

KAJIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KOMPLIKASI HIPERTENSI DI RS X KABUPATEN JEMBER

*Drug Interaction Study in Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension
Patients at X Hospital, Jember Regency*

**HANIN AFIFAH¹, EMA RACHMAWATI¹, DIANA HOLIDAH¹, IKA
NORCAHYANTI¹, IKA PUSPITA DEWI^{1*}**

¹FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS JEMBER
JL KALIMANTAN I NO 2 KAMPUS TEGALBOTO JEMBER JAWA TIMUR

*e-mail korespondensi: ikapdewi@unej.ac.id

DOI : <https://doi.org/10.35451/jfm.v6i2.2051>

Abstrak

Diabetes melitus dan hipertensi merupakan penyakit yang saling berkaitan dan mempengaruhi satu sama lainnya. Hipertensi berkontribusi terhadap perkembangan dan perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada diabetes. Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dapat memperoleh banyak obat (polifarmasi). Hal ini berisiko menimbulkan *Drug Related Problem*, salah satunya interaksi obat. Adanya interaksi obat dapat menyebabkan kegagalan terapi. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis risiko terjadinya interaksi obat pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi. Metode penelitian menggunakan deskriptif non eksperimental secara retrospektif. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan rekam medis pasien rawat inap rumah sakit X di Jember. Sebanyak 32 pasien memenuhi kriteria inklusi selama durasi satu tahun data pengobatan. Hasil penelitian menunjukkan pasien paling banyak adalah pasien wanita dengan rentang usia 45 – 54 tahun dan 55 – 64 tahun dan penyakit penyerta paling banyak adalah *peptic ulcer*. Pengobatan diabetes paling banyak menggunakan terapi tunggal insulin *short-acting*, sedangkan terapi hipertensi menggunakan kombinasi candesartan dan amlodipin. Analisis potensi interaksi obat antara antidiabetes dan antihipertensi menunjukkan interaksi obat terjadi pada 17 pasien dengan kejadian tertinggi yaitu interaksi insulin *short-acting* dengan candesartan sebanyak sembilan kasus dengan tingkat interaksi mayoritas moderat. Interaksi ini meningkatkan efek hipoglikemia insulin sehingga perlu monitoring gula darah. Interaksi obat dapat terjadi pada pengobatan pasien DM tipe 2 dengan hipertensi sehingga monitoring terapi penting dilakukan.

Kata kunci: Diabetes melitus; hipertensi; interaksi obat

Abstract

Diabetes mellitus and hypertension are diseases that are interrelated and affect each other. Hypertension contributes to the development and progression of microvascular and macrovascular complications in diabetes. Patients with type 2 diabetes mellitus complicated by hypertension can

receive multiple medications (polypharmacy). The risks causing drug-related problems, one of which is drug interactions. Drug interactions can cause therapy failure. This study aimed to analyze the risk of drug interactions in type 2 DM patients with complications of hypertension. The research method uses non-experimental descriptive retrospectively. Data was collected using medical records of inpatients at Hospital X in Jember. A total of 32 patients met the inclusion criteria during the one-year duration of treatment data. The results of the study showed that most patients were female patients with an age range of 45 - 54 years and 55 - 64 years, and the most common comorbidity was peptic ulcer. Diabetes treatment mainly uses short-acting insulin alone, while hypertension therapy uses a combination of candesartan and amlodipine. Analysis of potential drug interactions between antidiabetics and antihypertensives showed that drug interactions occurred in 17 patients, with the highest incidence being short-acting insulin interactions with candesartan in nine cases, with the majority of interactions being moderate. This interaction increased the hypoglycemic effect of insulin, so blood sugar monitoring is necessary. Drug interactions can occur in the treatment of type 2 DM patients with hypertension, so monitoring therapy is important.

Keywords: *diabetes mellitus; hypertension; drug interaction*

1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus dan hipertensi merupakan penyakit yang saling berkaitan dan mempengaruhi satu sama lainnya (Przezak et al., 2022). Prevalensi hipertensi akan meningkat dua kali lipat jika disertai dengan diabetes, dan dikaitkan dengan 35 hingga 75% terjadinya komplikasi kardiovaskular dan ginjal (Alsaadon et al., 2022). Hipertensi merupakan penyakit penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) (Akalu & Belsti, 2020).

Hipertensi berkontribusi terhadap perkembangan dan perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada diabetes. Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyebab terjadinya komplikasi kardiovaskular yang berakibat pada mortalitas dan morbiditas (Akalu & Belsti, 2020). Selain itu, hipertensi maupun diabetes merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular yang berperan terhadap peningkatan

angka kematian akibat penyakit arteri koroner, gagal jantung atau stroke. Berdasarkan hal tersebut, terdapat hipotesis bahwa penurunan tekanan darah akan membawa manfaat bagi pasien dengan DM tipe 2 (Przezak et al., 2022).

Penatalaksanaan terapi anti-hipertensi pada diabetes melitus tipe 2 antara lain dengan komplikasi hipertensi menggunakan ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) atau ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) menurut JNC 8 (Grossman & Grossman, 2017). Selain itu, pasien dengan komplikasi DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular memerlukan pendekatan khusus dalam pemilihan agen penurun glukosa (Bashier et al., 2019). Hal ini memungkinkan satu pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dapat memperoleh banyak obat.

Pasien DM tipe 2 dengan hipertensi sering menerima banyak obat-obatan sehingga menyebabkan terjadinya dari polifarmasi (penggunaan lebih atau

sama dengan lima obat. Polifarmasi merupakan faktor penting yang dapat menyebabkan *Drug Related Problem* (DRP) pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi. DRP dapat berpengaruh terhadap tekanan darah yang dapat berkontribusi secara signifikan terhadap morbiditas atau mortalitas, lama rawat inap, dan peningkatan biaya layanan kesehatan (Ilmi et al., 2022).

Salah satu DRP yang banyak terjadi adalah interaksi obat. Penelitian Sinjal et al., (2018) dan Rokiban et al., (2021) pada pasien kardiovaskuler dan diabetes melitus, secara berturut-turut, menunjukkan DRP yang paling banyak banyak terjadi pada pasien adalah interaksi obat. Interaksi obat merupakan permasalahan utama dalam farmakoterapi yang dapat menyebabkan kegagalan terapi (Ilmi et al., 2022). Risiko interaksi obat dapat diminimalisir dengan rawat inap di rumah sakit. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis interaksi obat pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi di rumah sakit (RS) "X" di Kabupaten Jember. Rumah sakit "X" Kabupaten Jember merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien BPJS dan pernah menjadi RS dengan kunjungan pasien BPJS terbanyak pada tahun 2020. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis risiko terjadinya interaksi obat pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi.

2. METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif non eksperimental secara retrospektif. Bahan dan sumber data diperoleh dari data lembar rekam medis pasien di instalasi farmasi rawat inap RS "X" Jember. Pasien yang dimasukkan memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: Pasien rawat inap dengan pembiayaan BPJS yang didiagnosis

diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dengan atau tanpa penyakit penyerta dan mendapatkan resep untuk terapi rawat inap, berusia ≥ 18 tahun, dan memiliki data klinis lengkap selama satu tahun (tahun 2021). Sebelum penelitian dilaksanakan, uji etik dilakukan terlebih dahulu (sertifikat etik nomor 1570/UN25.8/KEPK/DL/2022). Jumlah sampel sebanyak 32 yang memenuhi kriteria inklusi dari 49 pasien. Semua sampel yang memenuhi kriteria ini dijadikan subjek penelitian.

Data penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan persentase, kemudian dilakukan analisis deskriptif terhadap karakteristik pasien, profil pengobatan dan potensi interaksi berdasarkan literatur. Interaksi obat yang akan dianalisis adalah interaksi obat antihipertensi dan antidiabetes. Pustaka yang diacu adalah *Stockley's Drug Interaction 10th Edition* (Baxter, 2008), laman drugs.com (drugs.com, 2022), dan laman Medscape (WebMD, 2022).

3. HASIL

Data yang diperoleh sebanyak 32 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Data karakteristik pasien ditunjukkan tabel 1, sedangkan data penyakit penyerta pada tabel 2. Hasil menunjukkan karakteristik pasien pada tabel 1 didominasi oleh jenis kelamin perempuan (71,88%) dengan rentang usia 45 – 54 tahun dan 55 – 64 tahun dengan nilai masing-masing 28,12% serta terbanyak pasien tanpa komplikasi (34,38%), dan dengan 1 penyakit penyerta lain (34,38%). Data penyakit penyerta yang terdapat pada tabel 2 menunjukkan penyakit tertinggi adalah *peptic ulcer* dengan nilai 19,35% dan *Coronary Artery Disease* (CAD) sebesar 12,90%.

Tabel 1. Karakteristik Pasien DM Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi (n= 32 pasien)

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin		
Perempuan	23	71,88
Laki-laki	9	28,12
Usia (tahun)		
35-44	2	6,25
45-54	9	28,12
55-64	9	28,12
65-74	7	21,87
75-68	5	15,62
Penyakit Penyerta selain DM tipe 2 dan Hipertensi		
Tanpa penyakit penyerta	11	34,38
Dengan 1 penyakit penyerta lain	11	34,38
Dengan 2 penyakit penyerta lain	10	31,25

Tabel 2. Daftar Penyakit Penyerta DM

Penyakit Penyerta	Jumlah Pasien	Persentase
<i>Peptic ulcer</i>	6	19,35
<i>Coronary Artery Disease (CAD)</i>	4	12,90
Anaemia	3	9,68
Tuberculosis	2	6,50
Hiperkalemia	2	6,50
Bronkitis	2	6,50
Septicaemia	1	3,23
Hiperlipidemia	1	3,23
<i>Thypoid</i>	1	3,23
Vertigo	1	3,23
<i>Calculus kidney</i>	1	3,23
Haematemesis	1	3,23
<i>Cerebral infract</i>	1	3,23
<i>Low back pain</i>	1	3,23
<i>Cutaneous abscess</i>	1	3,23
Pulpitis	1	3,23
<i>Urinary tract infection</i>	1	3,23
<i>Pleural effusion</i>	1	3,23
Total	31	100

Sedangkan data profil pengobatan diabetes melitus dapat dilihat pada tabel 4, dan data pengobatan

antihipertensi pada tabel 5. Hasil menunjukkan pada profil pengobatan antidiabetes (tabel 4), golongan yang

paling banyak digunakan adalah insulin *short-acting* (Actrapid). Sedangkan, pengobatan antihipertensi (tabel 5) yang paling sering digunakan adalah kombinasi dari ARB + CCB (Candesartan dan Amlodipine). Data

interaksi obat dapat dilihat pada tabel 3. Hasil kajian interaksi obat menunjukkan kasus potensi interaksi yang paling tinggi antara insulin *short-acting* (Actrapid) dengan antihipertensi yaitu candesartan.

Tabel 3. Profil Pengobatan Antidiabetes

Stadium kanker	Nama Obat	Jumlah	%
Insulin Tunggal			
<i>Insulin Short acting</i>	Actrapid®	13	46,4
Obat Antidiabetes Oral (OAD)			
Sulfonilurea	Glimepirid	3	10,7
Biguanida + Sulfonilurea	Metformin + Glimepirid	1	3,6
Insulin & OAD			
<i>Insulin short-acting</i> + Tiazolidinedion	Actrapid® + pioglitazon	3	10,7
<i>Insulin short-acting</i> + Biguanid	Actrapid® + Metformin	2	7,1
Insulin Aspart + Biguanid + Sulfonilurea	Insulin Aspart + Glimepirid + Metformin	1	3,6
Kombinasi Insulin			
<i>Insulin long-acting</i> + <i>insulin short-acting</i>	Levemir + Actrapid®	2	7,1
<i>Insulin short-acting</i> + <i>insulin rapid-acting</i>	Actrapid® + Novorapid®	2	7,1
<i>Insulin short-acting</i> + insulin Aspart	Actrapid® + insulin Aspart	1	3,6
Total		28	100.0

Tabel 4. Profil Pengobatan Antihipertensi

Golongan	Nama Obat	Jumlah	Persentase
ARB & CCB	Candesartan +	8	26,67
CCB	Amlodipine	5	16,67
ARB	Amlodipine	5	16,67
Diuretik + ARB + CCB	Candesartan	3	10
ACEI + Diuretik	Furosemid + Candesartan +	2	6,67
CCB + <i>beta Blocker</i>	Amlodipine		
	Ramipril + Furosemid / Spironolakton	1	3,33
ARB + <i>beta blocker</i> + diuretik	Amlodipine + Concor / Nevodio	1	3,33
ACEI	Candesartan + Concor +	1	3,33

<i>Beta blocker</i>	Furosemid /Spironolakton	1	3,33
Diuretik + ARB	Ramipril	1	3,33
<i>Beta blocker</i> + CCB	Concor	1	3,33
ACEI + <i>beta blocker</i> + diuretik	Furosemid + Candesartan Concor + Amlodipine Ramipril + Nevodio + Furosemid /Spironolaktone	1	3,33
Total		30	100.0

Keterangan: ARB (*Angiotensin II Receptor Blockers*), ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*); CCB (*Calcium Beta Blocker*)

4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini karakteristik jenis kelamin pasien terbanyak adalah perempuan. Hasil ini sesuai dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (2018) yang menyatakan perempuan memiliki prevalensi lebih besar daripada laki – laki (Balitbangkes Kemenkes RI, 2018). Perempuan lebih cenderung terkena DM tipe 2 karena memiliki jumlah lemak yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hasil penelitian menunjukkan pasien terbanyak berada pada rentang 45 – 54 tahun dan 55 – 64. Hal ini disebabkan faktor degeneratif yang berefek pada akumulasi lemak sehingga terjadi obesitas yang memicu resistensi insulin (Gunawan & Rahmawati, 2021)

Hasil penelitian ini menunjukkan penyakit penyerta terbanyak adalah *peptic ulcer* dan *coronary artery disease*. Pasien DM mengalami peningkatan radikal bebas dan penurunan kadar antioksidan dalam tubuh yang berhubungan dengan prevalensi gejala pada saluran cerna (Owu et al., 2012). Hiperglikemia pada penderita DM dapat meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- α) yang dapat meningkatkan risiko terjadi infeksi *Helicobacter pylori* pada pasien DM meningkat. Hal ini dapat disebabkan adanya interaksi kompleks antara terjadinya proses inflamasi sistemik pada pasien DM, resistensi

insulin dan perubahan hormon sekresi (Negovan et al., 2022). Kadar glukosa yang tinggi ini juga dapat meningkatkan viskositas darah, yang menyebabkan kerja jantung menjadi berlebih dan menimbulkan hipertensi yang mana merupakan salah satu faktor risiko jantung koroner (Suciana et al., 2021).

Hasil penggunaan obat diabetes menunjukkan Insulin tunggal *short-acting* (Actrapid) sebagai terapi yang paling banyak digunakan. Terapi insulin merupakan terapi yang sesuai untuk mengendalikan gula darah pasien selama di rumah sakit (Pérez et al., 2020). Selain pemberian insulin monoterapi, insulin kombinasi juga digunakan dengan terbanyak pada kombinasi antara insulin *long-acting* dengan insulin *short-acting*. Kombinasi 2 insulin tersebut dapat memenuhi kebutuhan insulin basal dan insulin prandial, dapat mengontrol fluktuasi glukosa darah dan mengontrol kejadian hipoglikemia (Inayah et al., 2017). Hasil penelitian ini menunjukkan obat oral yang paling banyak digunakan adalah golongan sulfonilurea yaitu glibemiprid. Penggunaan obat hipoglikemia tunggal (glibemipride) memiliki mekanisme kerja meningkatkan sekresi insulin. Glibemiprid merupakan obat pilihan kedua setelah metformin diberikan sebagai monoterapi (DiPiro et al., 2020).

Tabel 5. Potensi Interaksi Obat

Obat yang Berinteraksi	Kategori*	Jumlah Kasus	Persentase	Mekanisme interaksi obat	Rekomendasi
Actrapid (<i>short-acting</i> insulin) & Candesartan	Moderat	9	52,90	Meningkatkan efek insulin sehingga terjadi hipoglikemia	Monitoring gula darah
Insulin Aspart & Candesartan	Moderat	2	11,8	Meningkatkan efek insulin sehingga terjadi hipoglikemia	Monitoring gula darah
Furosemid & Ramipril	Moderat	2	11,8	Meningkatkan risiko hipotensi dan hiperkalemia	Monitoring tekanan darah dan kadar kalium
Insulin Aspart & Furosemid	Moderat	1	5,9	Penurunan efikasi dari insulin	Monitoring gula darah
Pioglitazone & <i>short-acting</i> insulin	Mayor	1	5,9	Risiko retensi cairan yang menyebabkan edema	Monitoring kadar kalium dan TD dan dosis pioglitazon
Spirolakton & Candesartan	Moderat	1	5,9	Meningkatkan efek Hiperkalemia	Monitoring gula darah
Metformin & Furosemid				Peningkatan kadar metformin menyebabkan hipoglikemia	
Total		17	100		

*Referensi: drugs.com, (2022)

Penggunaan terapi hipertensi yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi antara ARB dan CCB. Terapi pasien DM dengan komplikasi hipertensi 2 sampai 3 bulan awal dapat menggunakan ARB atau ACEI namun bila terapi selama 2 hingga 3 bulan tidak ditemukan obat memberikan efek yang diinginkan dapat dikombinasikan dengan CCB, β -blocker atau Thiazide (Garber et al., 2020). Pada penelitian ini kombinasi obat antara amlodipin dengan candesartan merupakan kondisi tepat karena sesuai dengan panduan AACE dan dengan kombinasi kedua obat tersebut mencegah terjadinya nefropati pada pasien DM dengan hipertensi. Efek samping dari obat golongan CCB dapat ditekan secara signifikan jika dikombinasikan dengan golongan ARB (Gorostidi & De La Sierra, 2013).

Obat antihipertensi tunggal yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah amlodipine (CCB) dan candesartan. Golongan ARB dan CCB merupakan pilihan terapi penderita hipertensi dengan diabetes melitus tanpa penyakit seperti *chronic kidney disease* (CKD) di semua usia (Grossman & Grossman, 2017). Obat golongan CCB memiliki efek vasodilatasi juga mampu memperlambat laju jantung sehingga menurunkan kontraktilitas miokard dan tekanan darah dapat menurun hingga batas normal (Hana et al., 2021).

Kajian interaksi obat menunjukkan ada tujuh potensi interaksi dengan 17 kasus. Potensi interaksi yang tertinggi terjadi oleh insulin *short-acting* dengan Candesartan, diikuti Insulin Aspart dan Candesartan. Insulin memiliki mekanisme sebagai penurun glukosa darah sedangkan obat candesartan memiliki mekanisme vasodilatasi yang juga mengurangi hipertrofi vaskular yang membantu menurunkan tekanan

darah (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2015). Jika keduanya digunakan bersama golongan ARB (Candesartan) dapat meningkatkan efek insulin sehingga terjadi hipoglikemia. Rekomendasi yang dapat dilakukan dengan penyesuaian dosis insulin jika diduga terjadi interaksi (WebMD, 2022).

Interaksi antara furosemid dengan ramipril merupakan interaksi farmakodinamik sinergis. Kombinasi dari ACEI dan diuretik umumnya aman dan efektif, tetapi penggunaan keduanya memiliki risiko *first dose hypotension*. Terapi keduanya dapat dimulai dengan dosis ACEI yang sangat rendah agar interaksi keduanya tidak menyebabkan hipotensi akibat efek dari diuretik yang bekerja memperbanyak pengeluaran kalium dan air (Baxter, 2008). Beberapa ACEI dapat melemah karena peningkatan ekskresi natrium urin yang disebabkan oleh diuretik (WebMD, 2022).

Interaksi selanjutnya antara pioglitazon dengan insulin. Pioglitazon jika digunakan bersamaan dengan insulin dapat berisiko menambah berat pasien dengan menyebabkan retensi cairan sehingga terjadi edema (drugs.com, 2022). Keduanya dapat digunakan secara hati-hati dan selalu dipantau apabila pasien mengalami indikasi penyakit jantung dapat segera dihentikan (Baxter, 2008). Interaksi selanjutnya antara insulin dan furosemid. Penggunaan insulin dan Furosemid secara bersamaan dapat mengurangi efikasi dari Insulin tersebut. Dalam penelitian ini, Insulin yang digunakan adalah insulin Aspart. Agen diuretik (Furosemid) dapat menyebabkan hiperglikemia dan glikosuria pada pasien karena diuretik menginduksi hipokalemia (drugs.com, 2022).

Interaksi antara candesartan dengan spironolakton yaitu interaksi

farmakodinamik sinergis berisiko terjadi hipotensi (WebMD, 2022). Keduanya bila dikombinasikan memiliki efek aditif mengendalikan hipertensi sehingga terjadi risiko hipotensi dan risiko hiperkalemia. Candesartan mengurangi kadar aldosteron yang menghasilkan kalium sehingga menjadi aditif dengan spironolakton yang memiliki efek menahan kalium. Monitoring kadar kalium disarankan untuk pasien yang memperoleh pengobatan kedua obat ini (Baxter, 2008). Interaksi selanjutnya adalah Metformin dengan dengan Furosemid. Penggunaan kedua obat secara bersamaan dapat meningkatkan konsentrasi plasma dari metformin sebanyak 22% dan metformin dapat menurunkan efikasi dari furosemid sebanyak 31-32%. Jika kedua obat dikombinasikan, pemantauan pada kadar glukosa darah dan tekanan darah perlu dilakukan pada pasien secara teratur (drugs.com, 2022).

5. KESIMPULAN

Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi hipertensi pada RS X di Kabupaten Jember paling banyak adalah pasien wanita dengan rentang usia 45 – 54 tahun dan 55 – 64 tahun dan penyakit penyerta paling banyak adalah *peptic ulcer*. Pengobatan diabetes yang paling banyak digunakan adalah *insulin Short-acting*, sedangkan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah kombinasi Candesartan + Amlodipine. Kasus interaksi obat yang ditemui sebanyak 17 kasus dengan paling banyak antara insulin *short-acting* dan Candesartan dengan tingkat interaksi mayoritas moderat. Interaksi obat dapat terjadi pada pengobatan pasien DM tipe 2 dengan hipertensi sehingga monitoring terapi penting dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Akalu, Y., & Belsti, Y. (2020). Hypertension and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients at Debre Tabor general hospital, northwest Ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, 13*, 1621–1631. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S254537>
- Alsaadon, H., Afroz, A., Karim, A., Habib, S. H., Alramadan, M. J., Billah, B., & Shetty, A. N. (2022). Hypertension and its related factors among patients with type 2 diabetes mellitus – a multi-hospital study in Bangladesh. *BMC Public Health, 22*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12509-1>
- Balitbangkes Kemenkes RI. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar* (Vol. 1, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12889-022-12509-1> Desember 2013
- Bashier, A., Bin Hussain, A., Abdelgadir, E., Alawadi, F., Sabbour, H., & Chilton, R. (2019). Consensus recommendations for management of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Diabetology and Metabolic Syndrome, 11*(1), 1–28. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0476-0>
- Baxter, K. (2008). Stockley's Drug Interaction. In K. Baxter (Ed.), *Pharmaceutical Press* (8th ed., Vol. 133, Issue 9). Pharmaceutical Press. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00041>
- DiPiro, J., Yee, G., Posey, L., Haines, S., Nolin, T., & Ellingrod, V. (2020). Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach 11th Ed. In *McGraw Hill* (11th ed., Vol. 50, Issue 3). McGraw Hill. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.12.008>
- drugs.com. (2022). *Drug Interaction Checker*. https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- Garber, A. J., Handelsman, Y.,

- Grunberger, G., Einhorn, D., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bush, M. A., DeFronzo, R. A., Garber, J. R., Timothy Garvey, W., Hirsch, I. B., Jellinger, P. S., McGill, J. B., Mechanick, J. I., Perreault, L., Rosenblit, P. D., Samson, S., & Umpierrez, G. E. (2020). Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocrine Practice*, 26(1), 107–139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>
- Gorostidi, M., & De La Sierra, A. (2013). Combination therapy in hypertension. *Advances in Therapy*, 30(4), 320–336. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0020-9>
- Grossman, A., & Grossman, E. (2017). Blood pressure control in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0485-3>
- Gunawan, S., & Rahmawati, R. (2021). Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Tugu Kecamatan Cimanggis Kota Depok Tahun 2019. *ARKESMAS (Arsip Kesehatan Masyarakat)*, 6(1), 15–22. <https://doi.org/10.22236/arkesmas.v6i1.5829>
- Hana, M., Afiani, N., & Wahyuningrum, A. D. (2021). *Darah Pasien Hipertensi Dengan Penyakit Penyerta*. 2, 54–61.
- Ilmi, P. N., Hilda Fauziah, & Annisa Farida Muti. (2022). Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions Among Prolanis Type 2 Diabetes Patient With Hypertention in Primary Health Care: Cross Sectional Study. *Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 66–73. <https://doi.org/10.33533/jrpps.v1i2.6260>
- Inayah, I., Hamidy, M. Y., & Yuki, R. P. R. (2017). Pola Penggunaan Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.26891/jik.v10i1.2016.38-43>
- Negovan, A., Banescu, C., Pantea, M., Simona, B., Mocan, S., & Iancu, M. (2022). Factors associated with gastro-duodenal ulcer in compensated type 2 diabetic patients: a Romanian single-center study. *Archives of Medical Science*, 18(1), 45–51. <https://doi.org/10.5114/aoms/93098>
- Owu, D. U., Obembe, A. O., Nwokocha, C. R., Edoho, I. E., & Osim, E. E. (2012). Gastric Ulceration in Diabetes Mellitus: Protective Role of Vitamin C. *ISRN Gastroenterology*, 2012, 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/362805>
- Pérez, A., Ramos, A., & Carreras, G. (2020). Insulin Therapy in Hospitalized Patients. *American Journal of Therapeutics*, 27(1), E71–E78. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001078>
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. (2015). Pedoman Tata Laksana Hipertensi pada Penyakit Kardiovaskular. In *Physical Review D* (Vol. 1). Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. <https://doi.org/10.1103/PhysRevD.42.2413>
- Przezak, A., Bielka, W., & Pawlik, A. (2022). Hypertension and Type 2 Diabetes—The Novel Treatment Possibilities. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12). <https://doi.org/10.3390/ijms23126500>
- Rokiban, A., Dwiauliaramdini, D., & Sitijuwariyah, S. (2021). Analisis Drug Related Problems (Drps) Pada Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Upt Puskesmas

- Rawat Inap Gedong Air Bandar Lampung. *JFL: Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 134–142. <https://doi.org/10.37090/jfl.v9i2.342>
- Sinjal, J., Wiyono, W., & Mpila, D. (2018). Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Congestive Heart Failure (CHF) Di Instalasi Rawat inap RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(4), 119.
- Suciana, Henni Kumaladewi Hengky, & Usman. (2021). Analisis Faktor Risiko Penyakit Jantung Korener Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rsud Andi Makkasau Kota Parepare. *Jurnal Ilmiah Manusia Dan Kesehatan*, 4(2), 254–265. <https://doi.org/10.31850/makes.v4i2.612>
- WebMD. (2022). *Drug Interaction Checker*. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>