

**PROFIL KADAR GULA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DAN HIPERLIPIDEMIA YANG MENGONSUMSI OBAT
ANTIDIABETIK ORAL DAN SIMVASTATIN DI BEBERAPA PUSKESMAS
DI KOTA MAKASSAR**

**TESIS
ROSLIAH**

N012171042



SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**PROFIL KADAR GULA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DAN HIPERLIPIDEMIA YANG MENGGONSUMSI OBAT
ANTIDIABETIK ORAL DAN SINVASTATIN DI BEBERAPA
PUSKESMAS DI KOTA MAKASSAR.**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister Farmasi Klinik

**Program Studi
Farmasi Klinik**

Disusun dan diajukan Oleh

**ROSLIAH
N012171042**

kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PROFIL KADAR GULA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DAN HIPERLIPIDEMIA YANG MENGKONSUMSI OBAT
ANTIDIABETIK ORAL DAN SIMVASTATIN DI BEBERAPA PUSKESMAS DI
KOTA MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

ROSLIAH

N012171042

Telah dipertahankan didepan panitia Ujian Tesis

Pada hari kamis tanggal 15/7/2021

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetahui :

Panitia Ujian Tesis

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA Apt.

Ketua

DR. dr. H. Hasyim Kasim, Sp.PD.K.GH

Sekretaris

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Dekan
Fakultas Farmasi

Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D, Apt



Prof Subehan M.Sc .PhD . Apt

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Nama : Rosliah
Nim : N012171042
Jenjang pendidikan : S2
Program Studi : S2 Farmasi Klinik

Menyatakan bahwa tesis yang berjudul : profil kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dan Hiperlipidemia yang mengkonsumsi obat antidiabetik oral dan simvastatin di beberapa puskesmas di kota Makassar . Adalah Benar merupakan hasil karya saya sendiri bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain .

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain atau dikutip tanpa menyebut sumbernya maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar , 17/7/2021


METERAI
TEMPEL
F1067A.DC282891336 Rosliah)

PRAKATA

Alhamdulillah, syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan nikmatNya yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul Profil kadar gula darah pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dan Hiperlipidemia yang mengkonsumsi obat antidiabetik oral dan simvastatin di beberapa Puskesmas di kota Makassar. Salawat dan salam semoga selalu terlimpahkan kepada Uswatun hasanah kita, Rasulullah Shallahu alaihi Wa Salam dan segenap penyikutnya hingga akhir kelak.

Penyusunan tesis ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Studi di Sekolah Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis berdoa agar Allah SWT mengampuni, membalas kebajikan, dan memberikan kehidupan yang bahagia di Dunia dan Akhirat untuk kedua orang tuaku tercinta, ibunda Hj Kawari, dan Ayahanda H Iakup, Suamiku tercinta Ir H Arman ST MM, kakak tercinta Nurmiati S.pd, adek-adek tercinta Rusman ST, Nasuha S.pd, Rusli ST yang selalu memberikan motivasi baik itu material maupun doa. Dan semoga ananda Al Atiq serta keponakan Alim, Nisa, Iqram, Arya, Khalizah dan bunda Ir Dermawati Anto M.Si, dan Bapak Husain Batik, mertuaku Hj Rusmina dan Om Sudirman, Iparku Fatma, Suardi, Cahaya, Mardiaty, Fitri serta seluruh keluarga besarku selalu dalam lindungan Allah SWT, Amin Ya Rabbal Alamin.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga penulis haturkan kepada Prof.Dr.Elly Wahyudin, DEA, Apt, sebagai komisi penasehat I dan Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD.K.GH sebagai komisi penasehat II, yang telah memotivasi, meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing dan mengarahkan penulis. Dan ucapan terima kasih juga kepada Anggota Komisi penasehat

1. Dr Risfah Yulianty, M.Si, Apt
2. Yusnita Rifai, S.Si, M.Pharm, Ph.D, Apt.

3. Prof Dr rer nat, **Marianti A, Manggau, Apt**, yang telah memotivasi, meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan penulis.

Selesaiya tesis ini juga tidak lepas dari bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak oleh karena itu penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof Subehan M.Sc .PhD . Apt** , selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. **Muhammad Aswad, S.Si, M.Si, Ph.D., Apt**, selaku ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi Universitas Hasanuddin.
3. **Prof. Dr. Sartini , M.Si, Apt** selaku dosen penasehat Akademik.
4. **Pemerintah provinsi papua** dalam hal pendanaan , dan memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan ke jenjang yang lebih tinggi.
5. **Seluruh rekan-rekan Pascasarjana Universitas Hasanuddin Angkatan 2017** teruma **Deniati , Megawati, Hardi dan bu Hasma, Bu Rini . Dan Juardi Spd, M.Si , Ir H Arman ST MM ,Dr Muhammad hasyim** ,dalam publikasi ilmiah tesis ini, **Faharuddin SE** , keluarga hasyim dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu dalam tesis ini yang selalu memberikan motivasi, bantuan, serta kritikan yang sangat membangun kepada penulis .

Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari kesempurnaan oleh karena itu penulis mengharapkan kritikan dan saran yang membangun untuk perbaikan tesis ini. Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat sebagaimana mestinya. Amin Ya Rabbal Alamin.

Makassar , 2021

Penulis

ROSLIAH

ABSTRAK

ROSLIAH , NIM . N012171042 . Profil Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dan Hiperlipidemia yang mengkonsumsi Obat Antidiabetik Oral dan Simvastatin di Beberapa Puskesmas di Kota Makassar (dibimbing Oleh Elly Wahyudin dan Hasyim Kasim).

Metformin dan glimepiride adalah obat antidiabetik oral yang digunakan oleh pasien diabetes mellitus untuk menurunkan kadar gula darah dan simvastatin adalah obat antihiperlipidemia dengan indikasi menurunkan kadar lipid dalam darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar gula darah puasa selama penggunaan kombinasi obat antidiabetik oral dan obat simvastatin terhadap pasien diabetes mellitus tipe 2 dan hiperlipidemia di beberapa puskesmas di kota Makassar.

Penelitian ini merupakan penelitian non eksperimental yang bersifat deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif terhadap suatu populasi yaitu seluruh pasien diabetes mellitus tipe 2 dan hiperlipidemia yang menggunakan obat antidiabetik oral dan simvastatin. Pengambilan data dilakukan selama 1 bulan yaitu Januari sampai Februari 2020, menggunakan data rekam medik dan hasil laboratorium pemeriksaan kadar gula darah puasa. Subjek penelitian terdiri dari 3 kelompok yakni pengguna metformin dan simvastatin (n=39), glimepiride dan simvastatin (n=13) dan kombinasi metformin dan glimepiride dan simvastatin (n=28). Kami melakukan pengujian dengan metode uji one way anova untuk menentukan nilai signifikan $p \leq 0,05$. Perubahan kadar gula darah puasa antara kelompok metformin dan simvastatin, glimepiride dan simvastatin, dan kombinasi metformin + glimepiride dan simvastatin, memperlihatkan bahwa selama 3 bulan pemakaian obat kombinasi metformin dan glimepiride dan simvastatin memperlihatkan hasil yang signifikan ($p = 0,017$). Hal ini mengindikasikan bahwa penggunaan kombinasi obat metformin dan glimepiride dan Simvastatin lebih baik dalam menurunkan kadar gula darah pasien dibandingkan pemberian / peresepan tunggal metformin dan simvastatin atau pun glimepiride dan simvastatin.

Dari hasil penelitian yang kami peroleh memperlihatkan bahwa terapi simvastatin dengan kombinasi glimepiride dan metformin lebih baik dalam menurunkan kadar kolesterol dan kadar gula darah puasa, akan tetapi lebih bagus kalau terapi tunggal yaitu simvastatin dan Glimepiride, terbaca nilai mean difference (15,17582) pada bulan ke 3 hal ini memperlihatkan tingkat penurunan kadar gula darah puasa.

Kata Kunci : diabetes mellitus, glimepirid, hiperlipidemia, metformin, simvastatin.

ABSTRACT

ROSLIAH , N012171042. The Profil Blood sugar levels of hyperlipidemic type 2 diabetic patients using comedication of antidiabetic drugs oral and simvastatin in some primary health centers in Makassar (supervised by Ely Wahyudin and Hasyim Kasim).

Metformin and glimepirid are oral antidiabetic drugs used to lower blood sugar levels. Simvastatin is a drug that can reduce lipid levels in the blood. This study aimed to determine the fasting blood sugar levels of type 2 diabetic patients with hyperlipidemia using the combination of oral antidiabetic drugs and simvastatin in some public health centers in Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

This research is a descriptive non-experimental study.. Medication and clinical laboratory data were retrieved from medical records during the periode of January to February 2020. The research participants were divided into three groups i.e. metformin and simvastatin users (n = 39), glimepiride and simvastatin (n = 13) and a combination of metformin and glimepiride and Simvastatin (n = 28). We tested using the one Anova test method to determine the significant value of $P \leq 0,05$. The combination of metformin and glimepiride and simvastatin showed significantly better fasting blood sugar levels results ($P = 0.017$) than the other groups during three months of treatment.

From the results of the study we obtained, it showed that simvastatin therapy with a combination of glimepiride and metformin was better in reducing cholesterol levels and fasting blood sugar levels, but it was better if the single therapy, simvastatin and Glimepiride, read the mean difference value (15.17582) in the month These 3 things show a decrease in fasting blood sugar levels.

Keywords: Diabetes Mellitus, Glimepirid, hyperlipidemia, Metformin, Simvastatin

DAFTAR ISI

SAMPUL	I
HALAMAN JUDUL.....	II
LEMBAR PENGESAHAN	III
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	IV
PRAKATA	V
ABSTRAK.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
DAFTAR ISI	IX
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Diabetes Melitus Tipe 2	5
1. Defenisi Diabetes Melitus tipe 2	5
2. Patogenesisisi	5
3. Patofisiologi	6
4. Gejala klinis	9
5. Diagnosis	9
6. Terapi obat Hiperglikemik oral	10
a). Golongan Sulfonilurea	11
b).Golongan Biguanid	11
c).Golongan Analog Meglitinid	13
d).golongan Thiazolidindion	14
e).Golongan penghambat Glukokinase	14
mekanisme kerja kombinasi glipepiride dengan metformin	15
B. Hiperlipidemia	16
1. Defenisi Hiperlipidemia	16
2. Obat Statin / Simvastatin	17
C. Pengaruh Statin terhadap kadar Glukosa Darah	19
D. Interaksi obat	22

1. Defenisi Interaksi Obat	22
2. Mekanisme Interaksi Obat	23
1).Interaksi Farmakokinetik	23
a. Absorpsi	23
b. Ikatan Obat Protein	24
c. Mekanisme Hepatik	24
d. Klirens Ginjal	24
2). Interaksi Farmakodinamik	25
a. sinergisme	25
b. antagonism	25
c. Efek reseptor tidak langsung	25
d. gangguan cairan dan Eletrolit	25
E. Interaksi obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2	25
F. Hipotesis	29
G. Defenisi operasional	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
A. Rencana Penelitian	31
B. Waktu dan Lokasi penelitian	31
C. Populasi dan sampel	31
1). Populasi	31
2). Sampel	31
3). Cara pengambilan sampel	32
D. Prosedur penelitian	33
E. Teknik analisis data	33
1). Pengumpulan data	33
2). Pengolahan Data	35
3). Pengajian Data	35
4). Analisa Data	35
F. Alur penelitian	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	48
A. Kesimpulan	48
B. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN – LAMPIRAN.	

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Menurut survei yang dilakukan WHO, Indonesia menempati urutan ke empat dengan jumlah penderita penyakit Diabetes Melitus terbesar di dunia setelah India, Cina, Amerika Serikat, dengan prevalensi 8,6 % dari total penduduk. Pada tahun 1995, pengidap Diabetes Melitus menempati urutan pertama dari seluruh penyakit yang disebabkan oleh kelainan endokrin, yaitu diperkirakan mencapai 4,5 juta jiwa baik yang dirawat inap maupun yang dirawat jalan (Depkes RI, 2005).

Pada Diabetes Melitus, terjadi akibat efek pada sekresi insulin, kerja insulin atau pun keduanya. Efek dari Diabetes Melitus ini merupakan kerusakan jangka panjang, termasuk disfungsi, dan kegagalan dari berbagai organ tubuh misalnya jantung, sistem saraf, mata, ginjal dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2013).

Penyebab kematian yang paling utama pada penderita Diabetes Melitus adalah timbulnya penyakit kardiovaskular. Banyak faktor resiko penyakit kardiovaskular pada Diabetes Melitus diantaranya adalah hipertensi, obesitas, hiperlipidemia, mikroalbuminuria, kelainan koagulasi, stroke, dan infark miokard (Soegondo S, 2008).

Hipertipidemia adalah keadaan terdapatnya akumulasi berlebihan salah satu atau lebih lipid utama dalam plasma , sebagai manifestasi kelainan metabolisme atau transportasi lipid . dalam klinik , hiperlipidemia dinyatakan sebagai hiperkolesterolemia , hipertrigliseridemia , atau kombinasi keduanya, Hiperlipidemia sekunder disebabkan peningkatan kadar lipid darah yang disebabkan suatu penyakit tertentu , misalnya Diabetes Melitus (Mansjoer A, et al , 2000).

Keberhasilan terapi Diabetes Melitus tipe 2 dan Hiperlipidemia salah satunya dapat ditunjang dengan pemilihan obat yang tepat, sedangkan kegagalan terapi dapat diakibatkan karena adanya kejadian Drug Related Problem. Drug Related Problem (DRPs) adalah masalah-masalah yang dapat timbul selama pasien diberi terapi yaitu adanya indikasi tanpa obat salah satu terjadinya interaksi obat dan juga kegagalan pasien menerima terapi yang disebabkan berbagai faktor (Strand et,all 2010).

Pada hasil observasi pada beberapa penelitian peresepan kombinasi-kombinasi yang berbeda-beda untuk terapi diabetes dan Hipertipidemia, hal ini karena adanya perbedaan terhadap kondisi medis pasien dan tingkat kepatuhan pasien. Dalam hal penggunaan kombinasi obat, sangat perlu diperhatikan efek yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan bersama dari obat tersebut dan interaksi yang dapat ditimbulkan dari pemakaian obat secara bersamaan (Gunawan: 2007).

Penelitian yang membahas tentang penggunaan obat golongan statin dapat meningkatkan kadar gula darah puasa pada pasien Diabetes Melitus tipe 2. Pada penelitian tersebut diperoleh bahwa pasien Diabetes Melitus tipe 2 dan Hiperlipidemia setelah pemberian Obat anti diabetik oral Kadar gula darah puasa menurun, tapi setelah pasien diberikan obat statin Kadar gula darah puasa meningkat (Bharti 2015, Yeni Farida 2016).

Berdasarkan penelitian tersebut diatas yang membahas efek obat statin pada pengobatan Diabetes Melitus , maka kami akan meneliti hal yang sama tersebut lebih lanjut di kota Makassar oleh karena belum ada penelitian seperti tersebut di atas.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana kadar gula darah puasa pasien Diabetes Mellitus tipe 2 yang mendapatkan antidiabetik oral dan pemberian obat Simvastatin .

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan Rumusan masalah diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui golongan obat antidiabetik oral mana yang paling tepat diberikan pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 dan Hiperlipidemia di beberapa Puskesmas di kota Makassar.

D. Manfaat Penelitian

Harapan penelitian ini dapat bermanfaat untuk pelayanan kesehatan, khususnya dalam pemilihan obat antidiabetik oral terhadap pasien Diabetes melitus tipe 2 dan Hiperlipidemia yang mengkonsumsi Simvastatin , guna meminimalkan kenaikan kadar gula darah puasa sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Defenisi Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes Melitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat , jika telah berkembang penuh secara klinis maka Diabetes Melitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis dan penyakit vascular mikroangiopati (Bennet P. 2008).

Pada Diabetes Melitus, hiperglikemia terjadi akibat efek pada sekresi insulin, kerja insulin, ataupun keduanya . Efek dari Diabetes Melitus ini merupakan kerusakan jangka panjang , termasuk disfungsi dan kegagalan berbagai organ tubuh misalnya jantung, system saraf , mata , ginjal, dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2013).

2. Pathogenesis

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut . defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan , antara lain :

- 1). Sel β pancreas rusak karena pengaruh dari virus, zat kimia , dll
- 2). Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pancreas/ resistensi insulin

3). Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer, (Buraerah, 2010).

3. Patofisiologi

Dalam patofisiologi Diabetes Mellitus tipe 2 terdapat keadaan yang berperan yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel B pancreas. Diabetes mellitus tipe 2 baik disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. keadaan ini lazim disebut sebagai resistensi insulin (Bennet, P., 2008).

Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B Lagerhans secara autoimun serta diabetes mellitus tipe 2. defisiensi fungsi insulin pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 hanya bersifat relative dan tidak absolut (Harding, 2003).

Pada awal perkembangan Diabetes Mellitus tipe 2, sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas. kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin. pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 memang umumnya

ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Shoback, 2011).

Seperti suatu mesin, tubuh memerlukan bahan untuk membentuk sel baru dan mengganti sel yang rusak. Disamping itu juga memerlukan energi supaya sel tubuh dapat berfungsi dengan baik. Energi sebagai bahan bakar itu berasal dari bahan makanan yang terdiri dari karbohidrat, protein dan lemak (Suyono, 2006).

Di dalam saluran pencernaan makanan dipecah menjadi bahan dasar dari makanan itu. Karbohidrat menjadi glukosa, protein menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat makanan itu akan diserap oleh usus kemudian masuk kedalam pembuluh darah dan diedarkan ke seluruh tubuh untuk dipergunakan oleh organ-organ didalam tubuh sebagai bahan bakar. Supaya dapat berfungsi sebagai bahan bakar, zat makanan itu harus masuk dulu kedalam sel supaya dapat diolah. Di dalam sel, zat makanan terutama glukosa dibakar melalui proses kimia yang rumit, yang hasil akhirnya adalah menghasilkan energi, Proses ini disebut metabolisme. Dalam proses metabolisme itu insulin (suatu zat/ hormon yang dikeluarkan oleh sel beta pankreas) memegang peranan yang sangat penting yaitu bertugas memasukan glukosa ke dalam sel, untuk selanjutnya digunakan sebagai bahan bakar. Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta dalam pulau-pulau Langerhans (kumpulan sel yang berbentuk pulau di dalam pankreas dengan jumlah ± 100.000) yang jumlahnya sekitar 100 sel beta tadi dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa kedalam

sel, untuk kemudian dimetabolisir menjadi tenaga. Bila insulin tidak ada, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Dan akibatnya glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah, yang artinya kadarnya di dalam darah meningkat. Dalam keadaan seperti ini tubuh akan menjadi lemas karena tidak ada sumber energi di dalam sel. Inilah yang terjadi pada DM tipe 1. Tidak adanya insulin pada DM tipe 1 karena pada jenis ini timbul reaksi otoimun yang disebabkan karena adanya peradangan pada sel beta (insulinitis). Insulinitis bisa disebabkan karena macam-macam diantaranya virus, seperti virus coxsackie, rubella, CMV, herpes, dan lain-lain. Kerusakan sel beta tersebut dapat terjadi sejak kecil ataupun setelah dewasa (Suyono, 2006).

Sedangkan pada DM tipe 2 jumlah insulin normal, malah mungkin lebih banyak. Tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang. Reseptor ini dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan tadi jumlah lubang kuncinya yang kurang, hingga meskipun anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk sel akan sedikit sehingga sel akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam pembuluh darah akan meningkat. Dengan demikian keadaan ini sama dengan pada DM tipe 1. Perbedaannya adalah pada DM tipe 2 disamping kadar glukosa tinggi, juga kadar insulin tinggi atau normal. Keadaan ini disebut resistensi insulin (Suyono, 2006).

Penyebab resistensi insulin pada DM tipe 2 sebenarnya tidak begitu jelas, tetapi faktor-faktor di bawah ini banyak berperan, antara lain:

1. **Obesitas terutama yang bersifat sentral (bentuk apel)**
2. **Diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat**
3. **Kurang gerak badan**
4. **Faktor keturunan (herediter)**

Baik pada DM tipe 1 maupun pada DM tipe 2 kadar glukosa darah jelas meningkat dan bila kadar itu melewati batas ambang ginjal, maka glukosa itu akan keluar melalui urin. Mungkin inilah sebabnya penyakit ini disebut juga penyakit kencing manis (Suyono, 1999).

4. Gejala klinis

Gejala Diabetes Melitus dibedakan menjadi akut dan kronik. Gejala akut Diabetes Melitus tipe 2 yaitu : polyphagia (banyak makan) , polydipsia (banyak minum) , polyuria (banyak kencing) , napsu makan bertambah namun berat badan menurun dengan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu) , mudah lelah.

Gejala kronik Diabetes Melitus tipe 2 : kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk jarum , rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyang dan mudah lepas , kemampuan seksual menurun bahkan pada pria biasa terjadi impotensi , pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau bayi berat dari 4 kg (Vijan 2010).

5. Diagnosis

Kriteria diagnosis Diabetes Melitus (DM) menurut pedoman American Diabetes Association (ADA) 2011 dan konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2011:

- a). Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl dengan gejala klasik penyerta;
- b). Glukosa 2 jam pasca pembebanan ≥ 200 mg/dl;
- c). Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl bila terdapat keluhan klasik DM seperti banyak kencing (poliuria), banyak minum (polidipsia), banyak makan (polifagia), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya (ADA 2011, Perkenin 2011).

Kriteria diagnosis DM (konsensus PERKENI 2015) :

- 1). Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- 2). Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- 3). Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya).
- 4). Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) (Perkenin 2015).
6. Terapi Oral Hipoglikemik Oral.

Penggolongan Obat Hipoglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 5 golongan, yaitu:

1). Golongan Sulfonilurea

Bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin di pankreas sehingga hanya efektif bila sel beta pankreas masih dapat memproduksi. Terdapat beberapa jenis sulfonilurea yang tidak terlalu berbeda dalam efektivitasnya. Perbedaan terletak pada farmakokinetik dan lama kerja. Termasuk dalam golongan ini adalah: Klorpropamid, Glikazid, Glibenklamid, Glipizid, Glikuidon, Glimepirid, Tolazalim dan Tolbutamid.

Hai-hal yang harus diperhatikan dalam penggunaan obat golongan ini :

- a). Golongan sulfonilurea cenderung meningkatkan berat badan.
- b). Penggunaannya harus hati-hati pada pasien usia lanjut, gangguan fungsi hati dan ginjal. Klorpropamid dan glibenklamid tidak dianjurkan untuk pasien usia lanjut dan pasien insufisiensi ginjal. Pada pasien insufisiensi ginjal dapat digunakan glikuidon, gliklazid atau tolbutamid yang kerjanya singkat.
- c). Wanita menyusui, porfiria dan ketoasidosis merupakan kontraindikasi bagi pemberian sulfonilurea.
- d). Efek samping, umumnya ringan dan frekuensinya rendah diantaranya gejala saluran cerna dan sakit kepala. Gejala hematologik termasuk trombositopenia, agranulositosis dan anemia aplastik dapat terjadi tetapi jarang sekali. Hipoglikemi dapat terjadi bila dosis tidak tepat atau diet terlalu ketat, juga pada gangguan fungsi hati/ginjal atau pada orang usia lanjut. Hipoglikemia sering ditimbulkan oleh ADO kerja lama.

- f). Interaksi, banyak obat yang berinteraksi dengan sulfonilurea sehingga risiko terjadinya hipoglikemia dapat meningkat.
- g). Dosis, sebaiknya dimulai dengan dosis lebih rendah dengan 1 kali pemberian, dosis dinaikkan sesuai dengan respons terhadap obat.

Glimepiride

Glimepirid (GMP) merupakan salah satu obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang memiliki mekanisme kerja utama menurunkan glukosa darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari sel β pancreas. GMP mempunyai kelebihan yaitu dosis terapi yang rendah dan resiko timbulnya efek hipoglikemi yang lebih rendah dibandingkan dengan golongan sulfonilurea lainnya(1). GMP bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa darah melalui perangsangan sekresi insulin dari sel beta pankreas yang masih berfungsi. Efek samping dari GMP yaitu reaksi alergi, gangguan metabolisme, pengkaburan penglihatan dan reaksi hematologis. Rumus molekul GMP yakni $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ dengan berat molekul 442,62 kerapatan dari GMP 1,29 g/cm³ dan titik lebur 207°C. GMP praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam methanol, etanol, etil asetat, aseton, dan agak sukar larut dalam diklorometan, larut dalam dimetil formamida. Glimepirid (GMP) berupa serbuk kristalin putih, tidak berbau dan bersifat asam lemah.

2). Golongan Biguanid

Bekerja dengan cara menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Termasuk dalam golongan ini adalah Metformin, Fenformin, Buformin. Efek samping yang sering terjadi (20% dari pemakai obat) adalah gangguan saluran cerna seperti anoreksia, mual, muntah, rasa tidak enak di abdomen dan diare.

Metformin

Metformin Efek utama metformin adalah menurunkan "hepatic glucose output" dan menurunkan kadar glukosa puasa. Monoterapi dengan metformin dapat menurunkan A1C sebesar ~ 1,5%. Pada umumnya metformin dapat ditolerir oleh pasien. Efek yang tidak diinginkan yang paling sering dikeluhkan adalah keluhan gastrointestinal. Monoterapi metformin jarang disertai dengan hipoglikemia; dan metformin dapat digunakan secara aman tanpa menyebabkan hipoglikemia pada prediabetes. Efek nonglikemik yang penting dari metformin adalah tidak menyebabkan penambahan berat badan atau menyebabkan penurunan berat badan sedikit. Disfungsi ginjal merupakan kontraindikasi untuk pemakaian metformin karena akan meningkatkan risiko asidosis laktik ; komplikasi ini jarang terjadi tetapi fatal.

3). Golongan analog Meglitinid

Bekerja dengan cara mengikat reseptor sulfonilurea dan menutup ATP-*sensitive potassium channel*. Yang termasuk dalam golongan ini adalah Repaglinid.

4). Golongan Thiazolidindion

Bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferators activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin.

Golongan ini merupakan golongan baru dari ADO. Termasuk kedalam golongan ini adalah Pioglitazone, Rosiglitazone.

5). Golongan penghambat alphaglukosidase

Yang termasuk dalam golongan ini adalah Akarbosa dan Miglitol yang bekerja dengan cara menghambat alphaglukosidase yang mengubah di/polisakarida menjadi monosakarida, sehingga memperlambat dan menghambat penyerapan karbohidrat.

Tabel 2.Penggolongan obat hipoglikemik oral

Golongan	Contoh Senyawa	Mekanisme Kerja
Sulfonilurea	Klorpropamid Glibenklamida Glipizida Glikazida Glimepirida Glikuidon Tolazalim	Merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas, sehingga hanya efektif pada penderita diabetes yang sel-sel β pankreasnya masih berfungsi dengan baik
Biguanida	Metformin Fenformin Buformin	Bekerja langsung pada hati (hepar), menghambat glukoneogenesis di hati dan

		meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan.
Meglitinid	Repaglinid	Bekerja dengan cara mengikat reseptor sulfonilurea dan menutup ATP-sensitive potassium channel.
Tiazolidindion	Rosiglitazone Pioglitazone	Meningkatkan kepekaan tubuh/sensitivitas terhadap insulin di jaringan perifer. Berikatan dengan PPAR γ (peroxisome proliferators activated receptor-gamma) di otot, jaringan lemak, dan hati untuk menurunkan resistensi insulin
Penghambat enzim alfa-glukosidase	Akarbosa Miglitol	Menghambat kerja enzim alfa-glukosidase yang mengubah di/polisakarida menjadi monosakarida, sehingga memperlambat absorpsi glukosa kedalam darah

Perkeni 2011

Mekanisme kerja kombinasi Glimepirid dengan Metformin

Metformin menstimulasi uptake glukosa, menekan produksi glukosa hepatic berlebih, dan mengurangi absorpsi glukosa di usus. Golongan biguanid ini juga memperbaiki resistensi insulin, memiliki kecepatan respon awal yang tinggi, aman, tidak menyebabkan kenaikan berat badan, dan menguntungkan terhadap profil lipid. Sulfonilurea dan biguanid memiliki mekanisme kerja yang saling melengkapi, dan efek anti hiperglikemik yang sinergis dan tidak meningkatkan reaksi simpang dari masing-masing golongan. sulfonilurea (Glimepirid) menstimulasi sel Beta untuk melepaskan insulin, sedangkan Metformin mengurangi produksi Glukosa hepatic, menurunkan

absorpsi glukosa di usus, serta memperbaiki sensitivitas insulin melalui perbaikan uptake dan penggunaan glukosa perifer.

Glimepirid merupakan Sulfonilurea generasi ketiga dengan durasi kerja lebih panjang dan onset lebih cepat. Berbeda dengan Sulfonilurea lainnya, glimepirid mampu mengurangi komplikasi kardiovaskuler (ischemic preconditioning) dan menyesuaikan kadar insulin yang dieksresikan dengan kadar gula darah, terutama dalam keadaan post prandial, sehingga insiden hipoglikemia glimepirid lebih rendah daripada Glibenklamid. Dengan profil yang dimiliki keduanya, kombinasi metformin dengan Glimepirid lebih efektif dan aman bagi penyandang DM tipe 2 yang telah gagal dengan Monoterapi antihiperlipidemia oral (AHO).

B. Hiperlipidemia

1. Definisi Hiperlipidemia

Hiperlipidemia ialah suatu kelainan salah satu atau keseluruhan metabolisme lipid yang dapat berupa peningkatan ataupun penurunan profil lipid, meliputi peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar trigliserida, peningkatan kadar Low Density Lipoprotein (LDL), dan penurunan kadar High Density Lipoprotein (HDL). Dimana hasil pengukuran kadar kolesterol serum memenuhi salah satu atau keseluruhan kriteria berikut:

1). Kadar kolesterol total meningkat, > 200 mg/dl.

2). Kadar trigliserida meningkat, > 150 mg/dl.

3). Kadar kolesterol LDL meningkat, > 130 mg/dl

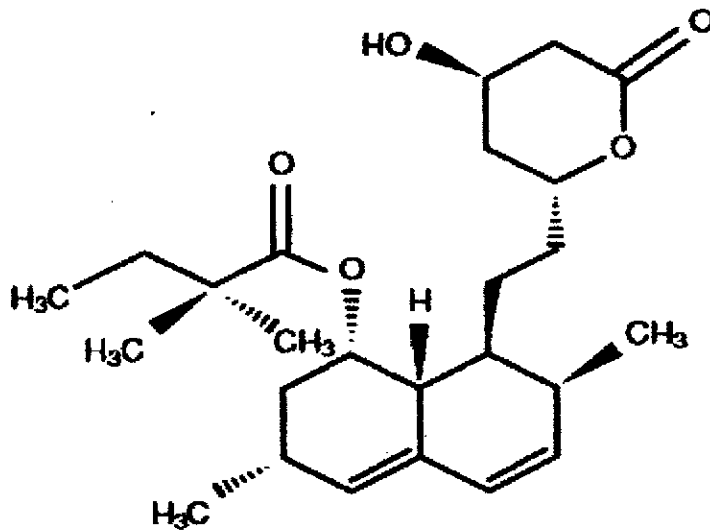
4). Kadar kolesterol HDL menurun, < 40 mg/dl

Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kardioserebrovaskular. Faktor tersebut disebabkan karena terbentuknya atherosklerosis yang akan mengganggu peredaran darah dari sistem kardioserebrovaskular.

2. Obat golongan Statin (inhibitor HMG-CoA reduktase)

Statin adalah obat penurun lipid paling efektif untuk menurunkan kolesterol LDL dan terbukti aman tanpa efek samping yang berarti. Selain berfungsi untuk menurunkan kolesterol LDL, statin juga mempunyai efek meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan TG. Berbagai jenis statin dapat menurunkan kolesterol LDL 18-55%, meningkatkan kolesterol HDL 5-15%, dan menurunkan TG 7-30%. Cara kerja statin adalah dengan menghambat kerja HMG-CoA reduktase.⁸⁶ Efeknya dalam regulasi CETP menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol LDL dan VLDL. Di hepar, statin meningkatkan regulasi reseptor kolesterol LDL sehingga meningkatkan pembersihan kolesterol LDL. Dalam keadaan hipertrigliseridemia (tidak berlaku bagi normotrigliseridemia), statin membersihkan kolesterol VLDL. Mekanisme yang bertanggungjawab terhadap peningkatan konsentrasi kolesterol HDL oleh statin sampai sekarang belum jelas. Studi awal yang menggunakan statin untuk menurunkan kolesterol LDL menunjukkan penurunan laju PJK dan mortalitas total serta berkurangnya infark miokard, prosedur revaskularisasi, stroke, dan penyakit vaskular perifer. Statin hendaknya diresepkan sampai dosis maksimal yang direkomendasikan (Tabel 5) atau yang dapat ditoleransi untuk mencapai target kolesterol LDL (reiner 2011).

Simvastatin



Gambar 1. Struktur Kimia Simvastatin (Schachter, 2004)

- 1) Farmakologi : untuk pengobatan hiperkolesterolemia dan untuk pengurangan risiko kematian penyakit jantung dan kejadian kardiovaskular (Schachter, 2004).
- 2) Farmakodinamik : Simvastatin digunakan dalam pengobatan hiperkolesterolemia primer dan efektif dalam mengurangi kolesterol total, LDL, trigliserida dan apolipoprotein B (Schachter, 2004).
- 3) Mekanisme kerja : Simvastatin sebagai prodrug dihidrolisis untuk menghasilkan metabolit aktif yang secara struktur mirip molekul HMG CoA. Simvastatin bersaing dengan molekul HMG CoA untuk menghambat HMG CoA reduktase dalam pembentukan mevalonat yang merupakan tahap awal dalam biosintesis kolesterol (Schachter, 2004).

- 4) Farmakokinetik : Ketersediaan obat simvastatin dalam sistemik rendah sekitar 15%, karena simvastatin mengalami metabolisme tingkat pertama yang luas di hati. Konsentrasi plasma puncak terjadi 1,3 – 2,4 jam setelah pemberian oral. Ikatan proteinnya sebesar 95% - 98% dan dapat melewati sawar darah otak. Metabolit aktif dari simvastatin adalah *β -hydroxyacid metabolite, 6'-hydroxy, 6'-hydroxymethyl, dan turunan 6'-exomethylene*. Simvastatin sebanyak 13% diekresikan dalam urin dan 60% dalam tinja. Waktu paruh eliminasi simvastatin 2 jam (Schachter, 2004).

C. Pengaruh Statin terhadap kadar glukosa darah

Diabetes tipe 2 ditandai oleh hiperglikemia, resistensi insulin, dan defisiensi insulin. Resistensi insulin berkontribusi terhadap profil lipid abnormal yang terkait dengan diabetes tipe 2 . Hiperlipidemia berkontribusi terhadap peningkatan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan diabetes tipe 2 . Hubungan linear ada antara kadar kolesterol dan penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes bahkan jika kita mengabaikan LDL awal . Dengan secara dominan menurunkan LDL-Kolesterol dan karena efek minor pada lipoprotein lain, statin tampaknya bermanfaat . Dalam Studi Perlindungan Jantung yang dilakukan pada penderita diabetes, penurunan kejadian kardiovaskular seperti kejadian koroner utama pertama, stroke mencapai 22% dibandingkan dengan plasebo . Dianjurkan oleh American Diabetes Association bahwa terapi statin harus dimulai pada individu dengan diabetes dan faktor risiko kardiovaskular lainnya dengan target kolesterol LDL 100 mg / dL . Peneliti juga berpendapat bahwa terapi statin

tidak harus bergantung pada kadar LDL tetapi komplikasi kardiovaskular yang menyertai diabetes [Bharti 2015].

Pada bulan Februari 2012, Food and Drug Administration merilis perubahan pada label keselamatan statin untuk memasukkan bahwa statin telah ditemukan meningkatkan hemoglobin (HbA1C) dan kadar glukosa serum puasa . Rilis ini telah membawa dalam perdebatan tentang penggunaan statin pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular seperti diabetes [Bharti 2015].

Meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak oleh Sattar et al yang melibatkan 91140 pasien non-diabetes menunjukkan bahwa terapi statin dikaitkan dengan peningkatan 9% risiko kejadian diabetes. Setelah periode empat tahun di mana 255 pasien dirawat, ada satu kasus tambahan diabetes mellitus . Penulis tidak menemukan perbedaan yang jelas antara statin lipofilik dan hidrofilik dalam kaitannya dengan risiko diabetes [Bharti 2015].

Resistensi insulin yang diinduksi statin dapat disebabkan oleh penghambatan biosintesis isoprenoid dan menurunkan produksi C / EBP α . Penurunan sintesis isoprenoid dapat menghasilkan regulasi regulasi GLUT4 pada sel adiposit . Hal ini dapat menyebabkan penurunan penyerapan glukosa seluler yang dimediasi insulin dan mungkin bermanifestasi sebagai intoleransi terhadap glukosa . Akselerasi diabetes tipe 2 dapat dilihat sekunder akibat downregulasi GLUT4 / SLC2A4 dalam

adiposit . Over-produksi NO dengan menginduksi sitokin dapat menyebabkan apoptosis sel β [Bharti 2015].

Pada inkubasi sel-sel pankreas tikus dengan statin, ada penurunan sekresi insulin karena penghambatan glukosa merangsang peningkatan kalsium sitoplasma bebas . Statin juga menghambat sekresi insulin karena berkurangnya produksi ATP dengan menekan sintesis ubiquinone (CoQ10) . Dosis klinis atorvastatin pada hewan model diabetes tipe 2 menyebabkan penghambatan diferensiasi adiposit, menurunkan ekspresi SLC2A4 pada adiposit yang berdiferensiasi dan matang, dan gangguan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa pasca-tantangan . Model hewan juga menunjukkan bahwa ada hubungan antara pengembangan resistensi insulin dan miopati yang diinduksi statin [Bharti 2015].

Mekanisme lain yang dihipotesiskan untuk efek yang mungkin dari statin pada diabetes onset baru adalah bahwa statin dengan menghambat fosforilasi mengganggu jalur transduksi sinyal intraseluler insulin, mengurangi aksi GTPase kecil, mengurangi peroxisome proliferasi yang diaktifkan reseptor gamma dengan menghambat diferensiasi adiposit, menghambat Proliferasi sel β dan sekresi insulin dengan menghambat leptin . Atorvastatin, statin lipofilik, dapat menurunkan sekresi insulin karena peningkatan inhibisi HMG-CoA atau sitotoksitas . Tindakan statin pada sel beta pankreas dapat dilihat pada gambar di bawah ini [Bharti 2015].

- a). Obat obyek , yaitu obat yang aksinya atau efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain .
- b). Obat presipitan (precipitan drug) , yaitu obat yang mempengaruhi atau mengubah aksi atau efek obat lain (Tatro , 2009)

2). Mekanisme Interaksi obat

Interaksi obat yang sering di kategorikan sebagai farmakodinamik atau farmakokinetik dalam bentuk sebuah interaksi obat farmakodinamika berkaitan dengan efek obat pada tubuh . contoh kombinasi alkohol dengan obat obat yang menyebabkan sedasi . sebuah interaksi obat farmakokinetika bisa disebabkan oleh perubahan dalam penyerapan , distribusi, metabolisme dan eliminasi drug (Rowland M.Tozer .T.1995).

Mekanisme interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmakokinetik dan interaksi yang melibatkan aspek farmakodinamik (Aslan M, 2003)

a). Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik dapat terjadi pada berbagai tahap meliputi :

- a. Absorpsi: pada obat yang diberikan secara oral , absorpsinya disalurkan pencernaan kompleks dan bervariasi sehingga menyebabkan interaksi obat tipe ini sulit diperkirakan . absorpsi obat tergantung pada formulasi farmasetik , Pka , kelenturan obat dalam lemak , disamping PH , flora bakteri,

dan aliran darah dalam organ pencernaan (meliputi : usus besar, usus halus, usus dua belas jari, dan lambung).

- b. Ikatan obat protein : interaksi pendesakan obat terjadi bila dua obat berkompetensi pada tempat ikatan dengan plasma yang sama dengan satu atau lebih obat didesak dari ikatannya dengan protein tersebut . hal ini mengakibatkan peningkatan sementara konsentrasi obat bebas (aktif) biasanya peningkatan tersebut diikuti dengan peningkatan metabolisme atau sekresi. Konsentrasi total obat turun menyesuaikan dengan peningkatan fraksi obat bebas .interaksi ini melibatkan obat-obat yang ikatannya dengan protein tinggi.
- c. Metabolisme hepatic: banyak obat dimetabolisme di hati terutama oleh enzim sitokrom P450. Induksi enzim melibatkan sintesis protein, jadi efek maksimal terjadi setelah dua atau tiga minggu, sebaliknya , inhibizienzim dapat mengakibatkan akumulasi dari peningkatan toksisitas obat lain, . waktu terjadinya reaksi akibat inhibisi enzim merupakan efek langsung , biasanya lebih cepat dari pada induksi enzim .
- d. Klirens ginjal : obat dieliminasi melalui ginjal dengan filtrasi glumelurus dengan sekresi tubular aktif , jadi obat yang mempengaruhi sekresi obat melalui ginjal dapat mempengaruhi konsentrasi obat lain dalam plasma. Hanya sejumlah kecil obat yang cukup larut dalam air yang mendasarka eksekresinya melalui ginjal sebagai eliminasi utamanya , yaitu obat yang tanpa lebih dulu dimetabolisme di hati.

b) Interaksi Farmakodinamik

Interaksi Farmakodinamik adalah interaksi dimana efek suatu obat diubah oleh obat lain pada tempat aksi, beberapa mekanisme pada interaksi farmakodinamik adalah :

- a). **Sinergisme** : interaksi farmakodinamik yang paling utama terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada system organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama.
- b). **Antagonisme** : interaksi farmakodinamik yang paling umum terjadi adalah sinergisme antara dua obat yang bekerja pada system organ, sel atau enzim yang sama dengan efek farmakologi yang sama.
- c). **Efek reseptor tidak langsung** : kombinasi obat dapat bekerja melalui mekanisme saling mempengaruhi efek reseptor yang meliputi sirkulasi kendali fisiologi dan biokimia.
- d). **Gangguan cairan dan elektrolit** : interaksi obat yang dapat terjadi akibat gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. pengurangan kadar kalium dalam plasma sesudah pengobatan dengan diuretik, kortikosteroid, atau amfoterisin akan meningkatkan resiko kardiotoxicitas digoksin.

E. Interaksi obat pada pasien Diabetes Mellitus

Ketika pasien didiagnosa dengan diabetes, banyak obat menjadi pilihan obat menjadi terapi yang tepat. Salah satunya adalah obat-obatan untuk

dislipidemia, hipertensi , terapi antiplatelet dan control glikemik. Dengan demikian , banyak obat yang dikonsumsi dan sangat penting untuk memberikan informasi tentang enzim pengobatan terhadap pasien .

Obat - obat atau senyawa yang dapat meningkatkan resiko hipoglikemia sewaktu pemberian obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea antara lain : insulin, alkohol, fenformin , sulfonamide, salisilat dosis besar, fenilbutazol, oksifenbutazon, dikumoral, kloramfenikol, senyawa – senyawa penghapenghambat MOA (Mono Amin Oksidase) , guanetidine, steroida anabolik, fenfluramine, dan klofibrat. Hormone pertumbuhan dan hormon adrenal, tiroksin, estrogen, progestin, dan glucagon, bekerja melawan dengan efek hipoglikemik insulin. Disamping itu, beberapa jenis obat seperti guanetidine, kloramfenikol, tetrasiklin, salisilat, fenilbutazon, dan lain-lain juga memiliki interaski dengan insulin, sehingga sebaiknya tidak diberikan bersamaan dengan pemberian insulin, paling tidak perlu diperhatikan dan diatur saat dan dosis pemberiannya apabila terpaksa diberikan pada periode yang sama.

Interaksi obat yang merugikan didefenisikan sebagai interaski antara satu atau lebih obat yang mengakibatkan gangguan efektivitas atau toksisitas dari obat yang diberikan . interaksi obat dapat disebabkan oleh produk herbal atau vitamin, amkanan, penyakit dan genetik, (riwayat keluarga), kejadian sebenarnya dari interaksi obat tidak dikehendaki karena banyak dari gejala yang dirasakan yang tidak dilaporkan, tidak menyebabkan kerusakan yang signifikan pada pasien atau tidak memerlukan penanganan di rumah sakit. Ketika rawat inap biasanya tidak

didokumentasikan sebagai interaksi , melainkan sebagai reaksi obat yang merugikan (Yu DT, et al , . 2005:Malone DC, et al ., 2005).

Meminimalkan resiko interaksi obat harus menjadi tujuan dalam terapi obat karena interaksi dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Penyedia layanan kesehatan harus bertanggung jawab untuk memberikan obat resep yang aman .

1). Implikasi Klinik interaksi obat

Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang memang dikehendaki (Desirable Drug Interaction), atau efek yang tidak dikendaki (Undesirable/ Adverse Drug Interactions = ADIs) yang lazimnya menyebabkan toksistas karena meningkatkan kadar obat di dalam plasma , atau sebaiknya menurunkan kadar obat dalam plasma yang menyebabkan hasil terapi menjadi tidak optimal (Gitawati, 2008)

2). Interaksi obat yang tidak dikehendaki (AIDs)

Interaksi obat yang tidak dikehendaki (AIDs) mempunyai implikasi klinik jika,

- (a). Obat indeks memiliki batas keamanan sempit
- (b). Mula kerja (Onset Of action) obat cepat, terjadi waktu 24 jam
- (c). Dampak AIDs bersifat serius atau berpotensi fatal dalam mengancam kehidupan ,
- (d). Indeks dan obat presipitan lazim digunakan dalam praktek klinik secara bersamaan dalam kombinasi (gitawati , 2008).

Banyak faktor yang berperan pada terjadinya AIDs yang bermakna secara klinik, antara lain adalah faktor usia, factor penyakit, genetik, dan penggunaan obat-obatan preskriptipi bersama sama beberapa obat-obat OTC sekaligus , usia lanjut lebih rentan mengalami interaksi obat (Gitawati ,2008). 3). Interaksi obat yang dikehendaki.

Adakalanya penambahan obat lain justru diperlukan untuk meningkatkan atau mempertahankan kadar plasma obat-obatan tertentu sehingga diperoleh efek terapi yang diharapkan . selain itu penambahan obat lain, diharapkan dapat mengantisipasi atau mengantagonis efek obat yang berlebihan. penambahan obat lain dalam bentuk kombinasi (tetap atau tidak tetap) kadang –kadang disebut pharmacoenhancement, juga sengaja dilakukan untuk mencegah perkembangan resistensi , meningkatkan kepatuhan , dan menurunkan biaya terapi kerana mengurangi regimen dosis obat yang harus diberikan (Gitawati , 2008).

Masalah keterkaitan obat / MTO (Drug Related Problem /DRPs)

Pharmaceutical care Network Europe (PCNE) mendefenisikan masalah terkait obat adalah kejadian suatu kondisi terkait dengan terafi obat yang secara nyata atau potensial mengganggu hasil klinik kesehatan yang diinginkan DRPs dapat terjadi [ada semua proses penggunaan obat mulai dari peresepan hingga penyerahan serta tidak adanya follow up dan pengkajian outcome terafeutik juga dapat berkontribusi pada DRPs (PCNE , 2010; Adusumili, 2014) klasifikasi masalah keterkaitan obat (MTO) Pharmaseutical care Network Europe (PCNE) Clasification V 6.2 2003-2010 memiliki 4 dominan masalah , 8 dominan penyebab

terjadinya masalah keterkaitan obat tersebut , dan 5 dominan intervensi , dominan masalah terkait obat diantaranya :

1). Efektivitas terapi

Masalah efektivitas terafi berarti obat tidak efektif atau pengobatan gagal, efek obat tidak optimal , efek obat salah (idiosinkrasi) , serta adanya indikasi yang tidak diterafi.

2). Reaksi obat yang tidak dikehendaki .

Pasien mengalami reaksi obat yang tidak dikehendaki seperti misalnya alergi dan efek toksik

3). Biaya pengobatan .

Masalah biaya pengobatan berarti biaya pengobatan lebih mahal dari yang diperlukan serta adanya obat yang tidak diperlukan sehingga menambah biaya terafi.

4). Lain –lain .

Masalah lain misalnya pasien tidak puas dengan terafi yang diterimanya

E. Hipotesis .

Ho : tidak ada pengaruh Simvastatin terhadap kadar gula darah puasa pada pasien diabetes mellitus yang mengkonsumsi obar diabetik oral .

H1 : ada pengaruh Simvastatin terhadap kadar gula darah puasa pada pasien diabetes mellitus yang mengkonsumsi obat diabetik oral

F. Definisi Operasional

- 1). Pasien diabetes mellitus tipe 2 adalah pasien dengan diagnosa dengan cara pemeriksaan memiliki glukosa plasma sewaktu $> 200\text{mg/dL}$. glukosa plasma puasa $\geq 126\text{ mg/dL}$, kadar glukosa darah 2 jam setelah makan pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) $\geq 200\text{ mg/dL}$ (ADA).
- 2). Pasien hiperlipidemia adalah pasien yang memenuhi salah satu kategori hiperlipidemia menurut National cholesterol education program adult treatment panel III (NCEP ATP III) dengan peningkatan nilai kolesterol total $\geq 200\text{ mg/dl}$, LDL- kolestrol $\geq 100\text{ mg/dl}$, TG $\geq 150\text{ mg/dl}$ dan penurunan nilai HDL –Cholestrol $\geq 40\text{ mg/dl}$.
- 3). Obat antidiabetik oral adalah obat-obat golongan anti diabetik oral yang diresepkan pada pasien diabetes mellitus .
 - a). Obat golongan statin adalah obat yang dikonsumsi oleh penderita hiperlipidemia
 - b). Rekam medis adalah dokumen yang berisikan tentang identitas dan karakteristik pasien , anamnesis , pemeriksaan fisik pasien , serta pelayanan kesehatan lainnya .