



GAMBARAN POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI RAWAT JALAN PKU MUHAMMADIYAH SRUWENG

OVERVIEW OF POTENTIAL DRUG INTERACTIONS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AT OUTPATIENT INSTALLATION OF PKU MUHAMMADIYAH SRUWENG HOSPITAL

Dwi Ratna Sari Fitri¹, Rafila Intiyani^{1*}, Chondrosuro Miyarso¹

ARTICLE INFO

Submitted: 12-10-2022

Revised: 31-12-2022

Accepted: 31-12-2022

¹Prodi Farmasi Program Sarjana,
Universitas Muhammadiyah Gombong

*Rafila Intiyani

Email: rafila.291208@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) yang mengakibatkan gangguan metabolisme. Pasien diabetes melitus umumnya banyak diobati dengan terapi farmakologis. Interaksi obat merupakan suatu respon tubuh yang dapat mempengaruhi suatu pengobatan yang dilakukan. Interaksi obat jika diberikan bersamaan atau hampir bersamaan dengan makanan atau minuman dapat mengubah efek obat. Interaksi obat ini dilihat dari penggunaan obat DM dengan kombinasi obat lain yang disertai dengan penyakit penyerta. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui adanya Interaksi Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Sruweng. Metode penelitian adalah observasional diskriptif menggunakan data retrospektif dengan penelusuran data rekam medik pasien diabetes melitus tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Sruweng. Hasil penelitian menunjukkan kejadian interaksi yang terjadi yaitu interaksi minor (50,5%) antara obat metformin dan furosemide, interaksi moderate (45,4%) antara obat bisoprolol dan amlodipin, dan interaksi mayor (4,1%) antara obat ketoconazole dan lansoprazole. Pasien diabetes mekitus tipe 2 paling banyak terjadi dengan disertai penyakit hipertensi. Kesimpulannya menunjukkan bahwa terdapat interaksi obat yang terjadi seperti interaksi obat dengan tingkat keparahan minor, moderat, dan mayor, sehingga sangat perlu pengawasan atau monitoring pasien dalam mengonsumsi obat.

Key words: Diabetes Melitus, Interaksi Obat, Antidiabetik, Tingkat Keparahan

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disorder of carbohydrate, fat, and protein metabolism characterized by high blood sugar levels (hyperglycemia) which results in metabolic disorders. Patients with diabetes mellitus are generally treated with pharmacological therapy. Drug interaction is a body response that can affect a treatment. Drug interactions if given together or almost simultaneously with food or drink can change the effect of the drug. This drug interaction is seen from the use of DM drugs with other drug combinations accompanied by comorbidities. The purpose of this study was to determine the utilization of the Drug Interaction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus at the Outpatient Installation of PKU Muhammadiyah Sruweng Hospital. The research method was descriptive observational using retrospective data by tracing medical records of type 2 diabetes mellitus patients at PKU Muhammadiyah Sruweng Hospital. The results showed that the interactions that occurred were minor interactions (50.5%) between metformin and furosemide, moderate interactions (45.4%) between bisoprolol and amlodipine, and major interactions (4.1%) between ketoconazole and lansoprazole. Patients with type 2 diabetes mellitus are most commonly accompanied by hypertension. The conclusion shows that there are drug interactions that

occur such as drug interactions with minor, moderate, and major severity levels, so it really needs supervision or monitoring of patients taking drugs.

Key words: Diabetes Mellitus, Drug Interaction, Antidiabetic, Severity

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) yang mengakibatkan gangguan metabolisme (Dipiro JT, 2015). Menurut PERKENI (2015) diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit dengan gangguan metabolisme yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat terjadinya gangguan produksi insulin dan atau gangguan fungsi insulin yang terjadi di dalam tubuh manusia. Kasus diabetes melitus di Indonesia meningkat dari tahun 2013 sampai 2018 yaitu sebesar 6,9% menjadi 10,9% (Kemenkes RI, 2018). Menurut International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 menyebutkan data terbaru sekitar 19,46 juta orang di Indonesia yang mengidap diabetes melitus dengan meningkatnya angka 81,8% dibandingkan tahun 2019. Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit tertinggi yang ada di Indonesia maka dari itu kemungkinan besar dapat terjadi interaksi obat pada penyakit tersebut karena umumnya terdapat pula penyakit penyerta dan banyaknya obat yang dikonsumsi.

Menurut Ganiswara (2000), interaksi obat merupakan suatu respon tubuh yang dapat mempengaruhi suatu pengobatan yang dilakukan. Interaksi obat jika diberikan bersamaan atau hampir bersamaan dengan makanan atau minuman dapat mengubah efek obat. Menurut penelitian Rahmawati (2006) beberapa efek yang terjadi akibat interaksi obat antara lain efek terapi yang mengalami penurunan, toksisitas mengalami kenaikan, dan efek farmakologis yang tidak diharapkan. Kasus interaksi obat yang terjadi di Indonesia pada penelitian pasien rawat inap di rumah sakit dengan kisaran antara 2,2% sampai 30% dan pada pasien rawat jalan dengan kisaran antara 9,2% sampai 70,3%. Pasien yang benar-benar mengalami gejala interaksi obat dengan kisaran kasus kemungkinan sampai 1,1% (Fradgley, 2003). Interaksi obat akan meningkat apabila jumlah obat yang diberikan lebih banyak sehingga menyebabkan efek samping yang meningkat (Gunawan, 2007). Menurut hasil penelitian Nur Rasdianah tahun 2021 kasus interaksi obat menunjukkan penggunaan obat pada pasien DM tipe 2 dengan penyerta yaitu kombinasi metformin-glimepirid (47%), insulin (19%), metformin (14%), dan glimepirid (9%).

Penelitian tentang interaksi obat pernah dilakukan oleh Nur Rasdianah pada tahun 2021 dengan hasil penelitian menunjukkan kejadian interaksi yang terjadi yaitu interaksi minor (48%), interaksi moderate (32%), dan interaksi mayor (4%). Berdasarkan penelitian tersebut peneliti ingin membuktikan seberapa banyak kejadian interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Sruweng. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya interaksi obat dan tingkat keparahan interaksi obat pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Sruweng.

2. METODE

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional diskriptif dengan data retrospektif dengan penelusuran data rekam medik pasien diabetes melitus tipe 2.

Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini yaitu pasien rawat jalan yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 periode Januari – Desember 2021 dan diberikan terapi obat di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Sruweng. Jumlah pasien diabetes melitus tipe 2 dengan rata-rata perbulan adalah 252 pasien. Sampel adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dan samplingnya (pengambilan sampel dari populasi) menggunakan metode *purposive sampling* (*non probability sampling*) yaitu berdasar kriteria-kriteria tertentu yang sudah ditentukan. Besar sampel pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus slovin. Untuk menghitung jumlah sampel minimal dan didapatkan besar sampel sebanyak 154 pasien dan dibulatkan menjadi 155 pasien.

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi data RM rawat jalan pasien yang didiagnosis DM tipe 2 dengan penyakit penyerta, resep yang mengandung lebih dari 2 macam obat, dan usia pasien dan kriteria eksklusi yang

meliputi nama obat yang tidak terbaca dan catatan RM pasien DM yang tidak ada obat DM. Penelitian ini dilakukan selama kurang lebih satu bulan pada bulan Mei s/d Juni 2022.

Teknik Pengumpulan dan Analisis Data

Teknik pengolahan data pada penelitian ini dengan menggunakan tabulating (menyusun data dalam bentuk table sesuai tujuan penelitian) dan entri data (masukkan data kemudian dicek melalui *Medscape Drug Interaction Checker*). Analisis data yang dilakukan dengan menggunakan program *Microsoft Excel* untuk mengetahui gambaran pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit penyerta dan obat-obatan yang di berikan kepada pasien. Adanya interaksi obat dapat di lihat dari golongan obat pada obat– batan pasien lalu ditinjau mekanisme kerja interaksi obat berdasarkan *Medscape Drug Interaction*. *Medscape Drug Interaction* adalah aplikasi yang memberikan kemudahan bagi tenaga farmasis dalam melakukan analisis interaksi obat secara cepat dan tepat.

Interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan minor yaitu tingkatan interaksi yang belum tentu diakibatkan karena kelalaian terhadap pasien sehingga interaksi ini kemungkinan dapat terjadi tetapi perlu dipertimbangkan potensial bahayanya. Tingkat keparahan moderat yaitu tingkatan interaksi yang memerlukan beberapa tipe intervensi/monitor sering dilakukan apabila terjadi satu dari potensial bahaya yang menyebabkan pasien mendapatkan perawatan tambahan seperti semakin lama berada di rumah sakit dan menyebabkan perubahan status klinis. Sedangkan tingkat keparahan mayor adalah tingkatan interaksi bersangkutan dengan nyawa pasien atau kerusakan permanen sehingga kejadian interaksi ini bersifat parah karena membahayakan pasien.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi

Penelitian retrospektif berdasarkan ethical clearance dilakukan terhadap 155 resep pasien rawat jalan yang menerima obat DM. Dari 155 data pasien sebagian besar 63,8% berjenis kelamin perempuan (**Tabel 1**). Hasil keseluruhan penelitian menunjukkan bahwa pasien perempuan lebih banyak dibandingkan dengan pasien laki-laki yang menderita penyakit DM.

Karakteristik berdasarkan usia menurut informasi dari lembar RM pasien didapatkan rata-rata pasien yang menerima obat lebih banyak pada rentan usia 51-60 tahun sebanyak 53 pasien (34,1%) (**Tabel 1**). Hal ini membuktikan teori Spence (1921) yang mengatakan bahwa kasus diabetes melitus pada usia lanjut akan semakin meningkat dikarenakan semakin bertambahnya usia kebutuhan tubuh terhadap glukosa akan semakin menurun.

Menurut Margarettha (2015) terjadinya interaksi obat pada pasien diabetes melitus kemungkinan besar memiliki komplikasi dengan penyakit penyerta dimana selain mengonsumsi obat antidiabetes juga mengonsumsi obat lain sehingga risiko terjadinya interaksi obat juga meningkat akibat banyaknya obat yang dikonsumsi. Berdasarkan informasi yang didapatkan dari lembar resep pasien. Rata-rata pasien dengan penyakit diabetes melitus disertai dengan penyakit penyerta lainnya sebanyak 103 pasien (**Tabel 1**). Penyakit penyerta terbanyak pada lembar RM yaitu antara penyakit diabetes melitus dengan penyakit hipertensi sebanyak 15 pasien (9,67%). Menurut Rochmah (2007) Seiring dengan bertambahnya usia pada kaum lansia juga mengalami masalah yang membutuhkan perhatian lebih karena rentan terhadap komplikasi makrovaskuler maupun mikrovaskuler dari DM dan adanya sindrom geriatric.

Tabel 1. Gambaran Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur dalam Lembar Resep

No.	Karakteristik Pasien	Jumlah	Presentase (%)	
1.	Jenis Kelamin	Laki-Laki	56	36,1%
		Perempuan	99	63,8%
Total		155	100%	
2.	Usia	30-40	10	6,45%
		41-50	38	24,5%
		51-60	53	34,1%
		61-70	49	31,6%
		71-80	5	3,22%
Total		155	100%	
3.	Penyakit Penyerta	Ada Penyakit Penyerta	103	66,4%
		Tidak Ada Penyakit Penyerta	52	32,2%
Total		155	100%	

Karakteristik Klinik

Jumlah obat yang digunakan dalam lembar RM pasien kurang dari 5 adalah yang terbanyak diresepkan di Instalasi Rawat Jalan RS PKU Muhammadiyah Sruweng yaitu sebanyak 95 lembar RM pasien (61,2%), sedangkan jumlah obat yang dikonsumsi lebih dari 5 yaitu 60 pasien (38,7%) (Tabel 2). Hal ini memberikan gambaran pada penelitian bahwa kemungkinan pasien diabetes melitus mempunyai kadar gula darah tinggi sehingga membutuhkan obat yang dikonsumsi lebih dari satu jenis obat, karena jika kadar glukosa sudah tinggi tidak cukup jika hanya diberikan satu obat DM untuk menurunkan nilai kadar gula darah ke nilai normal. Dalam penelitian ini obat dari golongan sulfonilurea yang paling sering diresepkan yaitu Glimepirid, hal ini dikarenakan obat-obat golongan sulfonilurea adalah obat yang efektif menurunkan kadar gula darah. Metformin merupakan obat yang paling sering diberikan / diresepkan. Metformin secara teoritis merupakan pilihan untuk pasien dengan berat badan berlebih, tetapi dalam penelitian ini tidak dapat diketahui informasi berat badan pasien karena informasi berat badan pasien tidak tercantum dalam lembar RM. Selain glimepiride obat lain yang sering diberikan yaitu metformin merupakan satu-satunya golongan biguanide yang masih dipergunakan sebagai obat hipoglikemik oral, dan masih banyak dipakai di beberapa negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati (Depkes, 2005).

Berdasarkan Dipro (2009), *American Diabetes Association (ADA)*, *American College of Endocrinology (ACE)*, dan *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* (2013) dalam hal manajemen terapi hiperglikemia, metformin merupakan obat lini pertama terapi tunggal dalam penanganan diabetes melitus tipe 2, juga sebagai lini pertama terapi kombinasi dengan obat antidiabetik oral lainnya. Menurut Depkes (2005) golongan sulfonilurea dan biguanide memiliki efek yang saling menunjang yaitu efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, dimana golongan sulfonilurea akan mengawali dengan merangsang sekresi pankreas yang memberikan kesempatan untuk senyawa biguanide untuk bekerja efektif bahwa kedua kombinasi kedua golongan ini dapat efektif pada banyak penderita diabetes melitus yang sebelumnya tidak bermanfaat bila dipakai sendiri-sendiri.

Hasil penelitian terhadap 155 lembar RM pasien, ditemukan 132 lembar diantaranya (86,1%) mengalami potensi interaksi obat (Tabel 2). Interaksi obat adalah suatu interaksi antara dua obat atau lebih yang akan menyebabkan efek samping. Pemberian dua obat atau lebih di waktu bersamaan atau hampir bersamaan akan terjadi interaksi obat sehingga harus ditinjau dalam segi klinik (BPOM RI, 2008). Menurut penelitian Nurlaelah (2015) interaksi obat adalah keadaan dimana suatu zat mempengaruhi aktivitas obat lain, yaitu meningkatkan atau menurunkan efeknya ataupun menghasilkan efek baru yang tidak diinginkan atau direncanakan. Menurut penelitian Dewi et al (2014) yang mengutip Viktil, Blix, Moder dan Reikvam (2006) bahwa semakin banyak obat yang diberikan maka semakin besar pula terjadinya DTPs (*drug therapy problems*). Menurut penelitian Lin (2003) bahwa risiko terjadinya interaksi obat semakin tinggi jika semakin meningkatnya jumlah obat yang diterima pasien

Tabel 2. Gambaran Karakteristik Obat dan Interaksi Obat

No.	Karakteristik	Jumlah	Presentase (%)
1.	Jumlah Obat dalam resep < 5	95	61,2%
	> 5	60	38,7%
Total		155	100%
2.	Interaksi Obat	Ada interaksi obat	132 85,1%
		Tidak ada interaksi obat	23 14,8%
Total		155	100%

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan kejadian interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan interaksi minor terdapat 134 interaksi (50,5%), kemudian tingkat keparahan interaksi moderat terdapat 121 interaksi (45,4%), dan tingkat keparahan interaksi mayor terdapat 11 interaksi (4,1%) (Tabel 3). Menurut Marquito et al (2014), kemungkinan kejadian interaksi obat akan meningkat 2,5 kali lipat untuk setiap obat yang ditambahkan ke dalam resep pasien. Berdasarkan tingkat keparahan interaksi obat pada Tabel 3. Jumlah tingkat keparahan interaksi obat lebih banyak dari jumlah pasien karena satu pasien dapat menerima lebih dari 2 obat sehingga interaksi obat yang terjadi pun lebih banyak.

Tabel 3. Gambaran Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

No.	Tingkat Keparahan Interaksi Obat	Jumlah	Presentase (%)
1.	Minor	134	50,5%
2.	Moderate	121	45,4%
3.	Mayor	11	4,1%
Total		266	100%

Potensi interaksi obat tingkat ringan atau minor yang paling sering terjadi adalah interaksi antara metformin dan furosemide karena furosemide dapat meningkatkan kadar metformin dengan mekanisme interaksi yang tidak ditentukan dan pasien harus diobservasi agar tidak kehilangan kontrol glukosa darah, ketika obat ditarik dari pasien yang menerima metformin, pasien harus diobservasi agar kondisi kadar gula dalam darah tidak berada di bawah normal (hipoglikemia). Menurut penelitian Nurlaelah (2015) Furosemide dan metformin diekskresikan di tubular ginjal sehingga bersaing di sistem transportasi umum tubular yang menyebabkan berpotensi menyebabkan kadar metformin meningkat Furosemid merupakan obat antihipertensi golongan loop diuretic. Dalam hal ini, furosemid akan meningkatkan kadar metformin dalam plasma dan Cmax sebesar 22% serta nilai AUC sebesar 15%.

Potensi interaksi obat tingkat sedang atau moderat paling banyak terjadi antara bisoprolol dan amlodipin dapat meningkatkan efek dengan sinergisme farmakodinamik karena obat tersebut sama-sama digunakan untuk menurunkan tekanan darah. Obat bisoprolol merupakan obat golongan beta bloker. Beta bloker bermanfaat pada diabetes sebagai bagian pada terapi beberapa obat, tetapi sebagai monoterapi nilai beta bloker kurang jelas. Meskipun beta bloker menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan pada homeostatis glukosa pada diabetes, termasuk sensitivitas insulin yang buruk, masalah ini biasanya mudah ditangani dan bukan kontraindikasi yang absolut untuk penggunaan beta bloker (Chobanian et al, 2003). Kemudian untuk obat amlodipin yang termasuk ke dalam golongan CCB (*Calcium Chanel Bloker*), obat jenis ini alangkah baiknya jika dikombinasikan dengan obat golongan ARB seperti candesartan karena termasuk kombinasi yang tepat karena keduanya bekerja dengan mekanisme yang berbeda untuk menurunkan tekanan darah.

Potensi interaksi obat tingkat berat atau mayor terjadi antara lansoprazol dengan ketoconazol karena lansoprazol akan menurunkan efek dari *ketoconazole* dengan meningkatnya pH lambung. Pada penelitian ini penyakit diabetes melitus juga banyak disertai dengan penyakit pneumonia dan asam lambung, maka antara obat untuk mengobati asam lambung dengan antibiotik bisa saling berinteraksi. *Lansoprazol* biasa digunakan untuk pengobatan GERD (*Gastroesophageal Reflux Disease*). Obat ini sering digunakan untuk mengobati GERD dengan cara menurunkan keasaman lambung. *Lansoprazole* termasuk ke dalam golongan obat *proton pump inhibitors* (PPI). PPI dapat menghasilkan efek penekanan terhadap sekresi asam lambung yang lebih superior dibandingkan penghambat reseptor histamine H2. Mekanisme kerja obat PPI adalah dengan menghambat produksi asam pada tahap akhir mekanisme sekresi asam, yaitu pada enzim (H⁺, K⁺) → ATPase dari PPI sel parietal. Enzim (H⁺, K⁺) → berperan penting dalam pertukaran ion dan ke dalam sel parietal, hasil pertukaran ion inilah asam lambung HCl (Panggabean, 2017). Obat *ketoconazole* adalah obat yang digunakan untuk mengobati infeksi jamur. Obat ini bekerja dengan menghentikan dan memperlambat pertumbuhan jamur penyebab infeksi. Mekanisme kerja *ketoconazole* sebagai antijamur adalah dengan mengganggu sintesis ergosterol yang merupakan unsur pokok yang spesifik pada membrane sel jamur. *Ketoconazole* memiliki efek antijamur dengan spectrum luas dan efektivitas tinggi, berinteraksi dengan C-14 alfa dimetilase (enzim 450 sitokom) untuk menghambat demetilasi lanosterol menjadi ergosterol. *Ketoconazole* menghambat biosintesis trigliserida, fosfolipid dan aktivitas enzim oksidatif atau peroksidatif, menghasilkan konsentrasi hidrogen peroksida yang toksik pada intraseluler (Shino Beena et al, 2016).

Akibat interaksi obat antara metformin dan furosemide menyebabkan peningkatan kadar metformin di dalam darah sehingga menyebabkan terjadinya hipoglikemia. Ketidapatuhan dengan panduan diet termasuk faktor risiko lain yang dapat menyebabkan pasien terkena hipoglikemia (M.Gossell-Williams, 2013). Kemudian interaksi obat yang antara bisoprolol dan amlodipin dapat menyebabkan terjadinya hipotensi (tekanan darah rendah) dan bradikardi (detak jantung dibawah 60 kali/menit). Sedangkan interaksi obat antara lansoprazol dan *ketoconazole* memiliki beberapa efek samping yaitu seperti pemanjangan interval QT sehingga mengakibatkan gangguan irama jantung yang berbahaya dan dapat menyebabkan penurunan konsentrasi *ketoconazole*.

Interaksi obat kemungkinan akan terus terjadi, sehingga harus selalu perlu dipantau dan tetap berhati-hati dan sebaiknya juga perlu diberi peringatan atau monitoring kepada pasien dalam mengonsumsi obat (Aronson, 2007) dan dilakukan monitoring dan evaluasi dalam peresepan obat antidiabetik untuk mengatasi interaksi obat dan sebaiknya menghindari kombinasi obat yang dapat saling berinteraksi, pemantauan pasien atau meneruskan pengobatan seperti sebelumnya apabila kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal atau apabila interaksi tidak bermakna secara klinis, kemudian sebaiknya antar tenaga kesehatan dapat bekerja sama dengan baik agar dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan. Adapun kelemahan dari penelitian ini yaitu jika terdapat interaksi obat, pasien kurang dimonitoring sehingga keberhasilan pengobatan pun menjadi tidak stabil.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan tentang interaksi obat di Instalasi Rawat Jalan RS PKU Muhammadiyah Sruweng terdapat interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan minor, moderat, dan mayor.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih diucapkan kepada para pihak yang terkait dengan penelitian ini kepada Universitas Muhammadiyah Gombong dan pihak-pihak RS PKU Muhammadiyah Sruweng yang telah bersedia dalam membantu penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2017). "Standards of Medical Care in Diabetes 2017". Vol. 40. USA : ADA
- Aronson, J.K., 2007. Communicating Information about Drug Interactions, BJCP. 637-639
- Beena, et al., "Comparison of Antimicrobial Activity of Chlorhexidine, Coconut Oil, Probiotics, and Ketoconazole on *Candida albicans* Isolated in Children with Early Childhood Caries: An In Vitro Study," Scientifica Journals, 2016.
- BPOM, 2008, Informatorium Obat Nasional Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta
- Chobanian, A.V, Bakris, G.L, Black, H.R, Green, L.A, Izzo, J.L. 2003. Seventh Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure JNC 7, American Heart Association
- Depkes RI, 2005; Undang-Undang Republik Indonesia Nomor : 23 tahun 2005 Tentang Kesehatan; Jakarta; Hal 1. Fisioterapi Indonesia; Jakarta
- Dipiro et al. 2009. Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition. McGraw Hill Medical.
- DiPiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C. V., 2015, *Pharmacotherapy Handbook*, Ninth Edit., McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Dewi, Christina A. K et al. 2014. Drug Therapy Problems pada Pasien yang Menerima Resep Polifarmasi. Jurnal Farmasi Komunitas Vol.1, No.1, (2014) (P): 17-22
- Fradgley, S., 2003, Interaksi Obat dalam Aslam, M., Tan., C., K., dan Prayitno, A., Farmasi Klinik, Penerbit PT. Elex Media Komputindo kelompok Gramedia, Jakarta
- Ganiswara, S.G., 2000, Farmakologi dan Terapi, Edisi IV, 800, Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta.
- Gunawan, Sulistia Gan. Setiabudy, Rianto. Nafrialdi. Elysabeth. 2007. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Jakarta: FKUI.
- International Diabetes Federation, I. (2019). *Diabetes Atlas 9th Edition 2019*.
- Kementrian Kesehatan RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kemenkes RI.
- Lin, Peter. 2003. Drug Interactions and Polypharmacy In The Elderly. The Canadian Alzheimer Disease Review
- M.Gossell-Williams, J Williams-Johnson, and S Mc Leary, 2013. Potential Impairment of Hypoglycemic Control Associated with Drug Interactions: A Look at Closer Management Needs for Diabetes Mellitus. Department of Basic Medical Sciences, University of the West Indies, Mona Campus, Jamaica and Department of Surgery University of the West Indies, Mona Campus, Jamaica.

- Margareththa Aparecida Marczynski et.al., 2015. Unsatisfactory Glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus Patients: Predictive Factors and Negative Clinical Outcomes with the Use of Antidiabetic Drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Nurlaelah Ida, Alwiyah Mulkadas, Ingris Faustine. 2015. Kajian Interaksi Obat pada Pengobatan Diabetes Melitus dengan Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014. *Journal of Pharmacy* Vol 1. 2015. Hal 39.
- Panggabean, M., S. (2017). Tinjauan atas Pantoprazole – a Proton Pump Inhibitor. Hal 831. Vol. 44 No.11.
- PERKENI, 2015, Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, PERKENI, Jakarta.
- Rahmawati, F., Handayani, R., Gosal, V. 2006. Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*. Vol 17(4).
- Rochmah, W., 2007, *Diabetes Melitus pada Usia Lanjut*, Editor : Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata K, M., Setiati, S., *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Trisnawati, S. K., & Setyorogo, soedjono. (2013). Faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe II di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5.
- Yu S, Guo X, Yang H, Zheng L and Sun X, (2014), An update on the prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in rural northeast China, *BMC Public Health*, 14:877 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/877>