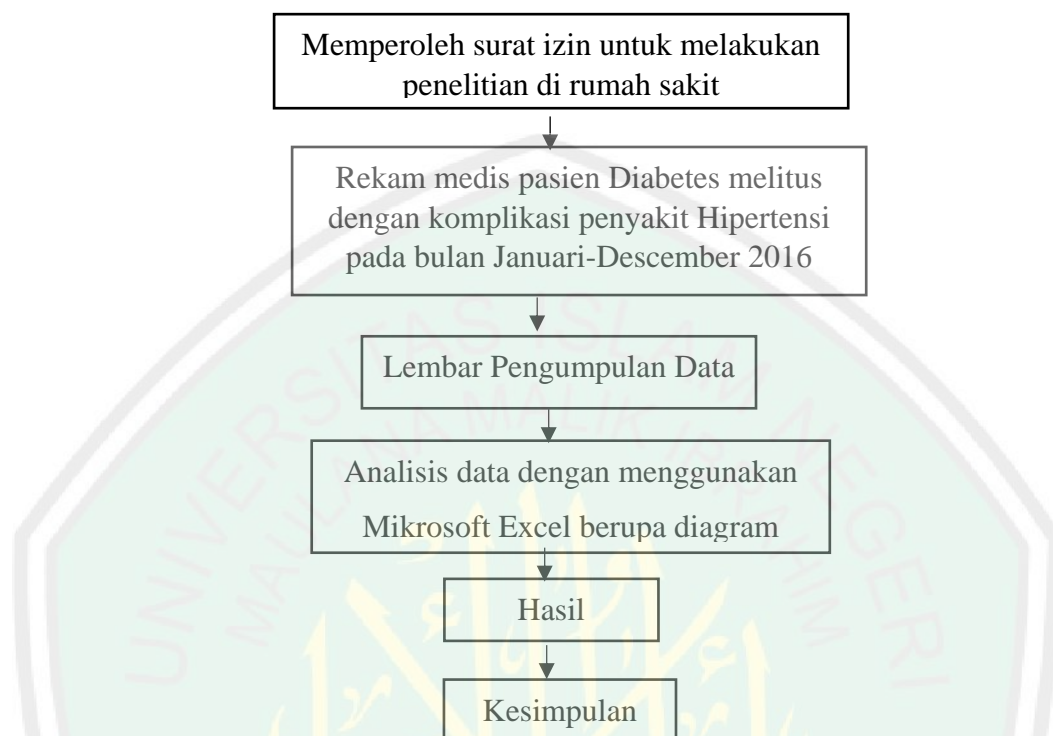
Variabel dalam penelitian ini adalah interaksi obat.

#### 4.4.2 Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah:

1. Interaksi obat merupakan jenis obat-obatan yang berinteraksi dan efek yang dihasilkan berdasarkan buku Stockleys *Stockley's Drug Interaction 8<sup>th</sup> edition*.
2. Rekam medis adalah data rekam medis merupakan data demografi pasien, meliputi nama, jenis kelamin, usia, data-data diagnosis, dan jenis obat yang digunakan beserta keterangan penggunaan.
3. Jenis obat adalah jumlah jenis obat yang diresepkan pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi yang diagnosa di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
4. Data lab merupakan hasil pemeriksaan laboratorium dan sebagai informasi atau untuk menilai status klinik pasien DM tipe 2 komplikasi dengan hipertensi meliputi, nilai tekanan darah, HbA1c (*Hemoglobin A1c*), nilai GD2PP (*Kadar glukosa post prandial*), dan nilai GDP (*Kadar glukosa puasa*) di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

#### 4.5 Prosedur Pengumpulan Data



**Gambar 4.1: Skema Alur Penelitian**

#### 4.6 Analisis Data

Pengolahan data rekam medis untuk mengetahui gambaran pasien DM tipe 2 komplikasi hipertensi dan obat-obatan yang diberikan pada pasien dilakukan secara deskriptif dengan hasil berupa persentase menggunakan *Microsoft Excel* 2013. Adanya interaksi obat dilihat dari golongan obat pada obat-obatan pasien lalu ditinjau mekanisme kerja interaksi obat berdasarkan buku *Stockley's Drug Interaction 8<sup>th</sup> edition*.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Interaksi obat merupakan segala perubahan efek yang ada dalam suatu obat dengan pemakaiannya bersama dengan obat lainnya atau suatu kejadian terjadi perubahan pada proses farmakokinetika dan farmakodinamika obat. Kejadian interaksi obat tidak hanya ditemukan secara teoritis melainkan juga melalui studi-studi kasus yang digali pada terapi pasien. Meskipun secara konvensional penemuan interaksi obat juga didasarkan pada uji-uji laboratorium dan karakteristik obat, pasangan obat yang mulanya dianggap tidak berinteraksi kemudian ditemukan *outcome* yang berbeda pada pasien lantas dapat menjadi acuan bahwa obat-obat tersebut berpotensi mengalami interaksi. Dengan demikian, studi interaksi obat menjadi sebuah studi yang dinamis dan berkelanjutan.

Seorang apoteker berperan dalam memberikan informasi mengenai informasi tentang obat, pencegahan dan pengendalian penyakit dengan berbasis bukti ilmiah. Sebagaimana firman Allah SWT. dalam surat Al-Isra' (17) ayat 36:

وَلَا تَقْفُ مَا لَيْسَ لَكَ بِهِ عِلْمٌ ۚ إِنَّ السَّمْعَ وَالْبَصَرَ وَالْفُؤَادَ كُلُّ أُولَٰئِكَ

كَانَ عَنْهُ مَسْنُوءًا

Artinya: “Janganlah engkau berkata apa yang engkau tidak berilmu. Sesungguhnya pendengaran, penglihatan, dan hati semua itu diminta pertanggungjawabannya” (QS. Al-Isra’: 36).

Berdasarkan tafsir Al-Qurraanul Majid An-Nur oleh ash-Shiddieqy (2000), ayat di atas memiliki penafsiran bahwa Allah SWT tidak menganjurkan manusia menggali informasi yang tidak diketahui kebenarannya baik dalam ucapan maupun perbuatan. Dijelaskan pula dalam kitab tersebut bahwasanya Ibnu Abbas berkata agar manusia tidak menjadi saksi selain dari apa yang dilihat oleh mata, didengar oleh telinga, dan diingat oleh ingatan manusia. Ada pula yang menyatakan bahwa yang dilarang menetapkan sesuatu berdasarkan prasangka atau asumsi saja.

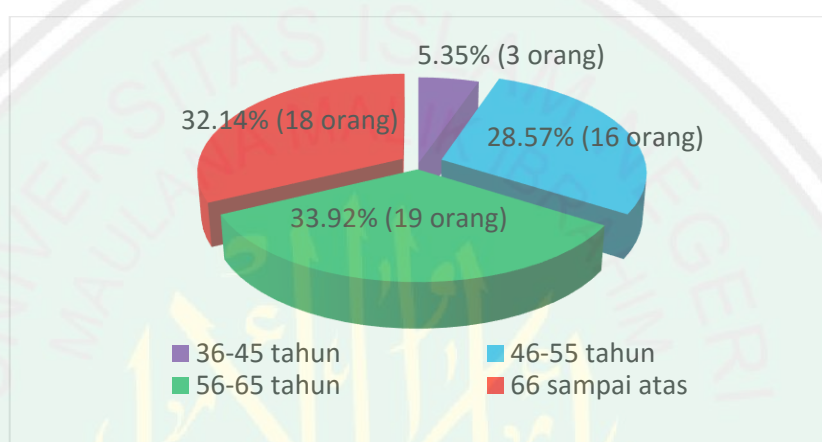
Untuk mengatasi permasalahan interaksi obat, farmasis harus memberikan informasi mengenai interaksi obat kepada pasien melalui sumber-sumber yang berdasarkan pada ilmu pengetahuan. Sehingga kajian interaksi obat yang dilakukan valid dan informasi yang diberikan kepada pasien benar. Penelitian mengenai evaluasi interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe-2 dengan komplikasi hipertensi dilaksanakan di ruang rekam medis rawat inap RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan September 2017 menggunakan rekam medis pasien periode 2016 sejumlah 56 rekam medis dengan menggunakan teknik *total sampling*. Penelitian dilaksanakan dengan merekapitulasi data demografi pasien, dan data penggunaan obat.

### **5.1 Data Demografi Pasien**

Data demografi pasien menggambarkan profil sampel di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang meliputi umur, jenis kelamin, dan jumlah beserta jenis penyakit yang diderita pasien berdasarkan diagnosis.

### 5.1.1 Umur

Umur pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar berkisar antara 44-86 tahun. Berikut adalah data karakteristik umur pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016:



Gambar 5.1 Karakteristik umur pasien

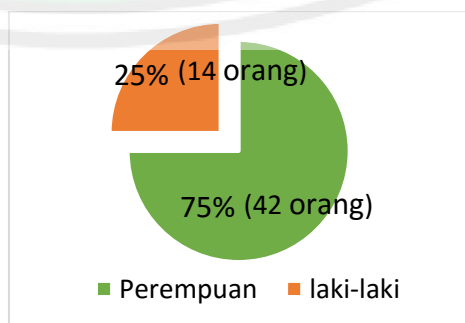
Dari gambar di atas dapat dilihat bahwa pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar, dari total 56 pasien berada pada umur di atas 40 tahun. Pada penelitian ini usia pasien yang paling banyak mengidap diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yaitu pada usia 56-65 tahun sebanyak 19 orang pasien dengan persentase 33.92% dimana pada usia ini merupakan usia pada masa lansia akhir dan pada usia 66 sampai atas 18 orang pasien dengan persentase 32.14% dan pada usia 46-55 tahun sebanyak 16 pasien dengan persentase 28.57% dan usia 36-45 tahun sebanyak 3 pasien dengan persentase 5.35%. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa usia lebih dari 45 tahun berisiko 15 kali untuk menderita diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan usia



15-24 tahun (Irwan, 2010). Secara teoritis, fungsional organ-organ tubuh akan menurun seiring dengan bertambahnya umur. Hal tersebut merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya diabetes melitus pada pasien lanjut usia. Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Yulianto (2010) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta menyebutkan bahwa, karakteristik umur pasien diabetes melitus tipe II komplikasi hipertensi 80% berumur diatas 40 tahun hal ini terjadi dikarenakan oleh faktor degeneratif yaitu menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel  $\beta$  dalam memproduksi insulin untuk memetabolisme glukosa (Pangemanan, 2014). Pada pendapat lain menyatakan bahwa kemungkinan lain terjadinya diabetes ini adalah karena sel-sel jaringan tubuh tidak peka atau resisten terhadap insulin karena faktor usia (Tandra, 2007).

### 5.1.2 Jenis Kelamin

Jumlah pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang lebih banyak berjenis kelamin perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Berikut adalah gambaran jumlah pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 berdasarkan jenis kelamin:



Gambar 5.2 Karakteristik jenis kelamin pasien

Dari gambar di atas diketahui bahwa jumlah pasien wanita lebih banyak dari pada jumlah pasien pria. Presentase jumlah pasien wanita sebesar 75 % sedangkan presentase jumlah pasien pria sebesar 25 %. Menurut penelitian Purnomo (2013) menyatakan bahwa pada kasus melitus lebih banyak terdapat pada wanita dibandingkan pria hal ini kemungkinan karena pada perempuan terjadi masa pra menopause dan menopause dengan ditambah faktor-faktor lain seperti gaya hidup, kurang aktifitas fisik, faktor stres, dan lain sebagainya.

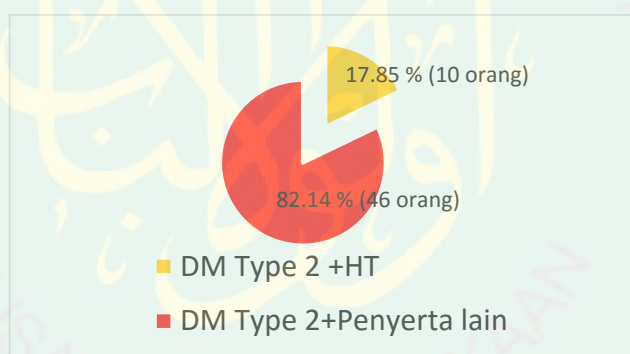
Sedangkan menurut analisis data Riskesdas (2007) yang dilakukan oleh Irwan mendapatkan bahwa wanita lebih beresiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Sindrom siklus bulanan (*premenstrual syndrome*) dan *pasca-menopause* yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi. Gangguan menstruasi merupakan indikator penting yang menunjukkan adanya gangguan fungsi sistem reproduksi yang dapat dihubungkan dengan peningkatan resiko berbagai penyakit seperti penyakit metabolik yaitu diabetes mellitus. Hal tersebut dikarenakan terdapat dua hormon yang memiliki efek antagonis terhadap kadar glukosa darah yaitu reseptor hormon estrogen pada sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan pelepasan insulin yang merupakan hormon terpenting dalam homeostasis glukosa dalam darah (Alonso-Magdalen, 2008). Dan hormon progesteron yang memiliki sifat anti-insulin serta dapat menjadikan sel-sel kurang sensitif terhadap insulin yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin dalam tubuh (Syamsu, 2006).

Selain itu, pada wanita yang sedang hamil terjadi ketidakseimbangan hormonal. Hormon progesterone menjadi tinggi sehingga meningkatkan sistem

kerja tubuh merangsang sel-sel berkembang. Selanjutnya tubuh akan memberikan signal lapar dan pada puncaknya menyebabkan sistem metabolisme tubuh tidak bisa menerima langsung asupan kalori sehingga menggunakannya secara total sehingga terjadi peningkatan kadar gula darah saat kehamilan (Irwan, 2010).

### 5.1.3 Diagnosa Pasien

Diagnosa pasien menggambarkan penyakit yang diderita oleh pasien beserta jenis komplikasi dari penyakit. Pasien diabetes mellitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang dinyatakan memiliki diagnose diabetes melitus komplikasi hipertensi sebanyak 10 orang (17.85%) dan 46 pasien (82.14%) lainnya memiliki penyakit penyerta.



Gambar 5.3 Jumlah penyakit yang diderita berdasarkan diagnosis

#### Keterangan:

*DM Tipe 2* = Diabetes mellitus tipe 2, *HT* = Hipertensi

Menurut teori penyakit penyerta yang sering terjadi pada pasien diabetes mellitus tipe-2 adalah hipertensi. Hipertensi merupakan kondisi dimana tekanan dalam darah tinggi. Penyakit hipertensi pada pasien diabetes mellitus adalah komplikasi makroangiopati (kelainan pada pembuluh darah besar) ini terjadi karena mengerasnya atau tidak elastisnya pembuluh darah sehingga menyebabkan tekanan darah menjadi tinggi (Carlisle, 2005).

Penyakit penyerta yang diderita oleh pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang terdiri atas penyakit anemia, azotemia, gastroenteritis akut, ISK (*infeksi saluran kemis*), hipoalbuminea, syok septik, CVA (*cerebrovascular accident*) atau stroke, dispepsia, hiperurisemia, hipertiroid, pneumonia, TBC, hipokalemia, jantung anemia, encephalopati, aterosklerosis pada jantung, dan paraplegia flaksid.

Tabel 5.1 Jenis Penyakit penyerta pasien diabetes melitus tipe-2

NO	JENIS PENYAKIT	PASIEN	PERSENTASE
1.	Azotemia	7	4.43 %
2.	Hipoalbuminea	7	4.43 %
3.	Anemia	4	2.53 %
4.	CVA	3	1.89 %
5.	Hipokalemia	3	1.89 %
6.	Jantung anemia	3	1.89 %
7.	Syok septik	2	1.26 %
8.	ISK	1	0.63 %
9.	Gastroenteritis akut	1	0.63 %
10.	Hipertiroid	1	0.63 %
11.	Hiperurisemia	1	0.63 %
12.	Pneumonia	1	0.63 %
13.	TBC	1	0.63 %
14.	Encephalopati	1	0.63 %
15.	Aterosklerosis pada jantung	1	0.63 %
16.	Paraplegia flaksid	1	0.63 %

Pada penelitian ini, 2 penyakit penyerta terbanyak (setelah hipertensi) pada penderita diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit hipoalbuminea dan azotemia dengan persentase (4.43%). Azotemia merupakan kelainan nilai kreatinin di darah pada ginjal meningkat. Diabetes melitus yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Penyakit yang akibat komplikasi mikrovaskuler yang dapat terjadi pada pasien diabetes yaitu retinopati dan nefropati diabetik (Waspadji, 2009).

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi gangguan pada fungsi ginjal yang dapat menyebabkan gagal ginjal pada penderita DM. Seseorang penderita diabetes yang sudah mengalami komplikasi gagal ginjal disertai dengan peningkatan tekanan darah akan mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya gagal ginjal tahap akhir. Gagal ginjal tersebut akan mengakibatkan peningkatan kadar kreatinin, hal ini dikarenakan kreatinin tidak akan mampu lagi difiltrasi dan diekresikan secara sempurna oleh ginjal (Suryawan, 2016). Kadar glukosa darah yang tinggi dalam tubuh secara perlahan mampu merusak selaput filtrasi, karena glukosa akan bereaksi dengan protein sehingga mampu mengubah struktur dan fungsi sel termasuk membran basal glomerulus. Lapisan penghalang protein yang rusak akan mengakibatkan terjadinya kebocoran protein ke urin (albuminuria), hal ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan fungsi ginjal (Mahara, 2016).

Hipoalbuminea adalah kondisi di mana kadar albumin rendah atau kurang dari nilai normal 3,5 r/dL. Beberapa kondisi yang mendasari terjadinya hipoalbumin bermacam-macam, yaitu gangguan sintesa di hepar, kebocoran kapiler (keluarnya albumin dari intravaskuler menuju ke ekstrasvaskuler), dan peningkatan permeabilitas glomerulus ginjal yang menyebabkan abnormalitas ekresi albumin (Ballmar, 2001). Diabetes melitus tipe 2 mejadi salah satu penyakit yang dapat disertai terjadinya hipoalbumin. Hal ini berkaitan dengan kerusakan vaskuler yang berakibat hilangnya albumin melalui membran kapiler menuju ruang interstitial atau dikarenakan kerusakan pada membran basali glomerulus sehingga terjadi abnormalitas ekresi albumin berupa microalbuminuria atau proteinuria (Nosadini,

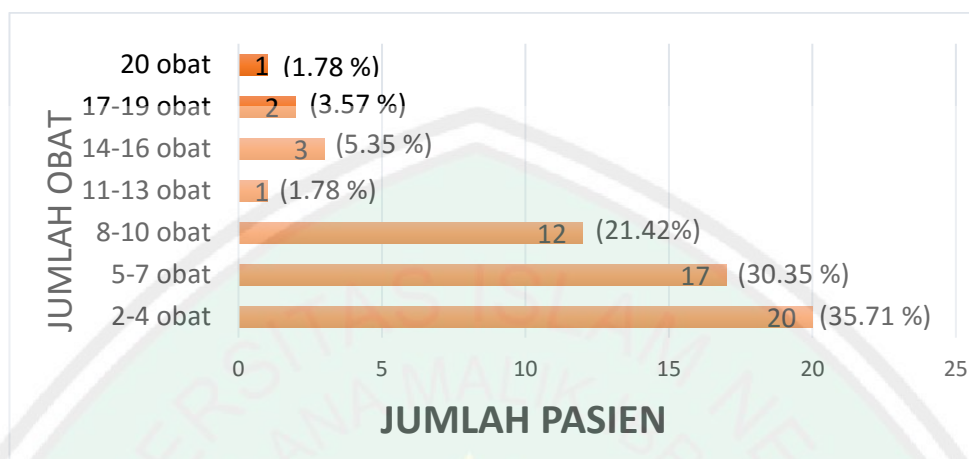
et al, 2006). Sedangkan anemia merupakan penyakit yang penurunan kadar hemoglobin dalam darah dan merupakan suatu kondisi dimana jumlah sel darah merah yang mempunyai kapasitas membawa oksigen tidak dapat mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh. Anemia merupakan salah satu bagian dari komplikasi kronis yang terjadi jika penyakit DM tidak dikelola dengan baik. Kontrol glikemik yang buruk menyebabkan terjadinya neuropati otonom sehingga mengganggu produksi eritropoitin dan pelepasannya karena sebagian mekanisme tersebut diatur oleh sistem saraf otonom, selain itu juga terjadi kerusakan arsitektur ginjal karena hiperglikemia kronis dan akibat terbentuknya *advanced glycation end products* (AGEs). Yang akhirnya dapat menyebabkan terjadinya anemia pada pasien DM.

Pasien dengan penyakit gastroenteritis akut, ISK (*infeksi saluran kemih*), hipoalbuminea, syok septik, CVA (*cerebrovascular accident*) atau stroke, dispepsia, hiperurisemia, hipertiroid, pneumonia, mandibula, TBC, hipokalemia, jantung anemia, ensefalopati, aterosklerosis pada jantung, dan paraplegia flaksid, hal ini sesuai dengan jurnal yang dikeluarkan oleh Carlisle bahwa pasien dengan hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi lain seperti neuropati, retinopati, hipertensi dll (Carlisle, 2005).

## 5.2 Data Penggunaan Obat

Jumlah obat yang diberikan kepada pasien diabetes mellitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang paling sedikit adalah 2 jenis obat dan paling banyak mencapai 12 jenis obat. Obat-obatan meliputi obat intravena dan oral. Berikut gambar jumlah obat yang diberikan pada pasien

selama perawatan, baik itu obat diabetes mellitus tipe-2 komplikasi dengan hipertensi maupun obat untuk penyakit atau indikasi lain.



Gambar 5.4 Jumlah obat yang diberikan pada pasien

Pasien diabetes mellitus tipe-2 komplikasi hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang mengkonsumsi 2-4 obat memiliki jumlah penyakit penyerta yang beragam, terdiri atas 1 penyakit penyerta, dan 2 penyakit penyerta tetapi tidak melebihi dari 2 penyakit penyerta yaitu pada 20 pasien. Sedangkan pada terapi pasien yang mengkonsumsi 5-13 obat memiliki 1 hingga 2 penyakit penyerta. Namun seluruh pasien yang menerima terapi 14-19 obat, semuanya pasien memiliki 2 penyakit penyerta. Dan pasien yang menerima obat 20 memiliki 2 penyakit penyerta dan dirawat selama 1 bulan. Dari tabel diatas dapat diketahui bahwa semakin banyak penyakit penyerta yang diderita pasien maka semakin banyak pula jumlah obat yang dikonsumsi oleh pasien.

Pada penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ayu (2017) dimana dikatakan bahwa jumlah item obat yang diberikan pada pasien selama 1 bulan paling banyak yaitu 2-4 jumlah obat dengan frekuensi 25 responden (47,2%). Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi pemberian obat pada

pasien, diantaranya: pertimbangan manfaat dan resiko, penggunaan obat yang paling dikenal dan teruji secara klinis, penyesuaian obat dengan kebutuhan individu, penyesuaian dosis obat secara individual, dan pemilihan cara pemberian obat yang paling aman (Junaidi, 2012). Dengan begitu, meskipun pasien memiliki kesamaan jumlah dan jenis penyakit penyerta dapat menerima terapi yang berbeda. Karena dalam sebuah terapi, kondisi individu pasien menjadi pertimbangan dalam pemilihan obat.

### 5.2.1 Golongan Obat

Beberapa obat yang berada pada satu kelas terapi atau kelompok yang sama dikategorikan sebagai 1 jenis obat dengan asumsi obat-obatan tersebut memiliki mekanisme atau efek yang sama. Berikut adalah daftar obat dan golongan obat yang diberikan pada pasien diabetes melitus rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016:

Tabel 5.2 Profil Golongan Obat Antidiabetes Melitus

No	Golongan Obat Antidiabetes	Jumlah Obat	Persentase (%=100)
1.	Insulin	43	74.13 %
2.	Biguanid	8	13.79 %
3.	Sulfonilurea	5	8.62 %
4.	Alfa-glukosidase	2	3.44 %
<b>Jumlah</b>		<b>58</b>	<b>100 %</b>

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui bahwa obat antidiabetes paling banyak digunakan adalah insulin dibandingkan obat antidiabetes lain yakni sebesar 43 (74.13%). Penggunaan insulin biasanya dibutuhkan oleh orang dengan diabetes melitus tipe 1. Tapi orang dengan diabetes tipe 2 juga ada yang membutuhkan insulin. Hal ini sesuai dengan yang dikatakan dalam buku (PERKENI, 2015), bahwa walaupun sebagian besar penderita diabetes melitus tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30 % ternyata memerlukan terapi insulin disamping



terapi hipoglikemik namun terapi insulin dapat dimulai saat kadar HbA1c mencapai 8-10 %.

Dari data laboratorium pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 kebanyakan pasien memiliki nilai HbA1c lebih di atas nilai normal yaitu rata-rata 8,40 %.

Tabel 5.3 Profil Golongan Obat Antihipertensi

No	Golongan Obat Antihipertensi	Jumlah Obat	Persentase (%=100)
1.	Calcium Channel Blocker (CCB)	38	35.51 %
2.	Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB)	33	30.84 %
3.	Diuretik	17	15.88 %
4.	Angiotensin Converting Enzim Inhibitor (ACEI)	11	10.28 %
5.	Beta-blocker	5	4.67 %
6.	Alfa adrenergik agonis	3	2.80 %
<b>Jumlah</b>		<b>107</b>	<b>100 %</b>

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 banyak menerima terapi obat antihipertensi golongan CCB yaitu sebanyak 38 obat dengan persentase (35.51%). CCB direkomendasikan sebagai pilihan untuk merawat hipertensi pada pasien diabetes. Obat ini tidak mempengaruhi sensitivitas insulin atau metabolisme glukosa, tidak berbahaya, berfungsi untuk reduksi stroke dan menjadi obat antihipertensif yang ideal untuk pasien diabetes komplikasi hipertensi (Saseen dan Carter, 2005). Menurut JNC 8 CCB lebih digunakan dikarenakan obat ini cocok untuk mengatasi hipertensi pada pasien yang lanjut usia. Dan menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan (*voltage sensitive*), sehingga mengurangi

masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Relaksasi otot vaskular menyebabkan vasodilatasi dan berhubungan dengan reduksi tekanan darah (Dipiro, et al., 2008).

Tabel 5.4 Profil Golongan Obat Penyakit Penyerta

No	Golongan Obat Penyakit Penyerta	Jumlah Obat	Persentase (%=100)
1.	Obat Saluran cerna	89	34.90%
2.	Antibiotik	41	16.07 %
3.	NSAID	29	11.37 %
4.	Vitamin, mineral, suplemen	21	8.23 %
5.	Statin	20	7.84 %
6.	Anti jamur	14	5.49 %
7.	Obat SSP	8	3.13 %
8.	Xantin oksidase	7	2.74 %
9.	Nitrat	6	2.35 %
10.	Mukolitik (N-acetyl cistein)	5	1.96 %
11	Antiplatelet	4	1.56 %
12	Calcium karonat (CaCo3)	4	1.56 %
13	Kalitake	3	1.17 %
14	Histamin	2	0.78 %
15.	Racikan OAT	1	0.39 %
16.	Bronkodilator	1	0.39 %
<b>Jumlah</b>		<b>255</b>	<b>100 %</b>

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa golongan obat untuk terapi penyakit penyerta yang banyak digunakan adalah obat saluran cerna yaitu 89 obat dengan persentase 34.90 %. Gangguan fungsi saluran cerna ternyata merupakan masalah yang sering ditemui pada penderita-penderita diabetes melitus, dimana terjadi apabila kadar glukosa tinggi akan meningkatkan AGEs (*advanced glycation end products*) yang dapat menghambat ekresi nNOS (*neuronal NOS*) neuron mientrikus. Enzim NOS ini berperan dalam membentuk NO sel-sel saraf. Senyawa NO ini berperan dalam mengatur reflek akomodatif dari fundus gester serta reflex peristaltik usus halus, sehingga bila jumlah NO menurun akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi sistem gastrointestinal (Pasricha, 2013). Dari total 56 pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di

RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016, sebanyak 7 orang pasien mengalami dispepsia, dan 1 orang pasien mengalami gastroenteritis.

### 5.2.2 Jenis Obat yang Digunakan

Jenis obat tiap golongan yang digunakan oleh pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

#### 1. Obat Antidiabetes

##### a. Insulin

Insulin yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 terdiri dari lantus, actrapid, levemir, novorapid, humulin N, drip insulin, dan novomix.

Tabel 5.5 Profil Obat Insulin

No	Jenis Insulin	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Lantus (glargine)	13	30.23 %
2.	Levemir	11	25.58 %
3.	Novorapid	10	23.25 %
4.	Actrapid	3	6.97 %
5.	Drip insulin	3	6.97 %
6.	Humulin	2	4.65 %
7.	Novomix	1	2.32 %
	<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

Insulin yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah sebanyak 13 pasien menerima lantus, 3 pasien menerima actrapid, 11 pasien menerima levemir, 10 pasien menerima novorapid, 2 pasien menerima humulin, 3 pasien menerima drip insulin, dan sebanyak 1 pasien menerima novomix.

Lantus dan levemir merupakan jenis insulin long acting. Insulin ini berfungsi untuk menurunkan kadar glukosa secara bertahap. Efek kedua insulin

tersebut dapat bertahan hingga 24 jam. Novorapid merupakan tipe insulin yang bekerja cepat (*rapid acting*), insulin ini memungkinkan penggantian insulin pada waktu makan secara fisiologis karena mula kerjanya yang cepat, keuntungan lainnya yaitu karena insulin ini dapat diberikan segera sebelum makan tanpa menggunakan kontrol glukosa (Katzung, 2010). Sedangkan humulin N merupakan jenis insulin yang bekerja sedang. Insulin ini digunakan sehari sekali dan bekerja maksimal 4 hingga 8 jam setelah injeksi, efeknya bertahan hingga 18 jam. Lebih dari 50-70% penderita DM tipe 2 mengalami hipertensi (Amiruddin, 2007). Resistensi insulin berperan pada patogenesis hipertensi, insulin merangsang saraf simpatis, meningkatkan reabsorpsi natrium ginjal, mempengaruhi transport kation dan mengakibatkan hipertrofi sel otot polos pembuluh darah yang menyebabkan naiknya tekanan darah (Soegondo, 2009).

#### b. Biguanid

Golongan obat biguanid yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.6 Profil Obat Biguanid

No	Jenis Obat Biguanid	Jumlah Obat	Persentasi (%)
1.	Metformin	8	100 %
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100 %</b>

Biguanid merupakan golongan obat antidiabetik oral. Dari total 56 pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, 8 pasien menerima metformin. Secara teoritis metformin merupakan pilihan untuk pasien dengan berat badan berlebih, tetapi dalam penelitian ini tidak dapat diketahui informasi berat badan pasien, dikarena informasi berat badan tidak

tercantum dalam rekam medis. Metformin yang termasuk golongan biguanid bekerja memperbaiki sensitivitas insulin, menghambat pembentukan glukosa dalam hati, dapat menurunkan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta berdaya menekan nafsu makan sehingga menjadi obat pilihan utama (Siregar, 2005).

### c. Sulfonilurea

Golongan obat sulfonilurea yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.7 Profil Obat Sulfonilurea

No	Jenis Obat Sulfonilurea	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Glimipirid	2	40 %
2.	Gliquidone	3	60 %
<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>100 %</b>

Sulfonilurea merupakan golongan obat antidiabetik oral yang dapat menurunkan kadar glukosa darah pada 85-90% pasien diabetes melitus tipe-2, tetapi hanya efektif apabila sel-sel  $\beta$  *Langerhans* pankreas masih dapat memproduksi insulin (Depkes, 2005). Dalam penelitian ini, obat dari golongan sulfonilurea yang diresepkan adalah glimipirid dan gliquidone. Menurut Depkes (2005) glimipirid lebih sering digunakan karena jarang menimbulkan efek hipoglikemik dan memiliki waktu mula kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal, dan untuk pasien yang berisiko tinggi yaitu pasien usia lanjut. Sedangkan gliquidone adalah obat antidiabetik dengan fungsi untuk menurunkan tingkat gula darah dengan menstimulasi produksi dan pelepasan insulin dari pankreas. Juga meningkatkan pergerakan gula dari darah ke dalam sel di dalam tubuh yang memerlukannya.

#### d. Alfa-glukosidase

Golongan obat alfa-glukosidase yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.8 Profil Obat Alfa-glukosidase

No	Jenis obat alfa-glukosidase	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Acarbose	2	100 %
<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>100 %</b>

Inhibitor alfa-glukosidase (*alpha glucosidase inhibitor*) merupakan salah satu agen antidiabetik yang bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa-glukosidase dalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat golongan ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemi serta tidak berpengaruh pada kadar insulin (Agoes, 1999). Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah gejala gastrointestinal seperti diare dan flatulensi. Efek samping tersebut diakibatkan oleh maldigesti karbohidrat (Preiyanto, 2006).

#### 2. Obat Antihipertensi

##### a. Calcium Channel Blocker (CCB)

Golongan obat calcium channel blocker yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.9 Profil Obat (CCB)

No	Jenis obat (CCB)	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Amlodipine	34	89.47 %
2.	Nefidipine (Adalat)	3	7.89 %
3.	Diltiazem	1	2.63 %
<b>Total</b>		<b>38</b>	<b>100 %</b>

Obat antihipertensi yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah golongan calcium channel blocker. Golongan calcium channel blocker terdiri dari amlodipine dan diltiazem. Dari total 56 pasien diabetes melitus tipe 2 komplikasi hipertensi yang di rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, 34 pasien menerima amlodipine, 3 pasien menerima Adalat (nifedipine), dan 1 pasien menerima diltiazem. Amlodipine bekerja dengan cara menghambat ion kalsium masuk ke dalam vaskularisasi otot polos dan otot jantung sehingga mampu menurunkan tekanan darah (Lakshmi, 2012). Selain sebagai agen antihipertensi, amlodipine juga dapat digunakan untuk pengobatan angina pektoris dengan cara meningkatkan aliran darah ke otot jantung (Ma, 2007). Amlodipine digunakan paling banyak dikarenakan mempunyai kemampuan yang baik dalam menurunkan tekanan darah dalam waktu singkat dan memiliki efek samping yang ringan. Menurut JNC 8 CCB lebih digunakan dikarenakan obat ini cocok untuk mengatasi hipertensi pada pasien yang lanjut usia ( $\geq 60$ ). Berdasarkan data rekam medis pasien dalam penelitian ini dapat diketahui bahwa umur pasien berkisar antara 44-86 tahun.

Nifedipine bekerja dengan menghambat pemasukan kalsium ke dalam sel otot, terutama otot jantung dan pembuluh darah. Sel otot memerlukan kalsium untuk dapat berkontraksi, sehingga penurunan kadar kalsium pada sel otot menyebabkan berkurangnya kontraksi otot. Efek utama nifedipin adalah meleaskan dan melebarkan pembuluh darah kecil sehingga terjadi penurunan tekanan darah. Sedangkan diltiazem merupakan obat yang digunakan untuk

pengobatan angina pectoris, profilaksis angina pectoris varian, hipertensi esensial ringan sampai sedang.

#### b. Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB)

Golongan obat angiotensin II reseptor blocker yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.10 Profil Obat ARB

No	Jenis obat ARB	Jenis obat	Persentase (%)
1.	Valsartan	17	51.51 %
2.	Irbesartan	7	21.21 %
3.	Telmisartan	6	18.18 %
4.	Candesartan	3	9.09 %
<b>Total</b>		<b>33</b>	<b>100 %</b>

Selanjutnya obat yang digunakan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah golongan Angiotensin II reseptor blocker (ARB). Dari total pasien 56, sebanyak 17 pasien menerima valsartan, 7 pasien menerima irbesartan, 6 pasien menerima telmisartan dan 3 pasien menerima candesartan. Valsartan digunakan paling banyak dikarenakan obat ini berfungsi melindungi fungsi ginjal dan memiliki efek samping yang lebih sedikit sehingga cocok untuk penderita hipertensi yang juga menderita diabetes. Pemberian terapi antihipertensi golongan ARB merupakan terapi lini pertama, pada golongan ARB tidak ada reaksi signifikan yang merugikan, dari segi profil efek samping dan efektivitas biaya dapat ditoleransi dengan baik (Sabbah *et al* 2013).



### c. Diuretik

Golongan obat diuretik yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.11 Profil Obat diuretik

No	Jenis obat diuretik	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Furosemid	16	94.11 %
2.	Spirolactone	1	5.88 %
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>100 %</b>

Selanjutnya obat yang digunakan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang adalah golongan diuretik. Dari total pasien 56, sebanyak 16 pasien menerima furosemid, dan 1 pasien menerima spironolaktone. Diuretik mengubah keseimbangan ion natrium dengan cara membatasi konsumsi garam dalam makanan. Perubahan keseimbangan ion natrium dengan obat dilakukan dalam praktik pada tahun 1950 setelah dikembangkannya diuretik tiazid yang aktif secara oral. Obat ini dan senyawa turunannya memiliki efek antihipertensi jika digunakan tunggal, dan obat tersebut meningkatkan khasiat hampir semua obat antihipertensi lainnya (Goodman and Gilman, 2006).

Furosemide adalah suatu diuretik yang bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi ion Na pada *jerat Henle*. Mekanisme aksinya adalah inhibisi reabsorpsi natrium pada *jerat Henle* menarik dan tubulus ginjal distal, mempengaruhi sistem kotransport ikatan klorida, selanjutnya meningkatkan ekresi air, natrium, klorida magnesium dan kalsium.

Pada penelitian ini furosemide banyak digunakan daripada obat diuretik lain, dikarenakan memiliki gangguan saluran cerna yang lebih ringan (Ganiswarna,

1995). Apabila dibandingkan dengan obat HCT, furosemide lebih banyak digunakan karena HCT dapat menyebabkan sering buang air kecil, tubuh terasa lemas dan ingin pingsang, serta adanya denyut jantung yang abnormal (Prasetyo, 2009).

#### d. Angiotensin Converting Enzim Inhibitor (ACEI)

Golongan obat Angiotensin Converting Enzim Inhibitor (ACEI) yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.12 ProfilnObat ACEI

No	Jenis obat ACEI	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Captopril	6	54.54 %
2.	Lisinopril	4	36.36 %
3.	Lamipril	1	9.09 %
<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>100 %</b>

ACEI merupakan obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi. Mekanisme kerjanya adalah menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dimana angiotensin II adalah vasokontruksi poten yang juga merangsang sekresi aldosteron. Beberapa studi menunjukkan kalau ACEI mungkin lebih efektif dalam menurunkan resiko kardiovaskular dari pada obat antihipertensi lainnya. Pada penelitian ini dari total pasien 56, yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sebanyak 6 pasien menerima captopril, 4 pasien menerima Lisinopril dan 1 pasien menerima lamipril.

#### e. Beta-blocker

Golongan obat beta-blocker yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.13 Profil Obat Beta-blocker

No	Jenis obat beta blocker	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Bisoprolol	5	100 %
<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>100 %</b>

Beta blocker telah digunakan pada banyak studi besar untuk hipertensi. Sebelumnya obat ini disarankan sebagai obat lini pertama bersama diuretik. Tetapi, pada kebanyakan trial ini, diuretik adalah obat utamanya, dan beta blocker ditambahkan untuk menurunkan tekanan darah. Bisoprolol digunakan pada pasien DM tipe-2 pada studi UKPDS dan menunjukkan efek yang seimbang, walaupun tidak lebih baik dalam menurunkan resiko kardiovaskular dibandingkan dengan captopril (UKPDS, 1999).

#### f. Golongan $\alpha_2$ adrenergic agonis

Golongan obat alfa-adrenergik agonis yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.14 Profil Obat  $\alpha_2$  adrenergik

No	Jenis obat $\alpha_2$ adrenergic agonis	Jumlah obat	Persentase (%)
1.	Clonidine	3	100 %
<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>100 %</b>

Selain obat-obat tersebut, dalam penanganan hipertensi pada pasien diabetes juga digunakan terapi lainnya yakni clonidine. Clonidine merupakan golongan  $\alpha_2$  adrenergik agonis yang dapat menghasilkan efek sedasi, simpatolitik, dan

analgesik. Clonidine digunakan untuk mengontrol tekanan darah tinggi, membantu mencegah stroke, serangan jantung, dan masalah ginjal (Basker et al, 2009).

### 3. Obat Penyakit Penyerta

Golongan obat penyakit penyerta yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

#### a. Obat saluran cerna

Tabel 5.15 Profil Obat saluran cerna

No	Obat saluran cerna	Jumlah Obat	Persentase (%)
1.	Pompa proton inhibitor (PPI) (Omeprazole, lansoprazole)	49	55.05 %
2.	Anti emitik (Metoclopramid, domperidone)	31	34.83 %
3.	Sucralfat	2	2.24 %
4.	H2 blocker (Ranitidine)	2	2.24%
5.	Antasida	2	2.24 %
6.	Anti diare (Attalpuquite)	2	2.24 %
7.	Obat pencahar (Laxative)	1	1.12 %
<b>Total</b>		<b>89</b>	<b>100 %</b>

Omeprazole dan lansoprazole merupakan obat golongan pompa proton inhibitor (PPI) dan merupakan obat terbanyak diantara obat penyakit penyerta lain yang digunakan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi dengan hipertensi yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Dari total 56 pasien, 20 pasien menerima omeprazole dan 29 pasien menerima lansoprazole. Obat ini bekerja dengan menghambat sekresi asam lambung, baik yang disebabkan oleh makanan, insulin atau kafein. Gangguan fungsi saluran cerna ternyata merupakan masalah yang sering ditemui pada penderita-penderita diabetes melitus, dimana terjadi apabila kadar glukosa tinggi akan meningkatkan AGEs yang dapat menghambat ekresi nNOS (*neuronal NOS*) neuron mientrikus. Enzim NOS ini berperan dalam membentuk NO sel-sel saraf.

Senyawa NO berperan dalam mengatur reflek akomodatif dari fundus gester serta reflex peristaltik usus halus, sehingga bila jumlah NO menurun akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi sistem gastrointestinal (Pasricha, 2013).

Obat anti diabetes dan anti hipertensi hampir semua golongan menyebabkan gangguan pada saluran cerna. Sehingga digunakan obat PPI untuk mengurangi efek samping yang kemungkinan terjadi dan untuk mengobati ulkus peptik pada pasien. Contohnya seperti golongan obat sulfonilurea, biguanid, thiazolidinone, alfa-glukosidase, spironolakton, ACE, dan golongan CCB.

Metoclopramide adalah suatu derivat procainamide merupakan antagonis reseptor dopamine D2 dan reseptor 5HT3, pelepas acetylcholine dan inhibitor cholinesterase, memiliki khasiat prokinetik lambung dan anti emetik dan dapat melewati sawar darah otak. Metoclopramide dapat mengurangi simptom statis lambung dan memperbaiki pengosongan lambung solid maupun liquid, namun antara perbaikan simptom dengan pengosongan lambung tidak berkorelasi (Meari, 1995). Sedangkan domperidone merupakan antiemetik dengan mekanisme kerja menghambat aksi dopamin dengan menginhibisi dopamin pada reseptornya. Obat ini memiliki afinitas yang cukup kuat pada reseptor dopamin D2 dan D3 yang ditemukan dalam CTZ (*Chemoreceptor Trigger Zone*) yang berada pada bagian luar sawar darah otak yang mengatur nausea dan vomit (Champion, et al., 1986). Berdasarkan data rekam medik pasien yang telah dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 hampir seluruh pasien mengeluh mual dan muntah, sehingga digunakan obat golongan antiemetik sangat cocok untuk menjalani terapi oleh pasien.

Selain obat-obat di atas pasien juga menerima obat saluran pencernaan lain seperti: ranitidine (h2 blocker), laxative, sukralfate dan obat anti diare (attalpagite).

#### b. Antibiotik

Golongan obat antibiotik yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.16 Profil Obat Antibiotik

No	Golongan obat antibiotik	Jumlah obat	Persentase (%)
1.	Kuinolon (ciprofloksasin, levofloksasin)	22	53.65 %
2.	Sefalosporin (ceftriaxone, cefoperazone, sefotaksim, ceftazidime, cefadroksil)	13	31.70 %
3.	Antibiotik lain (clindamycin)	3	7.31 %
4.	Makrolida (azitromicin)	1	2.43 %
5.	Aminoglikosida (amikasin)	1	2.43 %
6.	Nitrofurantion	1	2.43 %
<b>Total</b>		<b>41</b>	<b>100 %</b>

Antibiotik merupakan golongan obat terbanyak kedua diantara obat penyakit penyerta yang digunakan pada terapi pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Dari 56 pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, 3 pasien menerima clindamicin, 5 pasien menerima ceftazidin, nitrofurantion, amikasin, cefotaxime, azitromisin, 4 pasien menerima cefoperazon, 6 pasien menerima ceftriaxone, 7 pasien menerima levofloksasin, 1 pasien menerima cefadroksil dan 15 pasien menerima ciprofloksasin.

Digunakan antibiotik pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi dikarenakan untuk mengatasi infeksi bakteri yang disebabkan oleh penyakit ulkus diabetik, gangguan saluran pencernaan, dan untuk mencegah infeksi kulit

(kaki). Berdasarkan data rekam medis dari total 56 pasien sebanyak 10 orang pasien mengeluh nyeri, bengkak, keluar darah dan nanah pada kaki, selain itu pasien memiliki demam tinggi yaitu 41 °c di atas batas normal yang dapat menunjukkan tanda-tanda dari infeksi bakteri sehingga menggunakan antibiotik sangat dianjurkan.

### c. NSAID

Golongan obat NSAID yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.17 Profil Obat NSAID

No	Jenis obat NSAID	Jumlah obat	Persentase (%)
1.	Paracetamol	15	51.72 %
2.	Aspirin	9	31.03 %
3.	Santagesic	1	3.44 %
4.	Na. diklofenak	1	3.44 %
5.	Antrain	1	3.44 %
6.	Ketorolak	1	3.44 %
7.	Metamizol	1	3.44 %
<b>Total</b>		<b>29</b>	<b>100 %</b>

Pada pasien DM dengan komplikasi hipertensi memerlukan analgesik untuk mengatasi nyeri yang dialami. Penggunaan analgesik non-opioid ini adalah untuk menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat, bekerja dengan cara menghalangi terbentuknya rangsangan pada reseptor nyeri di saraf perifer. Di samping itu juga dapat berdaya antipertik. Paracetamol digunakan untuk mengatasi demam pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016. Menurut data rekam medis pasien memiliki demam tinggi yaitu 41 °c di atas batas normal.

Digunakan paracetamol paling banyak dikarenakan paracetamol mempunyai efek samping yang lebih rendah dan lebih aman dibandingkan obat analgetik dan antipiretik lain.

#### d. Obat SSP

Golongan obat SSP yang diberikan pada pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 5.18 Profil Obat SSP

No	Jenis golongan obat SSP	Jumlah obat	Persentase (%)
1.	Psikotropik (Clopromazine, diazepam)	3	37.5 %
2.	Anti Epelesi (fenitoin)	2	25 %
3.	Anti depresan (amitriptilin)	1	12.5 %
4.	Anti konvulsin (gabapentin)	1	12.5 %
5.	Mertigo	1	12.5 %
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100 %</b>

Obat SSP (sistem saraf pusat) terdiri dari beberapa golongan obat diantaranya adalah golongan obat psikotropik, anti epelesi, anti depresan, anti konvulsin dan obat mertigo. Dari total 56 pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang di rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, sebanyak 3 pasien menerima obat psikotropik (klopromazine, diazepam), 2 pasien menerima obat anti epelesi (fenitoin), 1 pasien menerima obat anti depresan (amitriptilin), 1 pasien menerima obat anti konvulsin (gabapentin) dan 1 pasien menerima obat mertigo.

Penggunaan obat ini untuk mengatasi mual dan muntah yang sering terjadi pada penderita DM karena asam lambung meningkat maupun efek samping obat lain. Dan mungkin diberikan obat ini dikarenakan dokter ingin pasien cukup istirahat dan untuk menghilangkan rasa nyeri di kaki (ngeluhan pasien sakit di kaki dan luka).



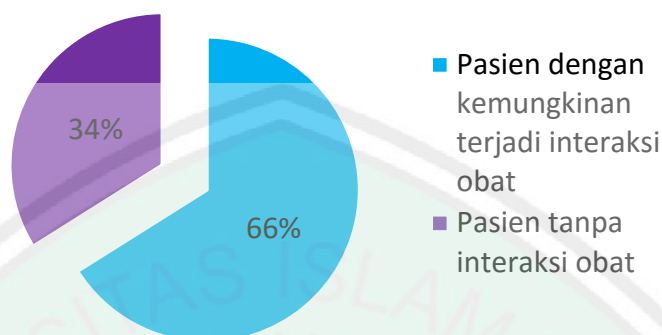
#### **e. Obat-obat penyakit penyerta lain**

Selain obat-obat untuk penyakit penyerta di atas, pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi yang di rawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 juga menerima obat untuk penyakit penyerta lain yakni, sebanyak 21 pasien menerima vitamin, mineral dan suplemen dengan persentase 8.23%, 14 pasien menerima obat anti jamur (flukonazole, metranidazol, kotrimoksazol), 20 pasien menerima obat golongan statin (simvastatin, atorvastatin, fibrat, dan gemfibrozil), 7 pasien menerima obat golongan xantin oksidase (allopurinol), 6 pasien menerima obat nitrat (ISDN), 5 pasien menerima obat mukolitik (N-acetilsistein), 4 pasien menerima obat anti platelet (Glopidogril), 4 pasien menerima CaCO<sub>3</sub>, 2 pasien menerima obat histamine (cetirizine, betahistin), 1 pasien menerima obat bronkodilator (Ventolin), 1 pasien menerima obat racikan OAT (obat anti tuberkolosis) dan 1 pasien menerima obat kalitake (Ca polistiren sulfonat, obat hiperkalemia karena gagal ginjal akut dan kronik). Obat-obat tersebut diberikan untuk terapi penyakit penyerta.

#### **5.3 Analisis Potensi Interaksi Obat**

Interaksi obat merupakan segala perubahan efek yang ada dalam suatu obat dengan pemakaiannya bersama dengan obat lainnya atau suatu kejadian terjadi perubahan pada proses farmakokinetika dan farmakodinamika obat. Kejadian interaksi obat tidak hanya ditemukan secara teoritis melainkan juga melalui studi-studi kasus yang digali pada terapi pasien. Dari 56 orang pasien, ditemukan pasien dengan kemungkinan interaksi pada 37 pasien diabetes melitus tipe-2 komplikasi hipertensi selama dirawat di RSUD Dr Syaiful Anwar Malang. Berikut adalah

gambaran mengenai jumlah kemungkinan interaksi obat pada pasien yang dirawat inap di RSUD Dr Saiful Anwar Malang tahun 2016:



**Gambar 5.5 Profil Interaksi potensial berdasarkan jumlah pasien**

Berdasarkan studi dengan buku *Stockley's Drug Interaction*, ditemukan pasien dengan kemungkinan terjadi interaksi obat pada resep sebanyak 37 orang pasien (66.07%) dan pasien tanpa interaksi obat pada resep sebanyak 19 pasien (33.92%). Obat yang berpotensi mengalami interaksi obat merupakan pasangan obat antidiabetes dan antihipertensi, serta pasangan interaksi obat penyakit penyerta maupun antar obat penyakit penyerta. Berikut adalah pasangan obat pada resep pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi selama dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 yang berpotensi mengalami interaksi:

**Tabel 5.18 Profil Interaksi Obat Antidiabetes dengan Hipertensi**

No	Potensi Obat	Interaksi	$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan
1.	Insulin	Clonidine	6	54.54 %	Hiperglikemia
2.		Captopril	1	9.09 %	Hipoglikemia
3.		Diltiazem	1	9.09 %	Hipoglikemia
4.		Bisoprolol	1	9.09 %	Hipoglikemia
5.		Lisinopril	1	9.09 %	Hipoglikemia
6.	Metformin	Lisinopril	1	9.09 %	Hipoglikemia
<b>Total</b>			<b>11</b>	<b>100 %</b>	

Dari tabel diatas dapat diketahui bahwa terdapat 2 jenis obat antidiabetes yang kemungkinan terjadi interaksi dengan obat antihipertensi yaitu insulin dan metformin. Sebanyak 5 obat berinteraksi dengan insulin yaitu klonidin, captopril, diltiazem, bisoprolol, dan lisinopril dan 1 obat lain yang berinteraksi dengan metformin yaitu lisinopril.

Interaksi farmakodinamik yang ditemukan dalam penelitian ini adalah interaksi antara insulin dengan klonidin. Interaksi antara insulin dengan klonidin menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Interaksi antara insulin dengan klonidin disebabkan oleh inhibisi pelepasan katekolamin yang menyebabkan penurunan influk ion kalsium sehingga terjadi penurunan sekresi insulin dan peningkatkan sekresi glukosa yang terakibat peningkatan kadar glukosa darah (Sigana, 2008). Penggunaan kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis yang diberikan dan waktu pemberian yang tepat, serta dimonitoring secara teratur untuk melihat efek samping yang terjadi. Apabila terjadi interaksi sebaiknya penggunaan klonidin diganti dengan antihipertensi lain yang lebih aman jika diberikan bersamaan dengan insulin, misalnya amlodipine.

Interaksi antara insulin dengan ACE inhibitor (Captopril, Lisinopril) bersifat aditif yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga berpotensi menyebabkan hipoglikemia, terutama pada pasien DM tipe II (Sigana, 2008). Sedangkan pada pasien DM tipe I kurang atau bahkan tidak berefek karena pada pasien DM tipe I tidak terjadi gangguan pada sensitivitas insulin melainkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Sigana, 2008). Walaupun ACE inhibitor merupakan obat pilihan pertama dalam pengobatan hipertensi pada pasien DM dikarenakan

efektivitas ACE inhibitor yang dapat melindungi ginjal sehingga akan mengurangi resiko terjadinya nefropati diabetik, obat ini harus diberikan perhatian karena dapat berinteraksi dengan insulin dan obat-obat antidiabetik oral lainnya. Penanganan interaksi obat ini dapat dilakukan dengan cara pengaturan dosis obat yang diberikan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien, serta mengatur waktu pemberian obat agar tidak terjadi interaksi obat. Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien.

Interaksi lainnya pada insulin yakni insulin dan diltiazem yang terjadi pada 1 orang pasien. Mekanisme terjadi ini tidak diketahui dengan jelas, tetapi ada beberapa kasus mengatakan bahwa diltiazem mungkin mengurangi efek hipoglikemia insulin (Tatro, 2009). Jika obat ini digunakan bersama akan berpotensi interaksi obat sehingga untuk menghindari peningkatan dosis insulin, disarankan mengatur dosis obat yang diberikan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien, serta mengatur waktu pemberian obat agar tidak terjadi interaksi obat. Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien. Atau diganti dengan obat antihipertensi lain yang lebih aman.

Slain itu insulin juga berinteraksi dengan bisoprolol. Menggunakan bisoprolol bersama-sama dengan insulin dapat menyebabkan hipoglikemia. Secara khusus, penghambat katekolamin dimediasi glikogenolisis dan mobilisasi glukosa dalam hubungan dengan beta-blokade dapat menyebabkan hipoglikemia. Peningkatan yang signifikan dalam tekanan darah dan bradikardia juga dapat terjadi selama hipoglikemia pada penderita diabetes diobati dengan insulin dan beta-blocker karena antagonis efek epinefrin pada beta-2 reseptor adrenergik, yang

mengarah ke efek alpha - adrenergik menyebabkan vasokonstriksi (Tatro, 2009). Pasien harus diinstruksikan tentang perlunya pemantauan rutin kadar glukosa darah dan menyadari tanda-tanda hipoglikemia. Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien. Untuk penggunaan bisoprolol sebagai obat antihipertensi dapat diganti dengan obat antihipertensi lain yang tidak berinteraksi dengan insulin, misalnya amlodipine.

Sedangkan interaksi antidiabetes lainnya adalah metformin dengan lisinopril. Mekanismenya belum diketahui, tetapi apabila menggunakan lisinopril bersama dengan metformin dapat meningkatkan efek metformin pada menurunkan gula darah (Tatro, 2009). Pada pasien tersebut harus di monitoring kadar gula darah secara teratur, serta mengatur waktu pemberian obat agar tidak terjadi interaksi obat.

**Tabel 5.19 Profil Interaksi Obat Antidiabetes dengan Antidiabetes**

No	Potensi Obat	Interaksi	$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan
1.	Metformin	Acarbose	1	100 %	Menurunkan kadar AUC metformin
<b>Total</b>			<b>1</b>	<b>100 %</b>	

Dari tabel diatas dapat diketahui bahwa terdapat 1 jenis obat antidiabetes yang kemungkinan terjadi interaksi dengan obat antidiabetes sendiri yaitu metformin dengan acarbose. Metformin berpotensi interaksi dengan acarbose. Efek interaksi yang terjadi adalah dapat menurunkan kada AUC metformin. Mekanisme tampaknya karena tertunda penyerapan metformin di usus. Acarbose menghambat alpha-glukosidase mengurangi bioavailabilitas metformin dan mengurangi konsentrasi puncak plasma metformin rata-rata, tetapi waktu untuk mencapai konsentrasi puncak tersebut tidak berubah (Tatro, 2009). Pasien harus

diinstruksikan tentang perlunya pemantauan rutin kadar glukosa darah dan menyadari tanda-tanda hipoglikemia. Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien.

**Tabel 5.20 Profil Interaksi Obat Antihipertensi dengan Antihipertensi**

No	Potensi Interaksi Obat		$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan
1.	Furosemid	Captopril	1	33.33 %	Menurunkan efek diuretik
2.	Diltiazem	Clonidine	1	33.33 %	Menurunkan denyut jantung
3.	Captopril	Valsartan	1	33.33 %	Meningkatkan Hipotensi
<b>Total</b>			<b>3</b>	<b>100 %</b>	

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa terdapat 3 jenis obat antihipertensi yang kemungkinan terjadi interaksi dengan obat antihipertensi sendiri yaitu furosemide berinteraksi dengan captopril, diltiazem berinteraksi dengan klonidine, dan captopril berinteraksi dengan valsartan.

Interaksi obat antihipertensi yakni furosemid dengan captopril. Penurunan efek loop diuretik akan terjadi ketika captopril dan furosemide dikombinasikan. Mekanisme tersebut terjadi karena penghambatan angiotensin II dari ACEi. Monitor status cairan dan berat badan pasien ketika pasien pertama kali diberikan kombinasi captopril dan furosemide perlu dilakukan (Tatro, 2009).

Selanjutnya obat antihipertensi lain yakni diltiazem dengan klonidin. Menurut beberapa penelitian menunjukkan bahwa kombinasi diltiazem dengan klonidin bisa menyebabkan merendahkan denyut jantung dan sangat berbahaya (William, 2002). Jika pasien menggunakan obat ini bersama maka harus dimonitoring dengan ketat dan harus melihat status jantung. Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Interaksi lain captopril yakni captopril dengan valsartan. Efek interaksi terjadi adalah meningkatkan hipotensi. Pemberian dari ACE inhibitor dalam kombinasi dengan antagonis reseptor angiotensin II dapat meningkatkan resiko hiperkalemia, hipotensi, dan disfungsi ginjal karena aditif atau efek sinergis pada sistem renin-angiotensin. Manajemen dari interaksi ini adalah gunakan obat alternatif lain, sebisa mungkin hindari kombinasi ini, dan pemantauan kadar kalium serum, tekanan darah, dan fungsi ginjal. Suplementasi kalium umumnya harus dihindari kecuali diawasi secara ketat. (Tatro, 2009).

**Tabel 5.21 Profil Interaksi Obat Antidiabetes dengan obat lain**

No	Potensi Interaksi Obat		$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan
1.	Insulin	Apirin	4	28.57 %	Hipoglikemia
2.		Allopurinol	4	28.57 %	Hiperglikemia
3.		Isoniazid	1	7.14 %	Hiperglikemia
4.		Gemfibrozil	1	7.14 %	Hipoglikemia
5.		Amitriptilin	1	7.14 %	Hipoglikemia
6.		Phenitoin	1	7.14 %	Hiperglikemia
7.	Metformin	Ciprofloksasin	1	7.14 %	Hipoglikemia
8.	Acarbose	Paracetamol	1	7.14 %	Meningkatkan hepatotoksik
<b>Total</b>			<b>14</b>	<b>100 %</b>	

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa terdapat 14 jenis obat antidiabetes yang kemungkinan terjadi interaksi dengan obat penyakit penyerta lain. Sebanyak 12 jenis obat berinteraksi dengan insulin yaitu aspirin, allopurinol, isoniazid, gemfibrozil, amitriptilin dan fenitoin, 1 jenis obat berinteraksi dengan metformin yaitu ciprofloksasin dan 1 jenis obat lain yaitu acarbose berinteraksi dengan paracetamol.

Interaksi antara insulin dengan aspirin yang merupakan golongan salisilat merupakan interaksi farmakodinamik yang bersifat aditif, yaitu meningkatkan efek dari insulin sehingga memungkinkan terjadinya efek hipoglikemia (Sigana, 2008). Sebuah studi mengatakan bahwa interaksi antara insulin dengan aspirin ini disebabkan adanya inhibisi prostaglandin yang merupakan prekursor glukagon. Akibat adanya inhibisi prostaglandin di mukosa gastrointestinal yang menyebabkan iritasi mukosa gastrointestinal. Iritasi mukosa gastrointestinal secara tidak langsung menyebabkan produksi glukagon tidak terjadi. Bila kadar glukagon terus-menerus rendah, tubuh akan memproduksi insulin secara terus-menerus yang akan meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia. Mekanisme ini cukup jelas untuk menerangkan interaksi insulin dengan aspirin bila insulin digunakan pada pasien DM tipe II yang dibantu atau tidak dibantu oleh antidiabetik oral untuk meningkatkan efikasi terapi kontrol glukosa. Hal ini dikarenakan pada DM tipe II, sel  $\beta$  pankreas masih bisa memproduksi insulin (Setiawati, 2007). Aspirin dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sekresi insulin sehingga resiko hipoglikemia pada pasien dapat meningkat. Hal ini terjadi pada penggunaan aspirin dalam dosis besar. Oleh karena itu pengaturan dosis harus diperhatikan pada pasien DM yang menerima insulin dan aspirin. Untuk penggunaan aspirin sebagai analgetik dapat diganti dengan analgetik lain yang tidak berinteraksi dengan insulin, misalnya parasetamol.

Interaksi lainnya pada insulin yakni insulin dengan allopurinol. Interaksi antara insulin dengan allopurinol menyebabkan peningkatan toleransi glukosa yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Hal tersebut terjadi pada pasien DM tipe



II yang mendapat terapi insulin pada saat terapi allopurinol dihentikan. Namun mekanisme dan tipe interaksi yang terjadi tidak diketahui secara pasti (Sigana, 2008). Pada kasus DM sering diikuti gangguan atau sindrom metabolik lainnya, salah satunya adalah hiperurisemia. Korelasi antara hiperurisemia dan DM dinyatakan dalam sebuah studi yang menyatakan hiperurisemia meningkatkan terjadinya resiko DM yang disebabkan hiperinsulinemia dan begitu sebaliknya. Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan reabsorpsi asam urat pada ginjal dan meningkatkan produksi xantin oksidase yang berperan dalam konversi hipoxantin menjadi xantin yang selanjutnya akan diubah menjadi asam urat. Penggunaan obat-obat antigout dapat menurunkan kadar asam urat dalam darah sehingga akan memperbaiki kadar glukosa dalam darah (Sigana, 2008). Oleh karena itu, penghentian mendadak obat tersebut dapat menyebabkan hiperglikemia. Untuk menghindari hiperglikemia, disarankan saat akan menghentikan penggunaan allopurinol dilakukan secara perlahan dengan menurunkan dosis secara bertahap.

Interaksi lainnya adalah insulin dengan isoniazid. Studi menyebutkan bahwa penggunaan kedua obat secara bersamaan menyebabkan kadar gula darah pada pasien diabetes meningkat. Namun, mekanisme bagaimana interaksi obat terjadi belum dapat dipastikan sebab hasil yang berbeda-beda pada pasien. Meskipun demikian, beberapa laporan menunjukkan bahwa isoniazid menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah pada penderita diabetes jika digunakan bersama dengan insulin (Sigana, 2008). Penggunaan kedua obat ini juga harus dilakukan monitoring untuk melihat hasil terapi pada pasien.

Obat lain yang berpotensi berinteraksi dengan insulin adalah gemfibrozil yang merupakan salah satu golongan fibrat. Obat tersebut digunakan untuk terapi gangguan metabolisme, yaitu hiperlipidemia. Hiperlipidemia memiliki korelasi dengan DM terutama pada pasien yang mengalami kelebihan berat badan (obesitas). Hal ini dinyatakan oleh studi literatur yang mengatakan bahwa resistensi insulin yang terjadi pada DM tipe II dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar LDL sehingga terjadi hipertrigliserida yang merupakan salah satu kelainan metabolisme lemak. Interaksi antara insulin dan gemfibrozil menyebabkan hipoglikemia. Walaupun jenis interaksinya belum diketahui, tetapi beberapa studi mengatakan penggunaan obat antidiabetik oral (sulfonilurea) berinteraksi dengan gemfibrozil dengan mekanisme farmakokinetik. Gemfibrozil akan berikatan lebih kuat dengan protein plasma sehingga sulfonilurea bebas akan lebih banyak. Semakin banyak sulfonilurea didalam darah maka semakin banyak kemungkinan gemfibrozil berikatan dengan reseptor sehingga meningkatkan kemungkinan hipoglikemia. Selain itu, gemfibrozil menurunkan ekskresi sulfonilurea di ginjal sehingga kadar sulfonilurea dalam darah tinggi dan menyebabkan kemungkinan terjadinya hipoglikemia. Diketahui pula, gemfibrozil merupakan salah satu obat yang menghambat enzim CYP450 dengan isoenzim CYP2C8. Dimana obat-obat antidiabetik oral dimetabolisme dengan enzim ini, oleh karena itu obat-obat tersebut tidak dapat dimetabolisme dan kadar didalam darahnya tetap tinggi (Stockley, 2008). Penggunaan kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis dan waktu pemberiannya agar tidak terjadi reaksi yang tidak diinginkan.

Amitriptilin adalah salah satu golongan antidepresan trisiklik. Obat ini merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mengobati depresi dan ansietas. Interaksi antara insulin dan amitriptilin serta antidepresan trisiklik lainnya memang jarang ditemukan tetapi pernah dilaporkan dapat menyebabkan hipoglikemia dengan mekanisme yang tidak diketahui secara jelas. Seorang pasien yang menerima insulin mengalami gelisah dan hipoglikemia ketika mengonsumsi amitriptilin sebelum tidur (Sigana, 2008). Penanganan interaksi keduanya dapat dilakukan dengan mengatur ulang dosis yang diberikan atau mengatur waktu pemberian insulin dan amitriptilin. Apabila amitriptilin digunakan malam hari sebelum tidur maka insulin dapat digunakan pada pagi hari.

Kemudian, insulin juga berinteraksi dengan phenitoin. Phenitoin merupakan obat yang digunakan untuk pasien epilepsi. Efek dari interaksi ini adalah hiperglikemia. Terjadi hiperglikemia karena pelepasan insulin dari pankreas terganggu. Obat antidiabetes secara kompetitif menghambat fenitoin hidrosilasi oleh sitokrom P450 isoenzim CYP2C9 (Stockley, 2008). Penggunaan kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis dan waktu pemberiannya agar tidak terjadi reaksi yang tidak diinginkan.

Interaksi lainnya yakni metformin dengan ciprofloxacin. Mekanisme interaksinya adalah gangguan dalam homeostasis glukosa darah mungkin berasal dari efek pada sel beta ATP-sensitif saluran kalium pankreas yang mengatur sekresi insulin. Ciprofloxacin juga dapat menghambat metabolisme hepatic gliburide. Hipoglikemia dalam hubungan dengan kadar gliburide tinggi terjadi pada pasien setelah satu minggu terapi ciprofloxacin. Pada pasien tersebut harus di monitoring

kadar gula darah secara teratur, serta mengatur waktu pemberian obat agar tidak terjadi interaksi obat.

Selanjutnya interaksi antidiabetik lainnya, yakni interaksi antara acarbose dengan paracetamol. Efek interaksi yang terjadi adalah meningkatkan hepatotoksik. Dalam buku Drug Interactions Stockley's (2008), disebutkan bawah studi pada tikus telah menemukan bahwa acarbose sendiri atau dikombinasikan dengan alkohol dapat mempotensiasi hepatotoksisitas paracetamol. Penggunaan kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis yang diberikan dan waktu pemberian yang tepat, serta dimonitoring secara teratur untuk melihat efek samping yang terjadi. Apabila terjadi interaksi sebaiknya penggunaan paracetamol diganti dengan NSID lain yang lebih aman jika diberikan bersamaan dengan acarbose, misalnya Ibuprofen.

**Tabel 5.22 Profil Interaksi Obat Antihipertensi dengan obat lain**

No	Potensi Interaksi Obat		$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan
1.	Lisinopril	Ketorolak	1	5.55 %	Menurunkan fungsi renal
2.	Diltiazem	Atorvastatin	1	5.55 %	Perkembangan penyakit Rhabdomyolisis
3.		Aspirin	4	33.33 %	Menurunkan efek pada ginjal
4.	Furosemid	Ceftriaxone	2	11.11 %	Meningkatkan waktu paruh ceftriaxone dan menurunkan kliren
5.		Paracetamol	1	5.55 %	Paracetamol menurunkan efek furosemid
6.	Captorpil	Allupurinol	1	5.55 %	Meningkatkan hipersensitifitas
7.		Antasida	1	5.55 %	Menurunkan efek antasida
8.	Candesartan	Na. diklofenak	1	5.55 %	Meningkatkan efek toksisitas

					dan menurunkan efek candesartan
9.	Spironolakt on	Aspirin	1	5.55 %	Meningkatkan efek ketorolak
10.	Nifedipine	OMZ	1	5.55 %	Meningkatkan efek AUC nifedipine
11.	Amlodipine	Simvastatin	3	16.66 %	Meningkatkan kadar darah simvastatin
12.	Telmisartan	Atorvastatin	1	5.55 %	Meningkatkan toksisitas
<b>Total</b>			<b>18</b>	<b>100 %</b>	

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa terdapat 18 jenis obat antihipertensi yang kemungkinan terjadi interaksi dengan obat penyakit penyerta lain. Sebanyak 1 jenis obat berinteraksi dengan lisinopril yaitu ketorolak, 1 jenis obat berinteraksi dengan diltiazem yaitu atorvastatin, 3 jenis obat berinteraksi dengan furosemide yaitu aspirin, ceftriaxone dan paracetamol, 2 jenis obat berinteraksi dengan captopril yaitu allopurinol dan antasida, 1 obat berinteraksi dengan candesartan yaitu Na.diklofenak, 1 jenis obat berinteraksi dengan spironolakt on yaitu aspirin, nifedipine berinteraksi dengan OMZ, amlodipine berinteraksi dengan simvastatin dan telmisartan berinteraksi dengan atorvastatin.

Interaksi antara lisinopril dengan ketorolak. Mekanisme yang diusulkan adalah penghambatan NSAID-induced sintesis prostaglandin ginjal, yang menghasilkan aktivitas pressor terlindung memproduksi hipertensi. Selain itu, NSAID dapat menyebabkan retensi cairan, yang juga mempengaruhi tekanan darah (Silberbauer K, Stanek B, Temple H, 1982). Manajemen dari interaksi ini adalah Pasien yang menerima ACE inhibitor dalam waktu panjang (lebih dari 1 minggu) bersamaan dengan NSAID harus memiliki tekanan darah dipantau lebih ketat pada saat memulai, penghentian, atau perubahan dosis NSAID atau diganti dengan

NSAID lain yang lebih aman, misalnya Paracetamol. Fungsi ginjal juga harus dievaluasi secara periodik selama pemberian.

Interaksi lain diltiazem yakni diltiazem dengan atorvastatin. Diltiazem dapat meningkatkan efek atorvastatin dan menyebabkan perkembangan penyakit rhabdomyolisis. Hal ini dapat meningkatkan risiko efek samping seperti kerusakan hati dan terjadi penyakit rhabdomyolisis yang melibatkan pemecahan jaringan otot rangka. Dalam beberapa kasus, rhabdomyolisis dapat menyebabkan kerusakan ginjal bahkan kematian (William, 2002). Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Interaksi lainnya adalah furosemide dengan aspirin. Tidak diketahui mekanismenya secara pasti, tetapi kemungkinan salisilat dapat menghambat efek ginjal diuretik loop dimediasi oleh prostaglandin, termasuk peningkatan ekresi natrium, aliran darah ginjal, dan aktivitas renin plasma. Respon diuretik untuk diuretik loop mungkin terganggu pada pasien dengan sirosis dan asites (Valette H, Apoil E, 1979). Manajemen dari interaksi ini adalah tidak ada intervensi klinis umumnya diperlukan. Untuk pasien dengan sirosis dan asites membutuhkan diuretik loop, menggunakan salisilat dengan hati-hati.

Interaksi lain yakni furosemide dengan ceftriaxone. Penggunaan antibiotik ceftriaxon bersama dengan furosemid akan menyebabkan potensi interaksi obat pada fase ekskresi. Furosemid dapat meningkatkan 25% waktu paruh dari ceftriaxon dan menurunkan klirensnya, sehingga meningkatkan efek nefrotoksikunya. Interaksi ceftriaxon dengan furosemid efek nefrotoksisitasnya tidak

signifikan (Prasetya, 2011). Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal. Interaksi lainnya adalah paracetamol dengan furosemide. Efek interaksi yang terjadi menurut buku Stockley's (2008) menyatakan bahwa, jika digunakan obat ini secara bersamaan paracetamol dapat menurunkan efek furosemide.

Terdapat juga interaksi yang serius tetapi memang menguntungkan dalam praktek klinis yaitu antara captopril dengan allupurinol, keduanya secara sinergis menurunkan kejadian sindrom metabolik dengan menurunkan tekanan darah, menurunkan akumulasi lemak abdominal, memperbaiki dislipidemia, dan mencegah resistensi insulin, dan kombinasi ini superior untuk mencegah diabetes dan penyakit kardiovaskular, tetapi resiko hipersensitifitas lebih tinggi (Rocal et al, 2009). Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Kemudian interaksi selanjutnya adalah interaksi captopril dengan antasida. Penurunan efektifitas captopril akan terjadi ketika digunakan bersamaan dengan antasida. Pada penelitian, pemberian antasida 50 mL yang diberikan bersama dengan 50 mg captopril akan menurunkan bioavailabilitas. Penjedaan perlu dilakukan untuk efektivitas terapi (Tatro, 2009). Penjedaan dilakukan dengan cara mengkonsumsi captopril 1 jam sebelum makan lalu mengkonsumsi antasida 2 jam setelah pemberian captopril (Lacy et al., 2008).

Interaksi lain pada penelitian ini yakni candesartan dengan Na. diklofenak. Interaksi yang terjadi yaitu candesartan dengan golongan NSAID dengan kategori

signifikansi klinis yaitu signifikan. NSAID mengurangi efek dari candesartan, dan meningkatkan toksisitas satu sama lain, mengakibatkan fungsi ginjal kerusakan, terutama pada pasien usia lanjut. Perlu penyesuaian dosis atau modifikasi terapi serta memantau ketat terapi. Pasien yang menerima ARB yang membutuhkan berkepanjangan (lebih dari 1 minggu) tetapi bersama dengan NSAID harus dipantau lebih dekat tekanan darahnya setelah memulai, penghentian, atau perubahan dosis NSAID. Fungsi ginjal juga harus dievaluasi secara periodik selama coadministrasi berkepanjangan. Interaksi lain yakni aspirin dengan spironolaktone kedua obat ini akan meningkatkan serum potassium. Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Interaksi lain omeprazol yakni omeprazol dengan nifedipin. Omeprazole dapat meningkatkan efek AUC nifedipine. Studi literatur menyatakan bahwa apabila digunakan omeprazole bersama dengan nifedipine akan berpotensi ointeraksi obat, omeprazole meningkatkan AUC nifedipine sebesar 26 %, namun semua parameter farmakokinetik nifedipin lainnya (waktu paruh eliminasi, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>) tidak berubah secara signifikan (Stockley's, 2008). Meskipun tidak mungkin memiliki signifikansi klinis, saat omeprazol dan CCB dikoordinasikan, pemantauan toksisitas CCB harus dipertimbangkan. Managemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Selanjutnya interaksi amlodipine dengan simvastatin. Amlodipine dengan simvastatin dapat secara signifikan meningkatkan kadar darah simvastatin dengan penghambatan amlodipine oleh metabolis simvastatin melalui usus dan hati



CYP4503A4. Interaksi ini berdampak merugikan pada pasien dengan meningkatkan resiko efek samping seperti kerusakan hati dan kondisi yang jarang namun serius yang disebut rhabdomyolisis yang melibatkan pemecahan jaringan otot rangka (Tatro, 2009). Manajemen dari interaksi ini adalah gunakan obat alternatif lain, sebisa mungkin hindari kombinasi ini, atau jika benar-benar harus menggunakan terapi maka dosis simvastatin tidak boleh melebihi 20 mg setiap hari bila digunakan dalam kombinasi dengan amlodipine, dan perlu penyesuaian dosis atau pemantauan lebih sering untuk keamanan menggunakan kedua obat.

Interaksi selanjutnya yakni atorvastatin dengan telmisartan. Menurut Medscape (2016), menyatakan bahwa telmisartan akan meningkatkan toksisitas atorvastatin jika kedua obat ini digunakan bersama. Potensi interaksi obat dapat diminimalkan dengan monitoring pengobatan, penjadwalan waktu pemberian obat dan komunikasi yang baik antara dokter dengan farmasis sehingga tujuan pengobatan yang baik akan tercapai.

**Tabel 5.23 Profil Interaksi Obat Penyerta dengan Obat Penyerta**

No	Potensi Interaksi Obat	$\Sigma$ Kasus	(%)	Efek yang Dihasilkan	
1.	Simvastatin	Clopidogrel	1	3.33 %	Menurunkan efek clopidogrel
2.		Isoniazid	1	3.33 %	Menurunkan efek simvastatin
3.		Phenitoin	1	3.33 %	Menurunkan efek simvastatin
4.		Flukonazol	1	3.33 %	Otot menjadi lemah dan urin warna kuning tua
5.	Paracetamol	Aspirin	4	13.33 %	Meningkatkan efek bleeding
6.		Metronidazole	1	3.33 %	Menurunkan efek paracetamol

7.	Aspirin	Ketorolak	1	3.33 %	Meningkatkan efek ketorolak
8.		Ceftazidin	1	3.33 %	Meningkatkan efek aspirin
9.		Metoklopramid	4	13.33 %	Meningkatkan abspsi aspirin
10.		OMZ	1	3.33 %	Menurunkan bioavailabilitas aspirin
11.	Metoklopramid	Nitrofurantion	1	3.33 %	Metoclopramid menurunkan abspsi nitrofuransin
12.	OMZ	Diazepam	1	3.33 %	Meningkatkan efek diazepam
13.		Phenitoin	1	3.33 %	Mengurangi metabolisme fenitoin
14.	Ciprofloksasin	OMZ	1	3.33 %	Menurunkan efek ciprofloksasin
15.		Antasida	1	3.33 %	Menurunkan efek ciprofloksasin
16.		Clindamicin	1	3.33 %	Meningkatkan eefek antibakteri
17.		Sucralfat	1	3.33 %	Menurunkan abspsi antibiotik
18.	Phenitoin	Ranitidine	1	3.33 %	Menurunkan metabolisme fenitoin dan terjadi toksisitas
19.		Asam folat	1	3.33 %	Asam folat menurunkan metabolisme fenitoin
20.		Diazepam	1	3.33 %	Terjadi perubahan metabolisme fenitoin
21.		Vi. B6	1	3.33 %	Vi. B6 menurunkan efek fenitoin
22.		Rifampicine	1	3.33 %	Meningkatkan metabolisme phenitoin

23.		Isoniazid	1	3.33 %	Meningkatkan metabolisme phenitoin
24.	CaCo3	Levofloksasin	1	3.33 %	Menurunkan kadar levofloksasin
<b>Total</b>			<b>30</b>	<b>100 %</b>	

Dari tabel diatas dapat diketahui bahwa banyak obat penyakit penyerta berinteraksi dengan obat penyakit penyerta lainnya. Berikut ini adalah penjelasan bagaimana mekanisme terjadi interaksi obat pada obat tersebut:

Interaksi antara simvastatin dengan clopidogril. Menurut *Department of Anesthesiology, University of Michigan dalam jurnal Circulation* tahun (2003) tidak merekomendasikan pemberian clopidogrel dengan obat statin bersamaan, karena ditemukan bahwa statin me-non-aktifkan CYP3A4, yang seharusnya akan mengaktifkan clopidogrel dengan kata lain statin akan menurunkan efektivitas clopidogrel. Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal. Interaksi lain adalah simvastatin dengan isoniazid. Isoniazid dapat menurunkan efek simvastatin jika digunakan obat ini secara bersamaan (Stockley's, 2008). Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Selanjutnya interaksi simvastatin dengan phenitoin. Simvastatin merupakan salah satu obat golongan statin. Obat ini digunakan bersamaan dengan diet sehat dengan fungsi untuk membantu menurunkan kolesterol dan lemak jahat (seperti LDL, trigliserida) dan meningkatkan kolesterol baik (HDL) dalam darah. Apabila obat ini digunakan bersama dengan phenitoin yakni obat epilepsi maka akan

berpotensi interaksi obat. Efek interaksi obat adalah phenitoin dapat menurunkan efek simvastatin. Studi dalam buku Stockley's (2008), menyatakan bahwa seorang wanita berusia 50 tahun mengkonsumsi simvastatin 10 mg setiap hari kemudian juga mengkonsumsi atiepelepsi (phenytoin) 325 mg setiap hari. Selama 3 bulan berikutnya kolesterol total meningkat dari 9.4 menjadi 15.99 mmol/l. Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal. Interaksi lainnya adalah dengan flukonazole. Obat-obatan yang menghambat enzim sitokrom P450 secara kuat seperti ketokonazole sebaiknya dihindari menggunakan bersama dengan simvastatin. Jika obat-obat itu sangat dibutuhkan, maka hentikanlah pemakaian simvastatin.

Paracetamol berinteraksi dengan aspirin. Efek interaksi yang terjadi yakni meningkatkan efek bleeding. Dalam buku studi Stockley's (2008) menyatakan bahwa, paracetamol meningkatkan efek antiplatelet jika digunakan bersama dengan NSAID meskipun buktinya terbatas. Satu studi epidemiologi menemukan bahwa paracetamol bila dikombinasikan dengan NSAID dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal, namun penelitian lain tidak ditemukan efek seperti itu. Tetapi ada dua laporan menyatakan bahwa 3 orang pasien terjadi toksisitas pada ginjal. Penggunaan paracetamol merupakan faktor pendorong teoritis. Perlu diperhatikan dosis obat dan waktu pemberian obat pada pasien. Interaksi lain paracetamol yakni paracetamol dengan metronidazole. Metronidazole dapat menurunkan efek paracetamol (Stockley's 2008). Perlu diperhatikan dosis obat dan waktu pemberian obat pada pasien.

Interaksi lain aspirin yakni aspirin dengan ketorolak. Penggunaan ketorolak dalam kombinasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya dapat meningkatkan resiko efek samping NSAID yang serius termasuk gagal ginjal dan peradangan, pendarahan dan masalah dengan gastrointestinal (Stockley's, 2008). Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat. Sedangkan interaksi aspirin dengan ceftazidin adalah ceftazidime dapat meningkatkan efek Aspirin. Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Efek interaksi metoclopramide dengan aspirin yang terjadi adalah meningkatkan absorpsi aspirin. Studi dalam buku Stockley's (2008), menyatakan bahwa diberikan metoclopramide secara intramuscular atau oral 10 mg pada pasien dapat meningkatkan tingkat penyerapan aspirin. Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Interaksi lain yakni aspirin dengan omeprazol. Inhibitor pompa proton dapat menurunkan bioavailabilitas oral aspirin dan salisilat lainnya. Interaksi antara omeprazol dan aspirin telah dipelajari, meskipun data saling bertentangan. Dalam satu penelitian mengatakan bahwa, diberikan omeprazol 20 mg selama 2 hari pada 11 pasien sehat menyebabkan penurunan konsentrasi serum salisilat pada pasien yang telah diberi aspirin 650 mg (90 menit kemudian). Para penelitian menyarankan bahwa penekanan asam dapat mengurangi sifat aspirin lipofilik, sehingga secara negatif mempengaruhi penyerapan dari saluran pencernaan (Anand et al, 1999). Penatalaksanaannya dapat dilakukan dengan mengurangi dosis dan monitoring yang lebih ketat.

Interaksi lain omeprazole yakni omeprazole dengan nitrofurantion. Jika digunakan obat tersebut secara kebersamaan akan berpotensi interaksi obat. Menurut buku Stockley's (2008), menyatakan bahwa metoklopramide dapat menurunkan absorbs nitrofurantion. Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Interaksi lain omeprazole dengan phenitoin. Mekanisme terjadi interaksi ini adalah belum diketahui mekanismenya dengan jelas, tetapi demikian mungkin jika dosis omeprazole cukup tinggi akan mengurangi metabolis fenitoin CYP2C19. Namun CYP2C19 hanya memiliki sedikit peran dalam metabolis fenitoin (Stockley's, 2008). Sebuah laporan dilaporkan bahwa, diberikan omeprazol 40 mg setiap hari bersama dengan fenitoin 300 mg selama 7 hari pada 10 pasien menemukan dosis fenitoin meningkat sebesar 20 %, dan pada studi lain dapat dikurangi dosis fenitoin 15 % (Stockley's, 2008). Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Interaksi selanjutnya yakni omeprazole dengan ciprofloksasin. Omeprazole dapat menurunkan efek ciprofloksasin dengan tidak diketahui jelas mekanisme terjadinya. Sebuah kasus mengatakan bahwa, diberikan ciprofloksasin tablet bersama dengan omeprazole dimana ciprofloksasin dapat menurunkan efek sampai 20% (Medscape, 2016). Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Selanjutnya interaksi lain yakni ciprofloksasin dengan clindamycin. Clindamisin merupakan golongan antibiotik yang digunakan untuk

mengobati infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri dengan cara menghentikan perkembangbiakannya. Apabila kedua obat ini digunakan secara bersamaan akan berpotensi terjadi interaksi obat. Efek interaksi yang terjadi yakni meningkatkan efek antibakteri. Studi dalam buku Stockley's (2008), menyatakan bahwa, dimana diberikan ciprofloksasin 200 mg dan diberikan 600 mg clindamisin secara bersamaan dapat terbukti meningkatkan aktivitas antibakteri. Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta efek samping secara ketat.

Interaksi lain ciprofloksasin yakni ciprofloksasin dengan sukralfat. Sukralfat merupakan sitoprotektif agent, yang pada susasana saluran pencernaan yang asam, akan membentuk kompleks dengan protein yang akan melapisi mukosa lambung (Sweetman, 2009). Pemberian sukralfat bersamaan dengan antibiotika fluorokuinolon, dapat menyebabkan penurunan absorpsi antibiotika fluorokuinolon. Mekanisme interaksi ini terkait dengan pembentukan kompleks yang tidak larut antara fluorokuinolon dan komponen aluminium dari sukralfat, sehingga menurunkan kemampuan absorpsi fluorokuinolon (Lacy et al., 2005). AUC siprofloksasin yang diberikan secara oral menurun lebih dari 90% ketika diberikan bersamaan dengan sukralfat. Pemberian siprofloksasin 2 jam dan 6 jam sebelum sukralfat, mengurangi efek siprofloksasin masing-masing sebesar 82% dan hanya 4% (Lacy et al., 2005). Manajemen pada interaksi ini adalah sukralfat harus diberikan setidaknya 2 jam setelah pemberian ciprofloksasin atau setelah 6 jam pemberian sukralfat.

Selanjutnya interaksi phenitoin dengan ranitidine. Jika digunakan obat ini secara bersamaan akan berpotensi terjadi interaksi obat. Efek interaksi obat

ini adalah ranitidine dapat menurunkan metabolisme fenitoin dan toksisitas. Mekanisme terjadi interaksi obat ini adalah ranitidine menghambat aktivitas enzim di hati yang berkaitan dengan metabolisme fenitoin, sehingga memungkinkan untuk menumpuk di dalam tubuh (Stockley's, 2008). Dalam beberapa kasus mengatakan bahwa, 4 pasien yang diberikan ranitidine 150 mg dua kali sehari selama 2 minggu dan phenitoin 4.12 mg dapat mempengaruhi terhadap efek fenitoin dan beresiko toksik (Stockley's, 2008). Penggunaan kedua obat ini harus ditinjau kembali dosis yang diberikan dan waktu pemberian yang tepat, serta dimonitoring secara teratur untuk melihat efek samping yang terjadi. Apabila terjadi interaksi sebaiknya penggunaan ranitidine diganti dengan obat lambung lain yang lebih aman jika diberikan bersamaan dengan fenitoin.

Selanjutnya interaksi fenitoin dengan asam folat. Asam folat dapat menurunkan metabolisme fenitoin. Sebuah studi melaporkan bahwa, 50 penderita epilepsi yang mengalami kekurangan asam folat menemukan bahwa setelah satu bulan pengobatan dengan asam folat 5 mg setiap hari, kadar fenitoin plasma pada 10 pasien turun dari 20 ke 10 mikrograml/mL. Kelompok pasien lain yang memakai asam folat 15 mg setiap hari mengalami penurunan dari 14 sampai 11 fenitoin mikrograml/mL (Stockley's, 2008). Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Interaksi lain fenitoin adalah fenitoin dengan diazepam. Mekanisme interaksi terjadi ini adalah Benzodiazepin diinduksi perubahan metabolisme phenitoin serta perubahan dalam volume distribusi. Enzim induksi dengan fenitoin mungkin bisa



terjadi penurunan kadar benzodiazepin serum dan meningkatkan efek toksik (Stockley's, 2008). Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta waktu pemberian obat pada pasien.

Interaksi fenitoin lainnya adalah dengan vitamin B6. Piridoksin (vitamin B6) dapat menurunkan efek fenitoin jika digunakan secara kebersamaan. Piridoksin 200 mg diberikan setiap hari 200 mg selama 4 minggu dapat mengurangi fenitoin sekitar 50 % (Stockley's, 2008). Manajemen pada interaksi ini adalah memerlukan penyesuaian dosis atau pemantauan yang lebih sering oleh dokter untuk mendapatkan hasil yang optimal.

Selanjutnya interaksi obat fenitoin dengan OAT (isoniazid, rifampicin). Efek interaksi terjadi yakni meningkatkan metabolisme fenitoin. Sebuah penelitian yang dianalisis pada 32 pasien dan diberikan fenitoin 300 mg setiap hari menemukan bahwa dalam minggu mengonsumsi isoniazid 300 mg per hari, 6 pasien di antaranya memiliki kadar fenitoin hampir 5 mikrogram/ml lebih tinggi dari kelompok lainnya. Pada hari berikutnya meningkatkan di atas 20 mikrogram/ml dan toksisitas fenitoin terlihat. Dan pada laporan lain mengatakan sejumlah besar pasien, salah satunya kematian (Stockley's, 2008). Sedangkan pada pasien yang menggunakan fenitoin bersama rifampicin dapat dilaporkan bahwa, 6 pasien yang diberikan fenitoin 100 mg (intravena) dan rifampisin 450 mg setiap hari selama 2 minggu ditemukan bahwa kadar fenitoin meningkat dari 46,7 ke 97,8 mg/ml (Stockley's, 2008). Jika digunakan bersama harus monitoring dosis serta waktu pemberian obat pada pasien.

Interaksi selanjutnya adalah interaksi antara  $\text{CaCO}_3$  dengan levofloksasin.  $\text{CaCO}_3$  dengan levofloksasin tidak boleh dikonsumsi secara oral pada waktu bersamaan. Kalsium karbonat akan menurunkan kadar levofloksasin dengan mengurangi penyerapan obat dari lambung dan usus ke dalam tubuh saat diminum. Mekanisme terjadi interaksi ini adalah karena obat kuinolon (3 karboksil dan 4 oksidasi) membentuk kelat, dan senyawa ini sulit diserap dalam usus, kemudian akan mengurangi penyerapannya. Kadar yang terbentuk nampaknya menjadi faktor penting dalam menentukan derajat dari interaksi (Stockley's, 2008). Manajemen pada interaksi ini adalah bila ingin mengkonsumsi kedua obat ini maka harus diminum levofloksasin 2 sampai 6 jam setelah minum kalsium karbonat atau sebaliknya.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang Evaluasi Interaksi Obat Antidiabetes melitus tipe-2 dengan komplikasi Hipertensi di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2016 dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. a) Golongan obat antidiabetes yang diberikan pada pasien adalah insulin (74.13%), biguanid (13.79%), sulfonilurea (8.62%), dan alfa-glukosidase (3.44%).  
b) Golongan obat antihipertensi yang diberikan pada pasien adalah calsium channel blocker (35.51%), angiotensin II reseptor blocker (30.84%), diuretik (15.88%), Angiotensin converting enzim (10.28%), beta blcker (4.67%) dan alfa adrenergik agonis (2.80%).
2. Dan dari total 56 pasien, sebanyak 37 pasien (66.07%) memiliki potensi interaksi obat dan pasien tanpa interaksi obat pada resep sebanyak 19 pasien (33.92%).

#### 6.2 Saran

1. Adanya potensi interaksi obat pada resep menuntut farmasis untuk lebih berhati-hati pada saat penyiapan obat dan hendaknya berkonsultasi dengan dokter jika menemukan masalah pada resep. Farmasis juga harus berperan

aktif dalam memberikan Pharmaceutical Care, seperti pemberian konseling pasien terkait obat yang diberikan sehingga dapat mencegah terjadinya interaksi obat potensial guna meningkatkan kualitas hidup pasien.

2. Saran untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan penelitian secara prospektif berdasarkan data penelitian sebelumnya sehingga dapat mengetahui data yang lebih akurat dan mencegah terjadinya interaksi obat.



## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. 2005. *Standards of Medical Care in Diabetes*. Dari <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/28/suppl>. Diakses pada 25 Agustus 2010.
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2011. *Clinical Practise Guidelines Diabetes Comprehensive*.
- Amiruddin. 2007. *Epidemiologi DM dan Isu Mutakhirnya*. Word Press.com.
- Ansa, DA, Goenawi, Tjitrosantoso. 2011. *Kajian Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Inap BLU RSUP DR.R.D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2010*, FMIPA Unsrat, Manado.
- Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G. 1999. *Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole*. Clin Pharmacol Ther 79-85.
- Anand BS, Sanduja SK, Lichtenberger LM. 1999. *Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers*. Gastroenterology 116: A371.
- Anonim. 2010. *An Overview to Hypertension*. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/00468.htm>. Diakses tanggal 25 Agustus 2010.
- Arifin I, Prasetyaningrum E, Andayani TM. 2007. *Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang Tahun 2006* [Tesis]. Semarang: Universitas Wahid Hasyim.
- Arya, SN. 2003. *Hypertension in Diabetic Patients-Emerging Trends*.Journal, Indian Academy of Clinical Medicine.
- Ayu NS. 2017. *Evaluasi Kepatuhan Obat pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 di instalasi rawat inap RSUD Dr. Tjitrowardojo Purworejo tahun 2017*. Sukarta: Universitas Muhammadiyah.
- Badan POM RI. 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia 2008*. Jakarta: Badan POM.
- Baillie *et al.* 2004. *Nedfacts Pocket Guide of Drug Interaction*. 2<sup>nd</sup> Edition. Middleton: Nephrology Pharmacy Associates.
- Baxter, Karen. 2008. *Stockley's Drug Interactions*. Eighth Edition. London: Pharmaceutical Press.

- Brown, J. 2007. *Nutrition Trough the Life Cicle*. USA.
- Cardone. 2010. *Type 2 Diabetes, Prediabetes and The Metabolic Syndrome*. USA: Humana Press.
- Carretero, et al. 2000. *Essential Hypertension: Part I: Definition and Etiologi*. *American Heart Association Journal*: 329-330.
- Cheung. B.M.Y and Li, C. 2012. Diabetes and Hypertension: Is there A Common Metabolic Pathway. *Springer Link, Current Atherosclerosis Repots*, 14 (2)
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., dan Morley, P. C. 1998. *Pharmeceutical Care Practise*. New York: McGraw-Hill.
- Dinkes kota Malang. 2014. *Profile Kesehatan Kota Malang*. Malang: EGC.
- Dewi, et al. 2014. Drug *Theraphy Problem pada pasien yang menerima resep polifarmasi*. *Jurnal Farmasi Komunitas* Vol.1, No. 1.
- Departemen Kesehatan. 2007. *Pedomen Surveilans Epidemiologi Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktorat Jendral PP & PL.
- DiPiro. 2008. *Pharmacotherapy: A Phatophysiologic Approach*. 7th Edition. New York: The McGraw Hill Companies.
- Direktor Bina Farmasi Komunitas & Klinik. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta: Direktor Jenderal Bina Kefarmasian & Alat Kesehatan Departemen Kesehatan.
- Genauth, S. 2003. *Diabetes Mellitus*. Volume 1. New York: Scientific American Medicines.
- Gitawati, Retno. 2008. *Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya*. Media Litbang Kesehatan Volume 18.
- Guyton, A. C., and Hall, J. E. 1996. *Textbook of Medical Physiology*. Terjemahkan oleh Irawati Setiawan, Ken Ariata Tengadi, Alex Santoso. Jakarta: EGC
- Gunawan. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeuti.
- Irwan, Dedi. 2010. *Prevalensi Dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 Di Daerah Urban Indonesia (Analisa Data Sekunder Riskesdas 2007)*. Thesis Univesitas Indonesia.

- Joy, Melanie S., Abhijit Kshirsagar, dan Nora Franceschini. 2008. *Diabetes Melitus. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 7<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw Hill.
- Julius, S. 2008. *Clinical Implications of Pathophysiologic Changes in the Midlife Hypertensive Patients*. American Heart Journal.
- Karam. J.H., dan Forsham P.H., 2000. Diabetes Melitus, dalam F.S. Greenspan dan J.D. Baxter, *Endrokrinologi Dasar dan Klinik*, edisi 4, Penerbit buku kedokteran EGC, 742- 823.
- Kasif, S et al. 2012. Drug Interaction: A Brief of Preventive Approaches. International Journal of University Pharmacy and Life Science.
- Katzung, Betram G. 2010. *Farmakologi dasar dan Klinik, Edisi 10, EGC*, Jakarta.
- Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M. and Lance L., 2008, Drug Information Handbook, 17th ed., Lexi Comp.
- Lakshmi S., and Lakshmi, K. S. 2012. *Simultaneous Analysis of Losartan Potassium, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Bulk and in Tablets by High-Performance Thin Layer Chromatography with UV Absorption Densitometry*. Journal of Analytical Methods in Chemistry.
- Lin, Peter. 2003. *Drug Interaction and Polypharmacy In The Elderly*. The Canadian Alzheimer Disease Review.
- Ma, Y. et al. 2007. *Determination and Pharmacokinetic Study of Amlodipine in Human Plasma by Ultra Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.
- Meari F, Malagelada JR. 1995. *Gastroparesis and dyspepsia in patients with Diabetes melitus*. Eur J Gastroenterol.
- Mirza Maulan. 2009. *Mengenal Diabetes Mellitus*. Jogjakarta: Katahati.
- M. Quraish Shihab. 2009. *Tafsir Al Misbah. Pesan, Kesan dan Keserasian Al Qur'an*. Volume 1. Jakarta: Lentera Hati.
- M. Sopiudin dahlan. 2010. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel*. Jakarta: Jagakarsa.
- Novitasari, D., Sunarti, dan Arta, F. 2011. *Emping Garut (Maranta arundinacea Linn) sebagai Makanan Ringan dan Kadar Glukosa Darah Angiotensin II Plasma Serta Tekanan Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMT2)*. Media Medika Indonesia.
- Nursalam. 2008. *Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian*. Jakarta: Jagakarsa.

- Oparil, S., Calhoun, D.A. 2003. *Hypertension*, dalam Dale. C. D., dan Fernon. D. Volume I. New York: Scientific American Medicines.
- Pacheco, C.A., Parrott, M.A., and Raskin, P. 2002. *The Treatment of Hypertension in Adult Patients with Diabetes*. [http://care. Diabetes journal. org/cgi](http://care.diabetesjournal.org/cgi). Diakses tanggal 15 Juli 2010.
- Pangemanan. 2014. *Analisis Faktor Resiko Penyebab Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 Dipuskasmas Wawonasa*. Jurnal e-Biomedik.
- PERKENI. 2015. *Pengenalan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- PERKENI. 2008. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2008*. Jakarta: Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Potter, P. A. dan Perry, A. G. 2005. *Fundamental Keperawatan*. Jakarta: EGC.
- Prasetya, F. 2011. *Evaluasi Penggunaan Antibiotika Berdasarkan Kontraindikasi, Efeksamping, Dan Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Dengan Infeksi Saluran Pernapasan Bawah Di Rumah Sakit Panti Rapih Yogyakarta Periode Januari-Juni 2005*, *J. Trop. Pharm. Chem.*, 1: (2), 94-101.
- Ranakusuma. 1982. *Diabetes Mellitus*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 20013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2013*: Diakses tanggal 19 oktober 2014, <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/hasil1%20Riskesdas%202013.pdf>.
- Rochman, Abdul. 2011. *Ilmu Penyakit Obstetri Dan Ginekologi*. Jakarta: e-book KikDokter.
- Rocal, et al. 2009. *Combination of captopril and allopurinol retards fructose-induced metabolic syndrome*. *Am J Nephrol*.
- Rudnick, G. 2001. *Clinical Pharmacology*. Made Incredibly Easy, Springhouse Corporation, Pennsylvania.
- Saseen, J. dan Carter. L. B. 2005 *Hypertension*, dalam *Pharmacology: A Parthophysiology Approach*. Sixth Edition, diedit oleh J. T. Dipiro. New York: McGraw Hill Company.
- Saryono. 2008. *Metodelogi Penelitian Kesehatan*. Jogyakarta: Metra Cendikia Press.
- Sabbah, Z. Mansoor, and Kaul, U. 2013. *Angiotensin Receptor Bloklers-Advantages of The New Sartans*, *J Asso Physicians India*.



- Saksono. 1990. *Pengantar Sanitasi Makanan*. Bandung Penerbit Alumni.
- Setiawati, A. 2007. *Interaksi obat, dalam Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta: Gaya Baru.
- Siregar, C.J.P. 2005. *Farmasi Klinik: Teori dan Penerapan*. Jakarta: EGC.
- Sinaga, E. 2008. *Interaksi antara Beberapa Obat*. Jakarta: Sumber Replubika.
- Silberbauer K, Stanek B, Templ H. 1982. *Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition*. Br J Clin Pharmacol.
- Sowers, JR, Epstein, M dan Frohlich, E. 2001. *Diabetes, Hypertension and Cardiovascular: An Update*. *Journal of American Heart Association*. **37**: 1053-1059.
- Soegondo S. 1995. *Diagnosis & Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini*. Dalam Soegondo S, Soewondo P & Subekti I (eds). *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Jakarta: Pusat Diabetes & Lipid RSUP Nasional Cipto Mangunkusumo-FKUI.
- Soeharto, I. 2004. *Serangan Jantung dan stroke: Hubungannya dengan lemak dan kolestrol*. Edisi kedua. Jakarta: PT Gramedia Pustaka.
- Sudoyo., et al. 2006. *Buku Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: FKUI.
- Sugiyono. 2005. *Metode Penelitian Administrasi*. Bandung: alfabeta.
- Sutadi, SM. 2003. *Gastroparesis Diabetika*. Fakultas Kedokteran Bagian Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sumatra Utara, Sumatra Utara.
- Sweetman, S. et al. 2009. Martindale 36th. *The Pharmaceutical*. London.
- Tatro, DS. 2009. *Drug Interaction Facts*. ©2009 by Wolters Kluwer Health, Inc.
- Tan Hoan Tjaya, dan Kirana Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting (Khasiat, Penggunaan, dan Efek – Efek Sampingnya)*. Jakarta: Media Komputindo.
- Triplitt, C.L., Reasner, C.A., dan Isley, W.L. 2005. *Diabetes Mellitus in Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Sixth Edition, (Eds) J.T. Dipiro. New York: McGraw-Hill Company.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). 1999. *Complication in newly diagnosed type 2 diabetic patient and their association with different clinical and biochemical risk factor*.

Valette H, Apoil E. 1979. *Interaction between salicylate and two loop diuretics. Br J Clin Pharmacol.* 8: 592-4.

Vitahealth. 2005. *Hipertensi*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.

Waspadji dan Sarwono. 2006. *Komplikasi Kronik Diabetes: Mekanisme Terjadinya, Diagnosis dan Strategi Pengelolaan Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid 3 edisi IV. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hal: 1908-1909.

Wells, BG, J. Dipiro, T. Schwinghammer, C. Dipiro. 2009. *Pharmaceutical Handbook*. Seventh Edition. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. US.

Wilcox, Gisela. 2005. *Insulin and Insulin Resistance*. Clin Biochem Rev.

William D, Feely J. 2002. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interaction. Clin Pharmacokinet* 41.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. 2004. *Global Prevalence of Diabetes: Estimate for The Year 2000 and Projection for 2030. Diabetes Care* Volume 27.

World Health Organization. 2012. *Diabetes Available* Form: <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs312/en/index.html>.

WHO. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>:Diakses tanggal 20 Januari 2014.



# LAMPIRAN

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Rekapitulasi Data Pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan komplikasi Hipertensi Rawat Inap di RSUD Dr Saiful Anwar Malang Tahun 2016

NO	NAMA	L/P	UMUR	MASUK	KELAUR	LOS	$\Sigma$ OBA T	$\Sigma$ DIAGNO SIS	KETERANGA N	$\Sigma$ KEJADIAN POTENSIO
1	RS	P	79	30/4/16	5/5/16	5	6	2	Membaik	0
2	RT	P	56	27/4/16	4/5/16	7	14	3	Membaik	6
3	AR	P	66	12/1/16	15/1/16	4	5	3	Membaik	2
4	PY	P	62	7/11/16	21/11/16	14	18	3	Membaik	1
5	TS	P	61	28/4/16	29/4/16	2	5	2	Meninggal	2
6	SY	P	72	6/3/16	8/3/16	3	3	3	Membaik	2
7	HR	L	65	21/2/16	26/2/16	6	5	2	Membaik	0
8	PN	P	67	7/2/16	11/2/16	5	5	2	Membaik	0
9	NG	P	71	2/8/16	9/8/16	8	4	3	Membaik	0
10	SH	P	44	18/1/16	21/1/16	4	3	3	Membaik	1
11	SM	P	52	20/10/16	25/10/16	5	7	3	Membaik	1

12	KT	P	55	24/12/16	2/1/16	7	12	3	Membaik	4
13	HR	P	61	10/10/16	12/10/16	4	2	3	Membaik	0
14	SN	P	62	24/1/16	2/1/16	8	5	3	Membaik	0
15	SY	P	57	16/1/16	19/1/16	4	7	3	Membaik	1
16	DW	P	49	11/2/16	12/2/16	2	8	3	Membaik	1
17	TG	L	51	11/7/16	18/7/16	8	9	3	Meninggal	1
18	RS	P	65	29/6/16	2/7/16	4	6	3	Membaik	1
19	KS	L	54	21/8/16	8/9/16	19	12	3	Membaik	2
20	KT	P	53	4/12/16	12/12/16	9	4	3	Membaik	0
21	ST	P	50	11/2/16	15/2/16	5	6	3	Membaik	1
22	RA	P	56	28/12/16	2/1/16	5	7	3	Membaik	2
23	NS	P	55	30/5/16	3/6/16	5	7	2	Membaik	2
24	WT	P	69	21/6/16	30/6/16	10	13	3	Membaik	8
25	SM	P	72	4/6/16	7/6/16	4	4	3	Membaik	0

26	ST	P	57	2/7/16	15/7/16	14	9	3	Membaik	1
27	SY	P	65	18/7/16	21/7/16	4	5	3	Membaik	1
28	RM	P	75	28/5/16	31/5/16	4	2	2	Membaik	1
29	DK	P	45	27/7/16	30/7/16	4	10	3	Membaik	2
30	SJ	P	59	30/11/16	2/12/16	3	7	3	Membaik	0
31	SL	P	45	12/4/16	19/4/16	8	13	3	Membaik	2
32	SA	L	70	22/5/16	25/5/16	4	4	3	Membaik	0
33	SH	P	52	29/6/16	1/7/16	3	7	3	Membaik	2
34	UA	L	71	29/2/16	3/3/16	5	5	2	Membaik	2
35	SN	P	75	4/8/16	8/8/16	5	7	3	Membaik	5
36	AF	L	53	28/8/16	30/6/16	3	10	3	Membaik	0
37	AK	L	72	24/7/16	26/7/16	3	5	3	Membaik	0
38	TA	P	58	26/5/16	4/6/16	11	8	2	Membaik	0
39	PT	P	60	5/8/16	13/8/16	9	11	3	Meninggal	7

40	AS	L	62	5/10/16	21/10/16	17	14	3	Membaik	4
41	LS	P	51	28/7/16	5/8/16	9	7	3	Meninggal	0
42	MS	P 4	54	5/6/16	18/6/16	14	12	3	Membaik	4
43	UM	P	55	26/7/16	21/8/16	26	20	3	Membaik	10
44	MM	P	61	5/6/16	11/6/16	7	12	3	Membaik	2
45	SM	L	57	31/12/15	9/1/16	10	10	3	Membaik	5
46	AW	L	62	19/9/16	23/9/16	5	6	3	Membaik	1
47	BB	P	69	30/10/16	6/11/16	8	12	2	Meninggal	0
48	HS	L	71	3/10/16	10/10/16	8	6	3	Membaik	0
49	HZ	P	53	4/12/16	13/12/16	8	12	2	Membaik	3
50	MK	P	51	6/2/16	11/2/16	6	10	3	Membaik	2
51	MR	P	57	5/9/16	6/9/16	2	5	3	Membaik	0
52	RM	L	69	27/2/16	2/3/16	6	8	3	Membaik	2
53	SR	P	86	12/11/16	18/11/16	7	7	3	Membaik	3

54	WD	L	71	23/2/16	24/2/16	2	7	3	Meninggal	0
55	DJ	L	69	26/9/16	28/9/16	3	5	3	Meninggal	0
56	SS	P	48	24/11/16	28/11/16	5	7	3	Membaik	0





**Lampiran 2. Sampel Lembar Pengumpulan Data Pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan komplikasi Hipertensi Rawat Inap di RSUD Dr Saiful Anwar Malang Tahun 2016**

**LEMBAR PENGUMPUL DATA**

Nama/Jenis Kelamin : Pn/11275627/P Umur/Berat Badan : 67  
Tanggal MRS : 7-2-16 Tanggal KRS : 11-2-16  
Lama rawat inap : 5 hari Keterangan KRS : Membaik  
Diagnosa Utama : DM 2 Komplikasi : Hipertensi essensial primer  
Diagnosa lain : (-)

Subjective: pasien mempunyai DM kurang lebih 1 tahun yang lalu, mempunyai darah tinggi

Riwayat Pengobatan: Glibenklamed

**Data Laboratorium**

DATA KLINIK	NILAI RUJUKAN	TANGGAL				
		6-2-16	7-2-16	8-2-16	9-2-16	10-2-16
Frekuensi Napas (/menit)	14-20 kali/menit		20	22	20	18
Frekuensi Nadi (/menit)	60-100 kali/menit		90	92	80	90
Suhu tubuh (°C)	36,5-37,5°C		36		37	37
Tekanan darah (mmHg)	80/90-119 mmHg		180/90	100/50	130/80	140/80

Hemoglobin	11,4-17,7 g/dl	11,90	12,10			
Leukosit	4.700-10.300/cmm	2,51	11,94			
Eritrosit	4 – 5 juta/UI	4,28	4,39			
Hematokrit	37-48%	37	37,80			
Trombosit	150.000-350.000 /cmm	352	358			
Kalium	3,80-5,50 meq/l		2,69			3,34
Natrium	136-144 meq/l		141			134
klorida (Cl)	98-106 mmol/dl		109			111
Glukosa darah puasa	60-100 mg/dl			373		
Glukosa darah sewaktu	<200 mg/dl		14		277	
GD2PP	<130 mg/dl			403		
kolesterol HDL	>50 mg/dl			53		
kolesterol LDL	<100 mg/dl			142		
HbA1c	<5,7%					
ureum	16,,6-48,55 mg/dl		38,50			
kreatinin	<1,2 mg/dl		1,52			
Asam urat	2,4-5,7 mg/dl			7,6		

### Data Penggunaan Obat

OBAT	Frekuensi	TANGGAL			
		7-2-16	8-2-16	9-2-16	10-2-16
Valsartan	80mg 1x 1tb (0-0-1)	✓	✓	✓	✓
Amlodipine	10mg 1x1tb (1-0-0)	✓	✓	✓	✓
Allupurinol	100mg 1xtb			✓	✓
Glimipiride	2mg (0-0-1)tb				✓
Metformine	500 mg 2x tb				

### LEMBAR PENGUMPUL DATA

Nama/ Jenis Kelamin : MR (11181142)/P

Umur/Berat Badan : 57

Tanggal MRS : 05/09/16

Tanggal KRS : 06/09/16

Lama Rawat Inap : 2 hari

Keterangan KRS : Membaik

Diagnosis utama : DM 2

Komplikasi: Hipertensi essensial primer

Diagnosa lain : CVA sequelae of cerebral infarction

Subjective: Muntah hitam, ulu hati terasa panas

Riwayat Pengobatan: Micardis, metformin, amlodipine, novomix, furosemide

#### **Data Laboratorium**

DATA KLINIK	NILAI RUJUKAN	TANGGAL		
		04/09/16	05/09/16	6/9/16
Frekuensi Napas (/menit)	14-20 kali/menit		20	20
Frekuensi Nadi (/menit)	60-100 kali/menit		108	90
Suhu tubuh (°C)	36,5-37,5°C		36,3	36,5
Tekanan darah (mmHg)	80/90-119 mmHg		145/90	140/80
Hemoglobin	11,4-17,7 g/dl	14,30		
Leukosit	4.700-10.300/cmm	12.900		
Eritrosit	4 – 5 juta/UI	5.310.000		

Hematokrit	37-48%	41,90		
Trombosit	150.000-350.000 /cmm	358.000		
Kalium	3,80-5,50 meq/l	4,28		
Natrium	136-144 meq/l	136		
Cl	98-106	106		
Glukosa darah sewaktu	<200 mg/dl	130		
GD2PP	≥200 mg/dl			
HbA1c	>7%			
SGOT	0-32	26		
SGPT	0-33	30		
Urea	16,6-48,5	26,2		
Kreatinin	<1,2 mg/Dl	0,87		

#### Data Penggunaan Obat

OBAT	Frekuensi	TANGGAL	
		05/09/16	6/09/16
Inj. Lansoprazole	1x10 mg	√	√
Inj. Metoclopramide	3x10 mg	√	√
Amlodipine	1x10 mg	√	√
Metformin	3x500 mg	√	
Novomix	24 IU	√	√

**Lampiran 3. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan komplikasi Hipertensi Rawat Inap di RSUD Dr Saiful Anwar Malang Tahun 2016**

a. Profil Interaksi Obat Antidiabetes dengan Hipertensi

No	Potensi Interaksi Obat	$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan	MANAGEMEN	
1.	Insulin	Clonidine	6	54.54 %	Hiperglikemia	Penyesuaian dosis, waktu pemberian dan diganti antihipertensi lain yakni amlodipin
2.		Captopril	1	9.09 %	Hipoglikemia	Pemantauan dosis, cara pemberian dan monitoring hasil terapi pasien
3.		Diltiazem	1	9.09 %	Hipoglikemia	Pemantauan dosis, waktu pemberian dan diganti hipertensi lain yang lebih aman
4.		Bisoprolol	1	9.09 %	Hipoglikemia	Pemantauan kadar glukosa darah, dang anti amlodipine
5.		Lisinopril	1	9.09 %	Hipoglikemia	Pemantauan dosis, cara pemberian dan monitoring hasil terapi pasien
6.	Metformin	Lisinopril	1	9.09 %	Hipoglikemia	Pemantauan kadar gula darah, mengatur dosis dan pemberian obat
<b>Total</b>			<b>11</b>	<b>100 %</b>		

b. Profil Interaksi Obat Antidiabetes dengan Antidiabetes

No	Potensi Obat	Interaksi	∑ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan	MANAGEMEN
1.	Metformin	Acarbose	1	100 %	Menurunkan kadar AUC metformin	Pemantauan rutin kadar glukosa darah dan menyadari tanda-tanda hipoglikemia
<b>Total</b>			<b>1</b>	<b>100 %</b>		

c. Profil Interaksi Obat Antihipertensi dengan Antihipertensi

No	Potensi Interaksi Obat		∑ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan	MANAGEMEN
1.	Furosemid	Captopril	1	33.33 %	Menurunkan efek diuretik	Monitor status cairan dan berat badan
2.	Diltiazem	Clonidine	1	33.33 %	Menurunkan denyut jantung	Pemantauan dosis, cara pemberian
3.	Captopril	Valsartan	1	33.33 %	Meningkatkan Hipotensi	Pemantuan kadar kalium, tekanan darah, dan fungsi ginjal
<b>Total</b>			<b>3</b>	<b>100 %</b>		

d. Profil Interaksi Obat Antidiabetes dengan obat lain

No	Potensi Interaksi Obat	$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan	MANAGEMEN	
1.	Insulin	Apirin	4	28.57 %	Hipoglikemia	Penyesuaian dosis, ganti anti analgetik lain yaitu paracetamol
2.		Allopurinol	4	28.57 %	Hiperglikemia	Menghentikan allopurinol dilakukan dengan berlahan dengan menurunkan dosis secara bertahap
3.		Isoniazid	1	7.14 %	Hiperglikemia	Pemantauan kadar gula dan monitoring hasil terapi pasien
4.		Gemfibrozil	1	7.14 %	Hipoglikemia	Pemantauan ketet dosis, waktu pemberian
5.		Amitriptilin	1	7.14 %	Hipoglikemia	Amitriptilin digunakan malam hari sebelum tidur, insulin diberi pagi hari
6.		Phenitoin	1	7.14 %	Hiperglikemia	Pemantauan ketet dosis, waktu pemberian
7.	Metformin	Ciprofloksasin	1	7.14 %	Hipoglikemia	Pemantauan kadar gula darah, mengatur dosis dan pemberian obat
8.	Acarbose	Paracetamol	1	7.14 %	Meningkatkan hepatotoksik	Ganti NSAID lain, yaitu ibuprofen
<b>Total</b>			<b>14</b>	<b>100 %</b>		



e. Profil Interaksi Obat Antihipertensi dengan obat lain

No	Potensi Interaksi Obat		$\Sigma$ (Kasus)	(%)	Efek yang Dihasilkan	MANAGEMEN
1.	Lisinopril	Ketorolak	1	5.55 %	Menurunkan fungsi renal	Ganti NSAID lain, yaitu paracetamol
2.	Diltiazem	Atorvastatin	1	5.55 %	Perkembangan penyakit Rhabdomyolisis	Pemantauan dosis, cara pemberian
3.	Furosemid	Aspirin	4	33.33 %	Menurunkan efek pada ginjal	Untuk menghindari sirosis dan ascites membutuhkan diuretik loop, menggunakan salisilat dengan hati-hati
4.		Ceftriaxone	2	11.11 %	Meningkatkan waktu paruh ceftriaxone dan menurunkan kliren	Pemantauan dosis, cara pemberian
5.		Paracetamol	1	5.55 %	Paracetamol menurunkan efek furosemid	Monitoring dosis dan waktu pemberian
6.	Captopril	Allupurinol	1	5.55 %	Meningkatkan hipersensitifitas	Monitoring dosis dan waktu pemberian
7.		Antasida	1	5.55 %	Menurunkan efek antasida	Diminum captopril 1 jam sebelum makan atau mengkonsumsi antasida 2 jam setelah pemberian captopril
8.	Candesartan	Na. diklofenak	1	5.55 %	Meningkatkan efek toksisitas dan	Pemantuan tekanan darah, fungsi ginjal, dan perubahan dosis

					menurunkan efek candesartan	
9.	Spirolakt on	Aspirin	1	5.55 %	Meningkatkan efek ketorolak	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
10.	Nifedipine	OMZ	1	5.55 %	Meningkatkan efek AUC nifedipine	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
11.	Amlodipine	Simvastatin	3	16.66 %	Meningkatkan kadar darah simvastatin	Dosis simvastatin tidak melebihi 20mg, dan pemantuan dosis, waktu pemberian
12.	Telmisartan	Atorvastatin	1	5.55 %	Meningkatkan toksisitas	Monitoring dosis dan waktu pemberian
<b>Total</b>			<b>18</b>	<b>100 %</b>		

f. Profil Interaksi Obat Penyerta dengan Obat Penyerta

No	Potensi Interaksi Obat	∑ Kasus	(%)	Efek yang Dihasilkan	MANAGEMEN	
1.	Simvastatin	Clopidogrel	1	3.33 %	Menurunkan efek clopidogrel	Monitoring dosis dan waktu pemberian
2.		Isoniazid	1	3.33 %	Menurunkan efek simvastatin	Monitoring dosis dan waktu pemberian
3.		Phenitoin	1	3.33 %	Menurunkan efek simvastatin	Monitoring dosis dan waktu pemberian
4.		Flukonazol	1	3.33 %	Otot menjadi lemah dan urin warna kuning tua	Jika obat-obat ini sangat diperlukan, maka dihentikan simvastatine
5.	Paracetamol	Aspirin	4	13.33 %	Meningkatkan efek bleeding	Monitoring dosis dan waktu pemberian
6.		Metronidazole	1	3.33 %	Menurunkan efek paracetamol	Monitoring dosis dan waktu pemberian
7.	Aspirin	Ketorolak	1	3.33 %	Meningkatkan efek ketorolak	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
8.		Ceftazidin	1	3.33 %	Meningkatkan efek aspirin	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
9.		Metoklopramid	4	13.33 %	Meningkatkan absopsi aspirin	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
10.		OMZ	1	3.33 %	Menurunkan bioavailabilitas aspirin	Mengurangi dosis dan monitoring yang lebih ketat
11.	Metoklopramid	Nitrofurantion	1	3.33 %	Metoclopramid menurunkan	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat

					absorpsi nitrofuransin	
12.	OMZ	Diazepam	1	3.33 %	Meningkatkan efek diazepam	Mengurangi dosis benzodiazepine, atau ganti benzodiazepine lain (lorazepam, oxazepam)
13.		Phenitoin	1	3.33 %	Mengurangi metabolisme fenitoin	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
14.	Ciprofloksasin	OMZ	1	3.33 %	Menurunkan efek ciprofloksasin	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
15.		Antasida	1	3.33 %	Menurunkan efek ciprofloksasin	Monitoring dosis serta efek samping secara ketat
16.		Clindamicin	1	3.33 %	Meningkatkan efek antibakteri	Penyesuaian dosis, pemberian obat
17.		Sucralfat	1	3.33 %	Menurunkan absorpsi antibiotik	Sucralfat diberikan setidaknya 2 jam setelah pemberian ciprofloksasin
18.	Phenitoin	Ranitidine	1	3.33 %	Menurunkan metabolisme fenitoin dan terjadi toksisitas	Penyesuaian dosis, pemberian obat, dan diganti obat lambung lain yang lebih aman
19.		Asam folat	1	3.33 %	Asam folat menurunkan metabolisme fenitoin	Penyesuaian dosis, cara pemberian
20.		Diazepam	1	3.33 %	Terjadi perubahan metabolisme fenitoin	Penyesuaian dosis, pemberian obat

21.		Vi. B6	1	3.33 %	Vi. B6 menurunkan efek fenitoin	Penyesuaian dosis, pemberian obat
22.		Rifampicine	1	3.33 %	Meningkatkan metabolisme phenitoin	Penyesuaian dosis, pemberian obat
23.		Isoniazid	1	3.33 %	Meningkatkan metabolisme phenitoin	Penyesuaian dosis, pemberian obat
24.	CaCo3	Levofloksasin	1	3.33 %	Menurunkan kadar levofloksasin	Diminum levofloksasin 2 sampai 6jam setelah kalsium carbonat atau sebaliknya
<b>Total</b>			<b>30</b>	<b>100 %</b>		

