

Kajian Interaksi Obat Diabetes Mellitus Tipe II dengan Penyakit Penyerta Hipertensi di UPTD Puskesmas Cilacap “X”

Denih Agus Setia Permana^{1)*}
Email: denihagus@gmail.com

¹⁾D3 Farmasi, Fakultas Farmasi, Sains dan Teknologi, Universitas Al Irsyad Cilacap, Indonesia

ABSTRAK

Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat 7 sebagai negara dengan penyandang DM terbanyak di dunia, pada tahun 2018 terjadi peningkatan yang cukup signifikan yaitu dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui interaksi obat dan pola pengobatan penyakit Diabetes Mellitus tipe 2 dengan penyakit penyerta Hipertensi di UPTD Puskesmas Cilacap X tahun 2022. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan design penelitian retrospektif. Adapun sampel yang digunakan sebanyak 43 pasien dengan mengambil data dari rekam medis pasien Diabetes mellitus tipe 2 yang memiliki penyakit penyerta Hipertensi. Hasil dari penelitian ini diperoleh golongan obat antidiabetes yang diberikan yaitu Metformin (62%), Glimepirid (32%) dan Acarbose (6%), obat antihipertensi yang diberikan yaitu Amlodipin (70%), Candesartan (10%), Captopril (4%), Ramipril (4%), Valsartan (6%), Furosemid (2%), Bisoprolol (2%) dan Spironolakton (2%). Dari total 43 sampel, diperoleh 36 pasien (84%) potensi interaksi obat dan tanpa interaksi obat sebanyak 7 pasien (16%). Interaksi obat berdasarkan waktu minum obat yaitu 26 responden (60%) memiliki potensi mengalami interaksi obat dan yang tidak terjadi interaksi obat sebanyak 17 responden (40%).

Kata kunci: Diabetes Mellitus, Hipertensi, Interaksi obat.

ABSTRACT

In 2015, Indonesia ranked 7th as the country with the most people with DM in the world, in 2018 there was a significant increase from 6.9% in 2013 to 8.5% in 2018. The purpose of this study was to determine drug interactions and treatment patterns for Type 2 Diabetes Mellitus with hypertension comorbidities at Uptd Puskesmas Cilacap X in 2022. This study is an observational study with retrospective research design. The samples used were 43 patients by taking data from the medical records of patients with Type 2 Diabetes mellitus who have hypertension comorbidities. The results of this study obtained the class of antidiabetic drugs given are Metformin (62%), glimepiride (32%) and Acarbose (6%), antihypertensive drugs given are Amlodipine (70%), Candesartan (10%), Captopril (4%), Ramipril (4%), Valsartan (6%), Furosemide (2%), Bisoprolol (2%) and spironolactone (2%). From a total of 43 samples, 36 patients (84%) obtained the potential for drug interactions and no drug interactions as many as 7 patients (16%). Drug interactions based on the time of taking the drug, namely 26 respondents (60%) have the potential to experience drug interactions and drug interactions that do not occur as many as 17 respondents (40%).

Keywords: Diabetes Mellitus, Hypertension, Drug Interactions

1. LATAR BELAKANG

Diabetes Mellitus merupakan permasalahan global yang secara signifikan terus meningkat angka kejadiannya dari tahun

ke tahun baik di dunia maupun di Indonesia. Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF), angka kejadian Diabetis Mellitus global pada tahun 2019 sekitar 9,3%

(463 juta orang), meningkat menjadi 10,2% (578 juta) pada tahun 2030 dan 10,9% (700 juta) pada tahun 2045. Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat 7 sebagai negara dengan penyandang Diabetes Mellitus terbanyak di dunia, dan diperkirakan akan meningkat tahun 2040 menjadi peringkat 6 [12].

Prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia tahun 2018 terjadi peningkatan yang cukup signifikan terkait angka kejadian kasus Diabetes Mellitus, hasil pemeriksaan darah yang merujuk konsensus PEKENI 2011 yaitu pada tahun 2013 sebesar 6,9% meningkat pada tahun 2018 menjadi 8,5%. Prevalensi Diabetes Mellitus di Jawa Tengah berada pada peringkat 12 setelah Sulawesi Tengah. Prevalensi Diabetes Mellitus pada tahun 2013 yang terdiagnosis dokter sebesar 1,6 % meningkat menjadi 2,1% pada tahun 2018. Angka tersebut lebih tinggi dari prevalensi Diabetes Mellitus yang terdiagnosis dokter di Indonesia yaitu 53,2% [8].

Adanya kasus Diabetes Mellitus di Kabupaten Cilacap sendiri ditemukan sebanyak 9.295 kasus. Adapun data dilaporkan oleh Puskesmas sebanyak kasus penyakit 3.025 dengan 374 Diabetes Mellitus tipe I 2.651 merupakan diabetes mellitus tipe II. Adapun kasus Diabetes Mellitus tipe II di Kabupaten Cilacap ditemukan terbanyak sejumlah 390 kasus di wilayah Puskesmas Cilacap Tengah [1].

Selain penyakit Diabetes Mellitus, pasien juga memiliki penyakit penyerta lain sehingga membutuhkan berbagai macam obat dalam terapinya. Terapi dengan beberapa obat sekaligus (polifarmasi) dapat mengakibatkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat terjadi jika efek salah satu obat berubah karena keadaan obat lain, makanan, minuman, atau berbagai agen kimia lingkungan [17].

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2 yang hubungannya sangat kompleks, hipertensi mampu membuat sel menjadi tidak sensitive terhadap insulin sehingga menjadi resisten terhadap insulin. Padahal insulin berperan

meningkatkan ambilan glukosa di banyak sel dan dengan cara ini juga mengatur metabolisme karbohidrat, sehingga jika terjadi resistensi insulin oleh sel, maka kadar gula darah juga dapat mengalami gangguan [2].

Berdasarkan data dari WHO (World Health Organization), hingga saat ini penyakit hipertensi masih menjadi masalah yang cukup serius, penyakit hipertensi menyerang 22% penduduk dunia sedangkan di Asia tenggara, angka kejadian hipertensi mencapai 36%. Dari hasil RISKESDAS tahun 2018, angka kejadian hipertensi mencapai 34,1%. Angka ini meningkat cukup tinggi dibandingkan hasil RISKESDAS tahun 2013 yang menyampaikan angka kejadian hipertensi berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah pada masyarakat Indonesia berusia 18 tahun ke atas adalah 25,8%. Angka kejadian hipertensi mengalami peningkatan yang cukup signifikan pada pasien berusia 60 tahun ke atas. [8].

2. METODE PENELITIAN

2.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Pengambilan data penelitian dilakukan di UPTD Puskesmas Cilacap X pada bulan Februari - Maret 2021.

2.2 Sampel

Penelitian ini menggunakan metode retrospektif, dimana sampel dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Dimana data primer yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data waktu minum obat yang pengambilan datanya menggunakan kuisioner, dan untuk data sekunder adalah data rekam medis pasien Diabetes mellitus yang terdapat di UPTD Puskesmas Cilacap X

2.3 Tahapan/Jalannya Penelitian

Pengumpulan data dilakukan dengan melihat data pasien Diabetes mellitus yang termasuk dalam daftar rutin kunjungan rutin pasien Prolanis yang memiliki penyakit penyerta hipertensi. Pasien yang bersedia menjadi responden kemudian menandatangani informed consent sebagai tanda pasien bersedia menjadi responden, selanjutnya pasien diminta untuk mengisi kuisioner yang sudah disediakan oleh peneliti dan dibantu dalam pengisian.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang digunakan ada penelitian ini yaitu data primer berupa kuesioner waktu minum obat dan data sekunder berupa rekam medik pasien. Jumlah populasi pada penelitian ini sebanyak 1.346 pasien. Dari populasi tersebut jumlah pasien aktif yang terdiagnosa Diabetes Mellitus tipe 2 dengan penyakit penyerta Hipertensi berjumlah 43 pasien di UPTD Puskesmas Cilacap X periode Januari - Desember 2022.

1. Karakteristik Responden

Hasil rekapitulasi data demografi responden berdasarkan jenis kelamin terdapat 24 orang responden perempuan dan 19 orang responden laki-laki, dengan persentase responden perempuan (56%) lebih banyak dibandingkan dengan responden laki-laki (44%). Hasil ini juga sesuai dengan Riskesdas 2018, bahwa prevalensi Diabetes Mellitus pada pasien perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien laki-laki [8].

Menurut penelitian Purnomo (2013) menyatakan bahwa pada kasus Diabetes mellitus 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 aktivitas fisik, faktor stres, dan lain sebagainya. Perempuan memiliki kadar estrogen dan progesteron yang lebih tinggi sehingga dapat mengurangi sensitivitas terhadap insulin. Jenis kelamin perempuan cenderung lebih beresiko mengalami penyakit diabetes mellitus berhubungan dengan indeks masa tubuh besar dan sindrom siklus haid serta saat menopause yang mengakibatkan terhambatnya pengangkutan glukosa ke dalam sel [12] [15].

Berdasarkan analisis antara jenis kelamin dengan kejadian DM, prevalensi kejadian DM pada perempuan lebih tinggi daripada laki – laki. Perempuan lebih beresiko mengidap diabetes karena secara fisik perempuan memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Sindroma siklus bulanan (pramenstrual syndrome), pasca-menopause yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga perempuan beresiko menderita diabetes mellitus [4].

Tabel 1.
Karakteristik Responden

Karakteristik Responden	Jumlah Responden	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
- Laki – Laki	19	44%
- Perempuan	24	56%
Usia		
- Dewasa (18 – 44 tahun)	2	5%
- Pralansia (45 – 59 tahun)	9	21%
- Lansia(≥ 60 tahun)	32	74%

2. Profil Penggunaan Obat

Data karakteristik obat dalam penelitian ini menggambarkan jumlah penggunaan obat dan profil penggunaan obat Diabetes Mellitus yang memiliki penyakit penyerta Hipertensi, dimana responden dalam penelitian ini adalah kelompok Prolanis UPTD Puskesmas Cilacap X.

Distribusi Penggunaan Obat Diabetes Mellitus

Berdasarkan hasil penelitian pengobatan Diabetes mellitus pada pasien prolanis di UPTD Puskesmas Cilacap X Tahun 2022, obat yang diterima berupa obat antihiperlipidemia berupa obat tunggal dan kombinasi. Adapun obat yang

digunakan yaitu Glimepirid, Metformin dan Acarbose.

Dari total 43 responden beberapa pasien mendapatkan kombinasi obat Diabetes mellitus sehingga jumlah obat melebihi jumlah responden. Obat Diabetes Mellitus yang

digunakan yaitu Metformin sebanyak 39 obat (62%), Glimepirid sebanyak 20 obat (32%) dan Acarbose sebanyak 6 obat (6%). Berdasarkan tabel 10 menunjukkan bahwa obat yang paling banyak digunakan yaitu Metformin yang

Tabel 2.
Profil Penggunaan Obat Diabetes Mellitus

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah Obat	Presentase
Biguanid	Metformin	39	62%
Sulfonylurea	Glimepiride	20	32%
Alfa-glukosidase inhibitor	Acarbose	6	6%
Total		65	100%

Merupakan obat golongan Biguanid, hal ini sesuai dengan rekomendasi terapi American Diabetes Association (ADA) 2018, European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018 dan PERKENI 2015, yaitu apabila tidak ada kontraindikasi dan dapat ditoleransi tubuh, metformin menjadi lini pertama pengobatan DMT2 [7].

Metformin merupakan obat yang paling sering diresepkan, mempunyai efek utama mengurangi glukoneogenesis dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan tepi hingga mencapai 10-40 %. Selain itu metformin efektif,

aman, tidak mahal, mengurangi risiko penyakit jantung dan kematian. Dibandingkan dengan sulfonilurea, metformin memiliki efek menguntungkan terhadap A1C, Indeks Massa Tubuh (IMT) mencapai di atas 23 kg/m², dengan risiko kematian akibat gagal jantung. Pasien diabetes mellitus di Asia, pasien yang menggunakan metformin menunjukkan hasil penurunan resistensi insulin dan peningkatan kontrol gula darah yang sama dibandingkan populasi bukan Asia. Metformin memiliki efek samping mual dan tidak digunakan pada gangguan ginjal (GFR kurang dari 30 mL/min), sirosis hati, atau kecenderungan hipoksemia [6].

Tabel 3.
Kombinasi Obat Diabetes Mellitus

Kombinasi Obat	Jumlah
Metformin + Glimepirid	12
Metformin + Glimepirid + Acarbose	4
Metformin + Acarbose	1
Glimepirid + Acarbose	1
Total	18

Obat yang paling banyak digunakan dokter setelah Metformin adalah Glimepirid yang merupakan obat golongan Sulfonilurea. Sulfonilurea sendiri merupakan obat yang tepat untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan cukup signifikan, namun terjadi peningkatan

HbA1c pada pemberian Sulfonilurea tersebut. Penurunan glukosa darah yang cepat, mengakibatkan adanya banyak laporan efek samping yang ditimbulkan obat golongan sulfonilurea yaitu berupa efek hipoglikemia yang dalam keadaan fatal dapat menurunkan

kesadaran pasien, sedangkan pemberian meformin sebagai monoterapi juga menurunkan kadar glukosa darah dengan cukup signifikan dan hanya sedikit peningkatan dari kadar HbA1c pasien [4].

Obat yang paling sedikit digunakan yaitu acarbose yang merupakan obat golongan Alfa-glukosidase inhibitor. Acarbose digunakan sebagai alternatif lini pertama yang mana apabila ditemukan adanya peningkatan kadar glukosa prandial yang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar glukosa puasa. Hal ini terjadi pada penderita dengan asupan karbohidrat yang tinggi. Acarbose bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa-glukosidase yang memecah karbohidrat menjadi glukosa di usus, sehingga mampu memperlambat penyerapan glukosa dan memodifikasi sekresi insulin. Risiko terjadinya hipoglikemianya rendah sehingga tidak diperlukan penyesuaian dosis selama puasa [12]

Kombinasi antara obat Diabetes Mellitus yaitu Metformin dan glimepirid sebanyak 12 kasus, Metformin dan Acarbose sebanyak 1 kasus, Metformin, Glimepirid dan Acarbose sebanyak 4 kasus, Glimepirid dan Acarbose 1 kasus. Pemberian terapi kombinasi didapatkan

penurunan kadar glukosa darah yang jauh lebih banyak ketimbang dengan monoterapi, sedangkan terjadi penurunan nilai HbA1c yang cukup signifikan. Pemberian terapi kombinasi lebih efektif dalam mengontrol hiperglikemia dibandingkan dengan monoterapi pada pasien dengan glukosa darah tidak terkontrol [4].

3. Potensi Interaksi Obat

Kejadian Potensi Interaksi Obat Diabetes Mellitus dengan Hipertensi Berdasarkan Aplikasi Medscape

Pada penelitian ini, dari total 43 responden sebanyak 36 pasien mengalami kejadian interaksi obat berdasarkan aplikasi Medscape sedangkan 7 pasien tidak mengalami kejadian interaksi obat. Tabel 4 menunjukkan bahwa potensi kejadian interaksi obat Diabetes mellitus dengan obat Hipertensi berdasarkan aplikasi Medscape, terdapat 36 orang pasien dengan kemungkinan terjadi interaksi obat atau sekitar 84% dan 7 orang pasien atau sekitar 16% tidak mengalami interaksi obat. Level keparahan kejadian interaksi obat berdasarkan Drug Interaction Checker pada aplikasi Medscape dibagi menjadi *serious*, *monitor closely/significant* dan *minor*.

Tabel 4.

Interaksi Obat Berdasarkan Aplikasi Medscape

No.	Interaksi Obat	Jumlah Responden	Persentase (%)
1.	Pasien berpotensi terjadi interaksi obat	36	84%
2.	Pasien tanpa interaksi obat	7	16%
Total		43	100%

Level keparahan mayor/serious memiliki efek yang dapat berpotensi mengancam nyawa atau menyebabkan kerusakan secara permanen. Level moderate dapat mengakibatkan terjadi penurunan status klinis pasien, dimana tingkat keparahan level minor menimbulkan efek tidak mengganggu atau tidak terlihat secara signifikan sehingga tidak diperlukan terapi tambahan [14].

Obat-obat Diabetes mellitus dan Hipertensi yang berpotensi mengalami interaksi obat dapat dilihat pada table 5. Kejadian potensi interaksi obat Diabetes mellitus Metformin dan

obat Hipertensi yang terjadi adalah Metformin dengan Amlodipin sebanyak 34 kasus (79,0%), Metformin dengan Ramipril 2 kasus (4,65%) dan Metformin dengan Captopril 2 kasus (4,65%). Pemakaian metformin dengan dengan 3 obat tersebut mempunyai tingkat keparahan moderate yang mana dapat mengakibatkan interaksi obat yakni amlodipin dapat menurunkan efek dari metformin dan mempunyai mekanisme interaksi farmakodinamik dengan tingkat keparahan moderate. Penurunan tekanan darah oleh

amlodipine disebabkan oleh penghambatan ion kalsium yang masuk kedalam vaskularis otot polos dan otot jantung [9], selain itu penggunaan metformin bersama dengan captopril yang terjadi pada pasien DM yang juga menderita hipertensi kemungkinan dapat meningkatkan toksisitas dari metformin dan dapat meningkatkan resiko hipoglikemia dan asidosis laktat [11].

Kejadian Potensi Obat Berdasarkan Waktu Minum Obat

Waktu minum obat Diabetes mellitus dengan obat Hipertensi yang diperoleh dari home visit 43 responden, diperoleh hasil dapat dilihat pada tabel 6. Pada tabel 6 menunjukkan dari total 43 responden, sebanyak 26 responden atau sekitar 60% kemungkinan mengalami potensi interaksi obat berdasarkan waktu minum obat dan 17 responden atau sekitar 40% tidak ditemukan interaksi obat.

Tabel 5.
Kajian Interaksi Obat Diabetes Mellitus dengan Obat Antihipertensi (Medscape, 2021)

Obat Diabetes Mellitus + Hipertensi	Tingkat Keparahan	Jumlah Kasus Interaksi Obat (Lembar)	Persentase (%)	Efek
Metformin + Amlodipin	Moderate	34	79,0%	Amlodipine menurunkan efek metformin dengan antagonisme secara farmakodinamik
Metformin + Ramipril	Moderate	2	4,65%	Ramipril mampu meningkatkan toksisitas metformin dengan mekanisme interaksi yang tidak ditentukan
Metformin + Captopril	Moderate	2	4,65%	Captopril meningkatkan toksisitas metformin dengan mekanisme interaksi yang tidak ditentukan

Interaksi obat ini terjadi dikarenakan pasien meminum obat secara bersamaan di waktu yang sama. Sebagai contoh pasien meminum obat Metformin dan Amlodipin di jam yang sama, yang berdasarkan aplikasi

Medscape penggunaan obat Metformin dan Amlodipin secara bersamaan dapat menimbulkan interaksi obat yaitu Amlodipin dapat menurunkan efek metformin dengan antagonisme farmakodinamik [11].

Tabel 6.
Potensi Interaksi Obat Berdasarkan Waktu Minum Obat

Potensi Interaksi	Jumlah Responden	Persentase (%)
Terjadi interaksi obat	26	60%
Tidak terjadi interaksi obat	17	40%
Total	43	100%

Berdasarkan tabel 7, obat yang diminum pada waktu yang sama yaitu Metformin dengan Amlodipin sebanyak 23 kasus, Captopril dengan Metformin sebanyak 1 kasus, Bisoprolol dengan Spironolakton sebanyak 1 kasus Ramipril dengan Glimepirid

sebanyak 1 kasus. Sebagai contoh data pasien nomor 1 yaitu pasien meminum obat Metformin dan Amlodipin secara bersamaan pada jam 07.00, yang berdasarkan aplikasi *Medscape* penggunaan Metformin dan Amlodipin secara bersamaan dapat

menyebabkan interaksi obat yaitu Amlodipin menurunkan efek Metformin dengan

antagonisme Farmakodinamik [11].

Tabel 7.
Obat yang Diminum pada Waktu yang Sama

Obat I	Obat II	Jumlah Kasus
Metformin	Amlodipine	23
Captopril	Metformin	1
Bisoprolol	Spiroolakton	1
Ramipril	Glimepiride	1
Total		26

Penggunaan obat Captopril dan Metformin secara bersamaan oleh pasien nomor 8 yaitu pada jam 20.00. Berdasarkan aplikasi Medscape, Captopril meningkatkan toksisitas metformin dengan mekanisme interaksi yang tidak ditentukan [11].

Penggunaan obat Bisoprolol dan Spiroolakton secara bersamaan oleh pasien nomor 22 yaitu pada jam 07.00 . Berdasarkan aplikasi Medscape, Bisoprolol dan Spiroolakton keduanya dapat meningkatkan kalium serum [11]. Penggunaan obat Ramipril dan Glimepirid secara bersamaan oleh pasien nomor 27 yaitu pada jam 06.00 dan 13.00. Berdasarkan aplikasi Medscape, Ramipril meningkatkan efek Glimepirid dengan sinergisme farmakodinamik [11].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di UPTD Puskesmas Cilacap X Tahun 2022 diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Obat Diabetes Mellitus tipe 2 dengan penyakit penyerta Hipertensi di UPTD Puskesmas Cilacap X tahun 2022 yang paling banyak digunakan yaitu Metformin yang merupakan obat golongan Biguanid 39 resep (62%) dan Amlodipin yang merupakan golongan Calcium Channel Blocker (CCB) 36 resep (70%).
2. Kejadian interaksi obat yang ditemukan terdapat 36 orang responden mengalami kejadian interaksi obat atau sekitar 84%. Berdasarkan waktu minum obat terjadi 26 kasus (60%).

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penelitian terutama LPPM Universitas Al Irsyad Cilacap dan tenaga kesehatan Puskesmas Cilacap X, serta rekan yang membantu berjalannya penelitian ini hingga selesai .

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Dinas Kesehatan Kabupaten Cilacap. (2014), *Profil Kesehatan Kabupaten Cilacap Tahun 2014*, 0282, 155.
- [2] Guyton, AC, Hall, JE.(2008), *Metabolisme Karbohidrat Dan Pembentukan Adenosin Tripospat: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Jakarta : EGC
- [3] Hemmingsen B, Mi M, Richter B. (2016), Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus, *The Cochrane Collaboration*, 10:1-140.
- [4] Irawan (2010), *Gambaran Kejadian Diabetes Mellitus pada Lanjut Usia di Puskesmas Wawonasa*. Manado: Universitas Sam Ratulangi.
- [5] James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Himmelfarb C, Handler J. (2014), Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee: (JNC 8), *Journal of the American Medical Association*, 311(5): 507-520.

-
- [6] Joddy R., Putra S., Achmad A., P HR. (2017), Kejadian efek samping potensial terapi obat anti diabetes mellitus berdasarkan aloritmamanaranjo, *Pharmaeut J Indonesia*, 2 (2).45-50.
- [7] Jonathan K., Kuswinarti, Natalia M. (2019), Pola Penggunaan Antidiabetes Oral Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kota Bandung Tahun 2017, Bandung: Universitas Padjajaran.
- [8] Kementerian Kesehatan RI (2018). *Hasil Utama Risesdas 2018*. <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risesdas-2018>.
- [9] Lakshmi, K, S., & Lakshmi, S. (2012), Simultaneous analysis of losrtan potassium, amlodipine besylate, and hydrochlorthiazide in bulk and in tablets by high-performance thin layer chromatography with uv-absorption densitometry, *Journal of Analytical Methods in Chemistry*.
- [10] Medscape (2021), *Drug Interaction Checker*, <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
- [11] Perkeni, 2019, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*, PB Perkeni.
- [12] Purnomo, Eko (2013), Efektifitas Peraga Food Model Dan Flip Chart Dalam Pendidikan Kesehatan Pasien Diabetes Mellitus Type II Di RSUD Tugurejo Semarang, Semarang: STIKES Telogorejo Semarang.
- [13] Stockley, I. H. (2010), *Drug interaction 9th ed*. Blackwell Sci Publ. London.
- [14] Tatro D. S., (2010), *Drug Interaction FactsTM*. Wolter Kluwer Health, USA.
- [15] Trisnawati, SK & Setyogoro, S.(2013), Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus tipe 2 di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat tahun 2021, *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5(1): 6-11.