



**STUDI PENGOBATAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN  
KOMPLIKASI HIPERTENSI DI INSTALASI RAWAT  
JALAN RSU DR. H. KOESNADI BONDOWOSO  
PERIODE TAHUN 2014**

**SKRIPSI**

Oleh

**Sendika Widi Saputri**

**NIM 112210101058**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**



**STUDI PENGOBATAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN  
KOMPLIKASI HIPERTENSI DI INSTALASI RAWAT  
JALAN RSU DR. H. KOESNADI BONDOWOSO  
PERIODE TAHUN 2014**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Sendika Widi Saputri**

**NIM 112210101058**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2015**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang telah memberi kesempatan untuk hidup dan menuntut ilmu, beserta Nabi dan Rasul-Nya yang selalu menjadi panutan;
2. Ibunda Ainul Fitria dan Ayahanda Abu Darintercinta yang selalu memberikan semangat, doa dan kasih sayang yang tiada hentinya serta seluruh pengorbanan yang telah diberikan selama ini hingga terselesaikannya skripsi ini;
3. Bapak Ibu Guru di TK Al-Hidayah I, SDN Tanggul Wetan VI, SMPN 3Tanggul, SMAN 2 Jember serta seluruh dosen di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

## MOTTO

Bersama kesulitan ada kemudahan dan apabila telah selesai dari sesuatu urusan  
maka tetaplah bekerja keras untuk urusan yang lain

(QS. Al- Insyirah ayat 6-7)

Hai orang-orang yang beriman, mintalah pertolongan (kepada Allah) dengan sabar  
dan (mengerjakan) shalat, sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar

(QS. Al-Baqarah ayat 153)

Jika kita melakukan segala sesuatu yang kita sanggup lakukan, kita benar-benar  
akan mengejutkan diri kita sendiri

(Thomas Alva Edison)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sendika Widi Saputri

NIM : 112210101058

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “*Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014*” adalah benar-benar karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 23 Desember 2015

Yang menyatakan,

Sendika Widi Saputri

NIM 112210101058

**SKRIPSI**

**STUDI PENGOBATAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN  
KOMPLIKASI HIPERTENSI DI INSTALASI RAWAT  
JALAN RSU DR. H. KOESNADI BONDOWOSO  
PERIODE TAHUN 2014**

Oleh  
Sendika Widi Saputri  
NIM 112210101058

Pembimbing :

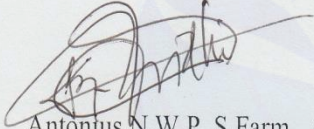
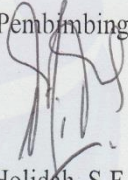

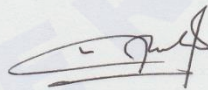
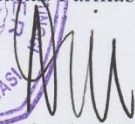
Dosen Pembimbing Utama : Antonius N.W.P, S.Farm., Apt., M.P.H.  
Dosen Pembimbing Anggota : Diana Holiday S.Farm., M.Farm., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “*Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Rabu, 23 Desember 2015

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing	
Dosen Pembimbing Utama,	Dosen Pembimbing Anggota,
	
Antonius N.W.P, S.Farm., Apt., M.P.H. NIP 198309032008121001	Diana Holidah, S.F., Apt., M.Farm NIP 197812212005012002
Tim Penguji	
Dosen Penguji I,	Dosen Penguji II,
	
Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt NIP 198403082008012003	Indah Yulia N, S.Farm., M.Farm., Apt NIP 198407122008122002
Mengesahkan, Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember	
	
Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm NIP 197604142002122001	

## RINGKASAN

**Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014;** Sendika Widi Saputri; 112210101058; 88 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu gangguan kronis yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia (meningkatnya glukosa darah) karena terganggunya metabolisme glukosa di dalam tubuh. *American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Management of Diabetes Mellitus* menyebutkan hipertensi merupakan risiko serius dalam komplikasi DM karena efek hiperglikemia yang menyebabkan komplikasi makrovaskuler yang mana penderita DM tipe 2 memiliki risiko komplikasi hipertensi lebih besar dibanding penderita DM tipe 1. Terapi antidiabetes dan antihipertensi yang diberikan dapat berfungsi mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas, selain itu pengendalian hipertensi ini sangat penting dalam mencegah infark miokard, stroke, dan gagal ginjal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji bagaimana profil pasien seperti data glukosa darah puasa dan tekanan darah pasien serta profil pengobatan berupa pemilihan obat beserta dosis terapi antidiabetes dan antihipertensi pada pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan Rumah Sakit Umum dr. H. Koesnadi periode tahun 2014.

Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif dengan metode konsekutif *cross sectional*. Diperoleh sampel inklusi sebanyak 205 sampel sebagai sampel penelitian. Sebanyak 125 pasien (61,0%) berjenis kelamin perempuan lebih mendominasi dari pada laki-laki yakni sebanyak 80 pasien (39,0%). Dilihat dari segi usia, kelompok usia  $\geq 40$  jumlahnya terus meningkat yakni kelompok usia 50-59 tahun sebesar 80 pasien (39,1%), kelompok usia 60-69 tahun sebesar 80 pasien (39,1%), sedangkan pada kelompok usia  $\geq 70$  tahun mengalami penurunan yakni sebesar 19 pasien (9,3%).



Profil pengobatan yang diterima oleh pasien DM dengan komplikasi hipertensi yang mendapatkan terapi antidiabetes dan antihipertensi sebanyak sebanyak 187 pasien (91,2%), 4 pasien (1,9%) tanpa terapi antidiabetes dan 14 pasien (6,8%) tanpa terapi antihipertensi. Pengobatan antidiabetes dengan antihipertensi terbanyak ialah terapi kombinasi menggunakan ARB, sulfonilurea dan biguanid yang mana obat antihipertensi tersebut merupakan *first line therapy* untuk pasien DM dengan komplikasi hipertensi menurut *Management of Type 2 Diabetes Mellitus Guideline* dan *Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*.

Profil pengobatan mengenai kesesuaian tata laksana diperoleh hasil 37 pasien tidak mendapatkan *first line therapy* antihipertensi, pemilihan kombinasi obat antihipertensi kurang sesuai yakni 21 pasien (10,2%) menerima kombinasi ARB dan ACEI dan 11 pasien (5,4%) menerima kombinasi dari golongan yang sama, serta 12 pasien (5,6%) mendapat terapi antihipertensi dibawah dosis minimum menurut *Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
2. Bapak Antonius Nugraha Widhi Pratama S.Farm., Apt., M.P.H.selaku Dosen Pembimbing Utama (DPU) dan Diana Holiday S.Farm., M.Farm., Apt.selaku Dosen Pembimbing Anggota (DPA), yang telah meluangkan waktu, pikiran dan perhatiannya untuk membimbing penulis dengan sabar demi terselesaikannya skripsi ini;
3. Ibu Ema Rachmawati, S.Farm., M.Sc., Apt dan Ibu Indah Yulia Ningsih, S.Farm., M.Farm., Apt selaku dosen penguji yang dengan sabar memberikan saran dalam penulisan skripsi ini;
4. Ibu Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang bersedia meluangkan waktu memberikan pengarahan dalam hal akademik;
5. Rekam Medik Instalasi Rawat Jalan RSUD. dr. H. Koesnadi Bondowoso yang telah bersedia membantu selama proses pengambilan data;
6. Kedua orang tua penulis, Ibunda Ainul Fitria dan Ayahanda Abu Darin tercinta, yang selalu memberikan semangat, doa, kasih sayang yang tiada hentinya serta seluruh pengorbanan yang telah diberikan selama ini hingga terselesaikannya skripsi ini;

7. Adik-adikku tercinta Rifan Fadilah Kholiq, Andawiyah, Rifqi Nurrohman, Afifatul Majidah yang telah memberikan doa, semangat dan bantuan bimbingan ilmu selama penulisan skripsi ini;
  8. Keluarga “koston Ulmiyah” Koko, Adinda, Aulya, Eka, Eli, Cila, Dyah, Nurika, Nabila yang telah sabar mendengarkan keluh kesahku, memberikanku semangat, dukungan dan doa;
  9. Teman dan sahabat terbaikku Zuhro, Yun, Mely, Dhitya, Anggar, Kristin, Rifqi Wafda untuk kebersamaan 4 tahun selama di kampus, memberikanku semangat, dukungan, doa dansemoga semua yang kita cita-citakan tercapai;
  10. Teman-teman KKN Kelompok 98 Jember 18 Yusuffi, Mas Roni, Retno, Ranti, Nur Hidayatulloh yang telah bersedia memberikan waktu luang untuk menghibur serta memberikan semangat, doa dan semoga semua yang kita cita-citakan tercapai;
  11. Teman-teman seperjuangan di Farmasi Klinik dan Komunitas Husnul, Rosa, Dewi Ni'ma, Binar, Kadek, Putri Ayu, Mas Putu, Dessy P tetap semangat dan berikan yang terbaik;
  12. Seluruh teman-teman Farmasi 2011 “ASMEF”, sukses semua buat kita dan semoga masih tetap bisa menjadi kawan, keluarga kelak setelah lulus;
  13. Semua pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan satu per satu.
- Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca dan mampu berkontribusi bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya di bidang farmasi (kesehatan).

Jember,

Penulis

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	I
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR RUMUS</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Diabetes Melitus (DM)</b> .....	5
2.1.1 Definisi DM.....	5
2.1.2 Klasifikasi DM.....	5
2.1.3 Etiologi DM.....	6
2.1.4 Epidemiologi DM.....	6
2.1.5 Patofisiologi DM.....	7
2.1.6 Diagnosis DM.....	8
2.1.7 Komplikasi DM.....	9

2.1.8 Faktor Risiko DM.....	10
2.1.9 Penatalaksanaan DM.....	13
<b>2.2 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes .....</b>	<b>13</b>
2.2.1 Antidiabetik oral (ADO).....	13
2.2.2 Terapi insulin.....	16
<b>2.3 Penyakit DM tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi.....</b>	<b>17</b>
2.3.1 Patofisiologi DM tipe 2 dengan hipertensi.....	17
2.3.2 Penatalaksanaan DM tipe 2 dengan hipertensi .....	18
<b>2.4 Tinjauan Tentang Hipertensi.....</b>	<b>18</b>
2.4.1 Klasifikasi tekanan darah.....	19
2.4.2 Obat antihipertensi .....	20
<b>2.5 Rumah Sakit.....</b>	<b>23</b>
<b>2.6 Rekam Medik.....</b>	<b>23</b>
2.5.1 Definisi rekam medik .....	23
2.5.2 Kegunaan rekam medik .....	23
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>25</b>
<b>3.3 Populasi dan Sampel .....</b>	<b>25</b>
3.3.1 Populasi .....	25
3.3.2 Sampel .....	25
3.3.3 Perhitungan pengambilan jumlah sampel.....	26
<b>3.4 Bahan Penelitian.....</b>	<b>26</b>
<b>3.5 Kriteria Pengambilan Sampel.....</b>	<b>26</b>
3.5.1 Kriteria inklusi .....	26
3.5.2 Kriteria eksklusi .....	27
<b>3.6 Definisi Operasional .....</b>	<b>27</b>
<b>3.7 Prosedur Pengambilan Data .....</b>	<b>27</b>
<b>3.8 Analisis Data.....</b>	<b>28</b>
<b>3.9 Pertimbangan Etika Penelitian.....</b>	<b>29</b>

<b>3.10 Kerangka Konsep.....</b>	<b>30</b>
3.10.1 Prosedur penelitian.....	30
3.10.2 Prosedur pemilihan data.....	30
3.10.3 Prosedur pengambilan sampel.....	31
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Hasil Penelitian.....</b>	<b>32</b>
4.1.1 Jumlah sampel.....	32
4.1.2 Profil demografi pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi berdasarkan jenis kelamin dan usia.....	32
4.1.3 Profil pengobatan pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi.....	33
4.1.4 Kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM Tipe 2 dengan komplikasi hipertensi.....	34
<b>4.2 Pembahasan.....</b>	<b>35</b>
4.2.1 Jumlah sampel.....	35
4.2.2 Profil demografi pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi berdasarkan jenis kelamin dan usia.....	35
4.2.3 Profil pengobatan pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi.....	36
4.2.4 Kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM Tipe 2 dengan komplikasi hipertensi.....	41
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>44</b>
<b>5.1 KESIMPULAN.....</b>	<b>44</b>
<b>5.2 SARAN.....</b>	<b>44</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>45</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>49</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Kriteria penegakan diagnosis DM .....	8
2.2 Kategori status glukosa.....	9
2.3 Penggolongan obat antidiabetes oral.....	16
2.4 Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa umur $\geq 18$ tahun menurut JNC 7	19
2.5 Tabel obat antihipertensi oral .....	22
3.1 Lembar pengumpul data.....	28
4.1 Terapi golongan antidiabetes yang digunakan.....	33
4.3 Terapi golongan antihipertensi yang digunakan.....	34
4.4 Kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi menurut <i>guideline</i> .....	35

**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
3.1 Skema prosedur penelitian.....	30
3.2 Skema prosedur pengambilan data.....	30
3.3 Skema prosedur pemilihan sampel.....	31
4.1 Diagram profil demografi pasien DM dengan komplikasi hipertensi berdasarkan jenis kelamin.....	32
4.2 Diagram profil demografi pasien DM dengan komplikasi hipertensi berdasarkan usia.....	33
4.3 Golongan obat antihipertensi yang dapat dikombinasi.....	41



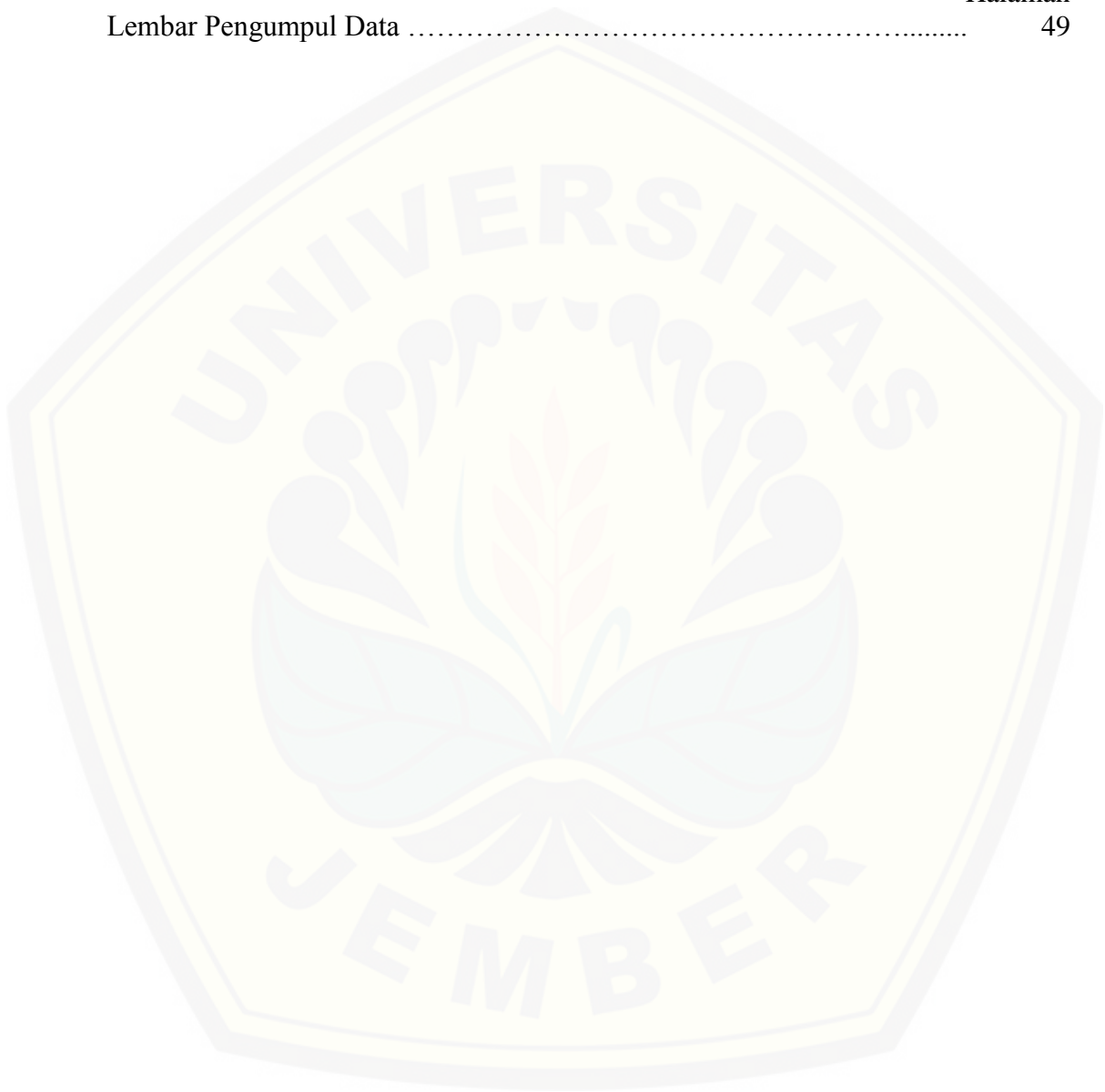
**DAFTAR RUMUS**

	Halaman
3.3.3 Perhitungan pengambilan jumlah sampel.....	26



**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lembar Pengumpul Data .....	49



## BAB 1.PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan bahwa *Diabetes Mellitus* (DM) adalah penyakit kelainan metabolik yang menjadi salah satu penyebab kematian dari *Non-Communicable Diseases* (NCD) setelah penyakit kardiovaskuler dan penyakit pernafasan (WHO, 2014). DM atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia (meningkatnya kadar glukosa darah) karena terganggunya metabolisme glukosa di dalam tubuh (Gunawan, 2007).

Ditinjau dari jumlah penderitanya, pasien DM secara global terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa angka kejadian DM di dunia berkembang dari 135 juta pada tahun 1995 menjadi 300 juta pada tahun 2025 (Ramachandran dan Snehalatha, 2008). Jumlah penderita DM di Indonesia berada diperingkat ke-4 sedunia pada tahun 2000 dengan jumlah penderita sebanyak 8,4 juta dan akan terus meningkat menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Wild *et al.*, 2004). Jumlah penderita DM yang semakin meningkat membuktikan bahwa penyakit ini merupakan masalah kesehatan yang serius dan biasanya penyakit DM ini dialami oleh penduduk lanjut usia (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

Penelitian Wild *et al.* (2004) menyatakan bahwa jumlah penderita DM yang berusia  $\geq 20$  tahun di dunia pada tahun 2000 sampai tahun 2030 mencapai 171 juta jiwa. Berdasar hal tersebut dapat diasumsikan bahwa penderita DM di dunia tidak hanya dialami orang tua, namun juga dapat dialami oleh dewasa muda.

Penyakit DM ini akan meningkatkan risiko penyakit hipertensi dan infark jantung yang sangat serius apabila tidak segera ditangani (Tjay dan Rahardja, 2007). *American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus* menyebutkan

hipertensi merupakan risiko serius dalam komplikasi DM karena efek hiperglikemia yang menyebabkan komplikasi makrovaskuler (Rodbard, 2007).

Beberapa hasil percobaan acak terkontrol menunjukkan bahwa kontrol tekanan darah mengurangi morbiditas dan mortalitas. Pengendalian hipertensi pada pasien DM adalah dengan mengontrol tekanan darahnya yakni kurang dari 130/80 mmHg. Pengendalian hipertensi ini sangat penting dalam mencegah infark miokard, stroke, dan gagal ginjal (Rodbard, 2007).

Berdasarkan tingginya angka kejadian serta pentingnya penanganan secara tepat terhadap DM dengan komplikasi yang ditimbulkannya terutama komplikasi hipertensi, maka terapi yang diberikan harus dilakukan secara tepat. Penanganan yang tepat terhadap DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi akan bermanfaat dalam menghindari atau mencegah dampak komplikasi yang lebih serius. Hal ini juga bertujuan untuk dapat memperpanjang masa hidup pasien.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum dr. H. Koesnadi Bondowoso karena jumlah pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi di rumah sakit tersebut meningkat dalam dua tahun terakhir. Hal ini dimungkinkan karena adanya program pemerintah yakni Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS), sehingga jumlah penderita DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi pada tahun 2012 sebesar 204 pasien dan pada tahun 2014 jumlahnya meningkat menjadi 410 pasien.

## 1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dijabarkan, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

- 1.2.1 Bagaimana profil pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H. Koesnadi Bondowoso?
- 1.2.2 Bagaimana profil pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H. Koesnadi Bondowoso?
- 1.2.3 Bagaimana kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso dengan pedoman dari *Clinical Alignment & Performance Excellence University of Michigan Management of Type 2 Diabetes Mellitus Guideline* dan *Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjawab rumusan masalah yang ada, yaitu sebagai berikut :

- 1.3.1 Untuk mengetahui profil pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H. Koesnadi Bondowoso.
- 1.3.2 Untuk mengetahui profil pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso.
- 1.3.3 Untuk mengetahui kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan rumah sakit dr. H. Koesnadi Bondowoso dengan pedoman *Clinical Alignment & Performance Excellence University of Michigan Management of Type 2 Diabetes Mellitus Guideline* dan *Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang didapatkan dari penelitian ini yaitu sebagai berikut :

- 1.4.1 Memberikan informasi yang tepat kepada tenaga medis (apoteker dan dokter) tentang pemilihan obat hipertensi pada pasien DM.
- 1.4.2 Memberikan sumbangan pengetahuan terhadap penelitian di bidang Farmasi Praktis.
- 1.4.3 Berpartisipasi dalam *pharmaceutical care* terutama pada monitoring pasien penderita DM.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Diabetes Melitus (DM)

#### 2.1.1 Definisi DM

DM adalah suatu sindroma klinik yang ditandai oleh *poliuri*, *polidipsi* dan *polifagi*, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dL, postprandial  $\geq 200$  mg/dL, atau glukosa 2 jam setelah makan  $\geq 200$  mg/dL). Penyakit ini akan mengakibatkan gangguan metabolisme lemak dan protein, serta mengakibatkan risiko timbulnya gangguan mikrovaskuler dan makrovaskuler apabila tidak segera ditangani (Gunawan, 2011).

#### 2.1.2 Klasifikasi DM

DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yakni :

- a) Penyakit DM tipe 1 yakni adanya gangguan produksi insulin akibat penyakit autoimun atau idiopatik. Tipe ini sering disebut *Insulin Dependent DM* atau IDDM karena pasien sangat membutuhkan insulin (Gunawan, 2011).
- b) Penyakit DM tipe 2 yakni akibat resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Penyakit DM tipe 2 ini tidak selalu membutuhkan insulin, penatalaksanaannya cukup dengan diet dan antidiabetik oral. Penyakit DM tipe ini disebut *Non-Insulin Dependent DM* atau NIDDM (Gunawan, 2011).
- c) Penyakit DM gestasional adalah DM yang terjadi selama kehamilan atau terjadi setelah melahirkan. Penyakit DM tipe ini terjadi sejak trimester kedua atau ketiga meliputi 2% dari populasi wanita hamil. Seorang wanita yang menderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM tipe 2 dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (Kamiensky dan Keogh, 2006).
- d) Penyakit DM tipe lain adalah DM yang disebabkan oleh penyebab spesifik lainnya (Kumar *et al.*, 2004).

### 2.1.3 Etiologi DM

Etiologi dari DM ini dapat dibedakan berdasarkan faktor-faktor sesuai dengan tipe DM.

- a) Penyakit DM tipe 1 ditandai dengan kegagalan produksi insulin parsial atau total oleh sel-sel  $\beta$  pankreas. Faktor penyebab masih belum dimengerti dengan jelas tetapi beberapa virus tertentu, penyakit autoimun dan faktor-faktor genetik mungkin turut berperan (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).
- b) Penyakit DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin ketika hormon insulin diproduksi dengan jumlah yang tidak memadai atau dengan bentuk yang tidak efektif. Terdapat korelasi genetik yang kuat pada tipe diabetes ini dan proses terjadinya berkaitan erat dengan obesitas (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).
- c) Penyakit DM gestational dapat terjadi karena peningkatan sekresi berbagai hormon disertai pengaruh metaboliknya terhadap toleransi glukosa. Pasien-pasien yang mempunyai predisposisi DM mungkin akan memperlihatkan intoleransi glukosa atau manifestasi klinis diabetes pada kehamilan (Price dan Wilson, 1994).
- d) DM tipe lain terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat/zat kimia, infeksi virus, imunologi dan sindroma genetik lain (Sudoyo *et al.*, 2006).

### 2.1.4 Epidemiologi DM

Perkembangan jaman dapat diikuti dengan perubahan gaya hidup yang berdampak terhadap perubahan pola makan, sehingga memicu timbulnya masalah kesehatan seperti penyakit DM. Pola makan di kota-kota telah berubah dari pola makan tradisional ke pola makan modern (makanan cepat saji) dengan komposisi makanan yang terlalu banyak mengandung protein, lemak, gula, garam dan mengandung sedikit serat. Pola hidup yang sangat sibuk dengan pekerjaan menyebabkan tidak adanya kesempatan untuk berekreasi atau berolah raga. Pola



hidup berisiko seperti inilah yang menyebabkan tingginya kekerapan penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, diabetes dan hiperlipidemia (Sudoyo *et al.*, 2006).

Penyakit DM tipe 2 diketahui sebanyak 90% dari semua kasus DM dan secara keseluruhan prevalensi DM tipe 2 di Amerika Serikat adalah sekitar 9,6% pada penderita usia 20 tahun. Prevalensi DM tipe 2 meningkat dengan bertambahnya usia dan berhubungan dengan peningkatan gaya hidup (Dipiro *et al.*, 2008).

### 2.1.5 Patofisiologi DM

#### a) DM tipe 1

DM tipe 1 diakibatkan karena kerusakan autoimun sel-sel pankreas. Bentuk DM ini biasanya terjadi pada anak-anak dan remaja, namun hal ini juga dapat terjadi pada semua usia (Dipiro *et al.*, 2008). Reaksi autoimunitas terhadap sel islet timbul secara spontan yang mengubah sel, sehingga sel menjadi imunogenik dan DM muncul setelah sebagian besar sel beta rusak. Penderita DM tipe 1 bergantung terhadap insulin, tanpa insulin mereka akan menderita penyakit metabolik yang parah seperti ketoasidosis akut dan koma (Kumar *et al.*, 2004).

Penderita DM tipe 1 selain mengalami defisiensi insulin, fungsi sel-sel  $\alpha$  kelenjar pankreas pada penderita DM tipe 1 juga menjadi tidak normal. Ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan oleh sel-sel  $\alpha$  pulau Langerhans. Secara normal, hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, namun pada penderita DM tipe 1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia. Hal ini memperparah kondisi hiperglikemia (DEPKES RI, 2005).

#### b) DM tipe 2

Penyakit DM tipe 2 merupakan suatu kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan terutama terjadi pada orang dewasa tetapi dapat pula terjadi pada remaja. Sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis, namun dalam keadaan tersebut insulin

sering dalam kadar kurang dari normal atau secara relatif tidak mencukupi karena kurang pekanya jaringan (Katzung, 2002).

Sebagian besar pasien dengan DM tipe 2 terjadi pula suatu defisiensi respons sel  $\beta$  pankreas terhadap glukosa, selain terjadinya penurunan kepekaan jaringan pada insulin. Resistensi jaringan terhadap insulin maupun kerusakan respons sel  $\beta$  pankreas terhadap glukosa dapat lebih diperparah dengan meningkatnya hiperglikemia (Katzung, 2002).

#### 2.1.6 Diagnosis DM

Diagnosis DM memerlukan identifikasi glikemik yang mencerminkan peningkatan kadar glukosa dengan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. *American Diabetes Association* merekomendasikan menggunakan tes glukosa puasa sebagai alat utama untuk diagnosis DM pada orang dewasa. Terdapat kategori baru yakni glukosa puasa terganggu atau *impaired fasting glucose* (IFG) adalah glukosa plasma setidaknya 100 mg/dL (5,6 mmol/L) tetapi kurang dari 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Gangguan toleransi glukosa atau *impaired glucose tolerance* (IGT), didefinisikan sebagai 2 jam setelah makan memiliki nilai glukosa  $\geq 140$  mg/dL (7,8 mmol/L) atau kurang dari 200 mg/dL (11,0 mmol/L). Pasien IFG atau IGT sering disebut sebagai "prediabetes" karena memiliki risiko lebih tinggi terkena diabetes di masa depan. Glukosa *postprandial* mencerminkan penyerapan glukosa dalam jaringan perifer (otot dan lemak) dan tergantung pada sensitifitas insulin dari jaringan ini (Dipiro *et al.*, 2008).

Tabel 2.1 Kriteria penegakan diagnosis Diabetes Melitus

Kriteria glukosa	Konsentrasi glukosa
Konsentrasi glukosa plasma sewaktu	$\geq 200$ mg / dL (11,1 mmol/L)
Konsentrasi glukosa plasma puasa	$\geq 126$ mg / dL (7,0 mmol/L)
Konsentrasi glukosa plasma 2 jam setelah makan	$\geq 200$ mg / dL (11,1 mmol/L)

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2008)

Tabel 2.2 Kategori status glukosa

Kategori glukosa	Konsentrasi glukosa
Glukosa plasma puasa (FPG) normal	<100 mg/dL (5,6 mmol/L)
Glukosa plasma puasa terganggu (IFG) normal	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)
Diabetes Melitus	FPG $\geq$ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Glukosa plasma 2 jam setelah makan normal	<140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Gangguan toleransi glukosa (IGT) glukosa 2 jam setelah makan	140-199 mg/dL (7,8-11,1 mmol/L)
Diabetes Melitus	2 jam setelah makan $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2008)

### 2.1.7 Komplikasi DM

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Berikut ini akan diuraikan beberapa komplikasi yang sering terjadi.

#### a) Komplikasi akut meliputi :

##### 1) Hipoglikemia

Keadaan dimana kadar glukosa plasma kurang dari 50 mg/dl. Sindrom hipoglikemia ini meliputi pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, keluar keringat dingin, detak jantung meningkat bahkan hilang kesadaran (DEPKES RI, 2005). Hipoglikemia ini merupakan komplikasi terapi insulin. Penderita DM tipe 1 mungkin suatu saat menerima insulin yang jumlahnya lebih banyak dari pada yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa normal yang mengakibatkan terjadinya hipoglikemia (Price dan Wilson, 1994).

##### 2) Ketoasidosis Diabetik

Keadaan dekompensasi-kekacauan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia, asidosis dan ketosis terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut dan relatif. Faktor pencetus yang berperan untuk terjadinya infeksi, infark miokard, pankreatitis akut, penggunaan obat

golongan steroid, menghentikan/ mengurangi dosis insulin (Sudoyo *et al.*, 2006).

### 3) Asidosis Laktat

Suatu keadaan asidosis metabolik dengan peningkatan asam laktat dan nilai *anion gap*. Batasan peningkatan asam laktat yang digunakan bervariasi diantara masing-masing peneliti antara 1.3-9.0 mmol/L sedangkan nilai pH bervariasi antara 7.20-7.37 (Sudoyo *et al.*, 2006).

## b) Komplikasi kronis meliputi :

### 1) Retinopati

Manifestasi dini retinopati berupa pelebaran sakular yang kecil dari arteriola retina. Hal ini mengakibatkan terjadinya perdarahan, neovaskularisasi dan jaringan perut retina yang dapat mengakibatkan kebutaan (Price dan Wilson, 1994).

### 2) Nefropati

Manifestasi dini nefropati berupa proteinuria dan hipertensi. Hilangnya fungsi nefron yang berkelanjutan dapat mengakibatkan insufisiensi ginjal dan uremia. Pasien dengan kondisi tersebut mungkin memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal (Price dan Wilson, 1994).

### 3) Neuropati

Neuropati dan katarak timbul sebagai akibat gangguan jalur poliol (glukosa → sorbitol → fruktosa) akibat kekurangan insulin. Terdapat penimbunan sorbitol dalam lensa sehingga mengakibatkan pembentukan katarak dan kebutaan. Penimbunan sorbitol dan fruktosa yang terjadi pada jaringan saraf dapat menimbulkan neuropati (Price dan Wilson, 1994).

## 2.1.8 Faktor Risiko Terjadinya Komplikasi DM

Penyakit DM tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik dan lingkungan yang memberikan kontribusi sama kuatnya terhadap

proses timbulnya penyakit tersebut. Sebagian faktor ini dapat dimodifikasi melalui perubahan gaya hidup, sementara sebagian lainnya tidak dapat diubah.

a) Faktor genetik

Penyakit DM yang meningkat pada anak-anak dari orang tua yang menderita DM dan prevalensi yang tinggi pada kelompok etnis tertentu (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

b) Faktor risiko lingkungan

Faktor-faktor risiko lingkungan yang utama untuk terjadinya DM meliputi:

1) Usia

Pertambahan faktor usia merupakan faktor risiko yang penting untuk DM. Penelitian epidemiologi pada berbagai populasi menunjukkan prevalensi DM yang mengalami peningkatan spesifik menurut usia (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

2) Obesitas

Hubungannya dengan DM tipe 2 sangat kompleks dimana angka obesitas dihitung melalui indeks masa tubuh (IMT) yang berkaitan erat dengan intoleransi glukosa pada populasi. Kenaikan berat badan dapat meningkatkan risiko DM walaupun masih berada dalam kisaran yang dapat diterima (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

3) Resistensi insulin

Defek pada sekresi dan kerja insulin merupakan dua faktor patogenik yang utama pada DM. Kerja insulin dibawah normal pada jaringan yang diantarai insulin mengakibatkan berkurangnya pembuangan glukosa (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

4) Faktor diet

Pola makan atau diet merupakan determinan penting yang menentukan obesitas dan juga mempengaruhi resistensi insulin. Konsumsi makan yang tinggi energi dan lemak selain aktivitas fisik yang rendah akan mengubah keseimbangan energi dengan disimpannya energi sebagai lemak simpanan yang jarang digunakan. Asupan energi yang

berlebihan itu akan meningkatkan resistensi insulin sekalipun belum terjadi peningkatan berat badan secara signifikan (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

#### 5) Kurangnya aktivitas fisik

Beberapa penelitian memperlihatkan keterkaitan antara prevalensi DM dengan kurangnya aktivitas fisik. Latihan fisik memperbaiki sensitivitas insulin serta meningkatkan asupan glukosa oleh otot sehingga memberikan efek yang menguntungkan bagi metabolisme karbohidrat, metabolisme lemak dan penurunan berat badan (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

#### 6) Urbanisasi dan modernisasi

Dampak urbanisasi terutama terlihat pada data epidemiologi dari Mauritius dimana urbanisasi disertai dengan meningkatnya obesitas, berkurangnya aktivitas fisik dan faktor-faktor risiko lainnya penyebab DM. Data epidemiologi terakhir menunjukkan bahwa peralihan dari gaya tradisional ke gaya hidup modern, dalam negara yang sama atau negara yang lebih maju akan menghasilkan efek merugikan yang sama dari lingkungan (Ramachandran dan Snehalatha, 2008).

#### 7) Hipertensi

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa perkembangan hipertensi merupakan prediktor independen diabetes tipe 2. Beberapa faktor yang mungkin menjadi penyebab hubungan antara diabetes tipe 2 dan hipertensi yakni disfungsi endotel yang menjelaskan hubungan yang kuat antara tekanan darah dan diabetes tipe 2 (Joseph, 2010).

#### 8) Merokok

Beberapa penelitian melaporkan bahwa merokok saat ini adalah faktor risiko terjadinya diabetes tipe 2. Hal ini menunjukkan bahwa merokok dikaitkan dengan 44% peningkatan risiko diabetes bagi perokok berat dengan mengonsumsi rokok sebanyak  $\geq 20$  rokok/hari. Merokok menyebabkan resistensi insulin dan sekresi insulin menjadi tidak

memadai yang disebabkan oleh efek langsung dari komponen nikotinat pada sel  $\beta$  pankreas (Joseph, 2010).

#### 2.1.9 Penatalaksanaan DM

Penatalaksanaan DM mempunyai tujuan akhir untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas, secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu:

- a) Menjaga agar kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal
- b) Mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes (DEPKES RI, 2005).

Terdapat dua pendekatan dalam penatalaksanaan DM, yang pertama pendekatan tanpa obat dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat. Langkah pertama yang harus dilakukan dalam penatalaksanaan DM adalah penatalaksanaan tanpa obat berupa pengaturan diet dan olahraga. Tujuan penatalaksanaan yang belum tercapai pada langkah pertama, maka dapat dikombinasikan dengan langkah farmakologis berupa terapi insulin atau terapi obat hipoglikemik oral, atau kombinasi keduanya (DEPKES RI, 2005).

Penderita DM tipe 2 biasanya direkomendasikan diet dan olahraga untuk menurunkan berat badan dan mengurangi resistensi insulin. Obat-obatan dapat diberikan untuk meningkatkan sensitivitas insulin atau untuk merangsang produksi insulin dari pankreas jika upaya diet dan olahraga tidak berhasil (Guyton dan Hall, 2006).

## 2.2 Tinjauan Tentang Obat Antidiabetes

### 2.2.1 Antidiabetik Oral (ADO)

Terdapat 5 golongan ADO yang dapat digunakan untuk DM dan telah dipasarkan di Indonesia yakni golongan: sulfonilurea, meglitinid, biguanid, penghambat  $\alpha$ -glukosidase, dan tiazolidinedion. Kelima golongan ini dapat diberikan pada pasien DM tipe 2 yang tidak dapat dikontrol dengan diet dan latihan fisik (Gunawan, 2011).

a) Golongan Sulfonilurea

Dikenal 2 generasi sulfonilurea, generasi I terdiri dari tolbutamid, tolazamid, asetoheksimid dan klorpropamid. Generasi II yang memiliki potensi hipoglikemik lebih besar antara lain gliburid (glibenklamid), glipizid, gliklazid dan glimepirid (Gunawan, 2011).

Golongan obat ini sering disebut sebagai *insulin secretagogues* yang bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin dari granul sel-sel  $\beta$  langerhans pankreas melalui interaksi dengan *ATP-sensitive K channel* pada membran sel-sel  $\beta$  sehingga menimbulkan depolarisasi membran dan akan membuka kanal Ca. Terbukanya kanal Ca ini menyebabkan ion  $Ca^{++}$  masuk dalam sel  $\beta$ , sehingga merangsang granula yang berisi insulin dan akan terjadi sekresi insulin dengan jumlah yang ekuivalen dengan peptida-C (Gunawan, 2011).

b) Meglitinid

Repaglinid dan nateglinid merupakan golongan meglitinid memiliki mekanisme kerja yang sama dengan sulfonilurea tetapi struktur kimianya yang sangat berbeda. Golongan obat ini merangsang produksi insulin dengan menutup kanal K *ATP-independent* di sel  $\beta$  pankreas. Pemberian secara oral akan meningkatkan absorpsinya, sehingga kadar puncaknya dapat dicapai dalam waktu 1 jam. Golongan obat ini memiliki waktu paruh 1 jam, sehingga harus diberikan beberapa kali dalam sehari sebelum makan (Gunawan, 2011).

c) Biguanid

Terdapat 3 jenis obat golongan biguanid yakni: fenformin, buformin dan metformin. Metformin merupakan golongan biguanid yang sering digunakan untuk saat ini karena fenformin sering menyebabkan asidosis laktat (Gunawan, 2011). Berbeda dengan sulfonilurea obat ini tidak menstimulasi pelepasan insulin dan tidak menurunkan gula darah pada orang sehat. Obat ini juga menekan nafsu makan (*efek anoreksia*) hingga berat badan tidak meningkat, maka dapat diberikan pada pasien obesitas (Tjay dan Rahardja, 2007).



d) Tiazolidinedion

Golongan obat ini terdiri dari rosiglitazon dan pioglitazon. Obat dari kelas ini (1966) dengan kerja farmakologi istimewa disebut *insulin sensitizers* yakni mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin. Obat ini akan meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam jaringan lemak dan otot meningkat. Hal ini menyebabkan glukosa dan asam lemak bebas dalam darah menurun (Tjay dan Rahardja, 2007).

e) Penghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase

Golongan obat ini terdiri dari acarbose dan miglitol. Golongan obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase di mukosa duodenum, sehingga reaksi penguraian polisakarida menjadi monosakarida terhambat. Penguraian polisakarida yang terhambat menyebabkan glukosa yang dilepaskan terhambat dan absorpsinya ke dalam darah juga berkurang, sehingga kadar puncak gula darah dapat dihindari (Tjay dan Rahardja, 2007).

f) Inhibitor DPP-IV

*Glucagon-like peptide-1* (GLP1) merupakan suatu hormon peptida yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. Obat golongan ini merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Sekresi GLP1 menurun pada DM tipe 2, sehingga upaya yang ditujukan untuk meningkatkan GLP1 bentuk aktif merupakan hal rasional dalam pengobatan DM tipe 2 (PERKENI, 2011).

Berikut beberapa golongan obat beserta contoh golongan hipoglikemik oral beserta contoh sediaanannya.

Tabel 2.3 Penggolongan obat antidiabetes oral

Golongan	Contoh Senyawa	Contoh Sediaan
Sulfonilurea	Gliburida/Glibenklamida	Glimel
	Glipizida	Aldiab
	Glikazida	Diamicron
	Glimepirida	Amaryl
	Glikuidon	Glurenom
Meglitinida	Repaglinide	Prandin
Turunan fenilalanin	Nateglinide	Starlix
Biguanida	Metformin	Benoformin
		Bestab
		Diabex
		Avandia
Tiazolidindion	Rosiglitazone	Actos
	Troglitazone	
	Pioglitazone	
Inhibitor $\alpha$ -Glukosidase	Acarbose	Glucobay
	Miglitol	Precose

Sumber : (DEPKES RI, 2005)

### 2.2.2 Terapi Insulin

Insulin merupakan obat utama untuk DM tipe 1 dan beberapa jenis DM tipe 2. Suntikan insulin dapat dilakukan dengan berbagai cara, antara lain intravena, intramuskuler, dan penggunaan jangka panjang secara subkutan. Pemberian insulin secara subkutan diberikan pada penderita DM tipe 1; DM tipe 2 yang tidak dapat diatasi dengan antidiabetik oral; DM dengan kehamilan; dan DM dengan ketoasidosis, nonketosis, atau komplikasi lain. Tujuan pemberian insulin pada semua keadaan tersebut tidak hanya menormalkan glukosa darah namun juga memperbaiki semua aspek metabolisme (Gunawan, 2011).

### 2.3 Penyakit DM Tipe 2 dengan Hipertensi

Hipertensi merupakan risiko serius untuk mengembangkan komplikasi diabetes melitus karena efek hiperglikemia dalam komplikasi mikrovaskuler. Sekitar 25% dari individu dengan DM tipe 1 dan lebih dari 50% dari individu dengan DM tipe 2 memiliki hipertensi. Hasil beberapa percobaan acak terkontrol besar menunjukkan bahwa kontrol tekanan darah mengurangi akan morbiditas dan

mortalitas. Hal ini menyebabkan pengendalian hipertensi sangat penting dalam mencegah infark miokard, stroke, dan gagal ginjal (Rodbard, 2007). Seseorang dengan diabetes dan hipertensi harus dikontrol tekanan darah sistoliknya yakni (SBP) <130 mmHg dan tekanan darah diastolik (DBP) <80 mmHg (ADA, 2014).

### 2.3.1 Patofisiologi DM Tipe 2 dengan Hipertensi

Pasien DM dengan komplikasi hipertensi terkait dengan terjadinya resistensi insulin dan kelainan pada kedua sistem renin-angiotensin dan simpatik. Kelainan metabolik juga berkontribusi pada disfungsi endotel. Sel endotel mensintesis beberapa zat bioaktif yang mengatur struktur dan fungsi pembuluh darah seperti oksida nitrat, prostaglandin, endotelin, dan angiotensin II. Individu tanpa menderita DM, oksida nitrat berfungsi untuk membantu menghambat aterosklerosis dan melindungi pembuluh darah. Patofisiologi penderita DM berupa menurunnya bioavailabilitas endotelium karena berkurangnya oksida nitrat (Rodbard, 2007).

Hiperglikemia menghambat produksi endotelium yang berasal dari aktivasi sintesis oksida nitrat dan meningkatkan produksi anion superoksida yakni spesies oksigen reaktif yang merusak pembentukan oksida nitrat. Produksi oksida nitrat dapat terhambat oleh resistensi insulin yang menyebabkan kelebihan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Asam lemak bebas ini mengaktifkan protein kinase C, menghambat phosphatidylinositol-3, dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif dimana semua mekanisme ini secara langsung mempengaruhi produksi oksida nitrat atau menurunkan bioavailabilitasnya (Rodbard, 2007). Penurunan nitrit oksida ini dapat mengakibatkan disfungsi endotel dan disfungsi vaskular. Disfungsi endotel ini dapat mengganggu regulasi tekanan darah, sedangkan disfungsi vaskular menyebabkan kekakuan arteri yang meningkat, proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah meningkat, aliran vaskular meningkat, vasodilatasi menurun dan keadaan ini semua menyebabkan tekanan darah meningkat/hipertensi (Cheung dan Li, 2012).

### 2.3.2 Penatalaksanaan DM Tipe 2 dengan Hipertensi

Terapi farmakologis sebagai *first line therapy* untuk pasien diabetes dan hipertensi harus terdiri dari regimen yang baik seperti ACEI atau ARB. Terapi beberapa obat (dua atau lebih agen pada dosis maksimal) umumnya diperlukan untuk mencapai target penurunan tekanan darah (grade B). Tujuan pengobatan ini adalah untuk mencapai dan mempertahankan tekanan darah sistolik <140 mmHg dengan harapan memperpanjang umur pasien, selain itu kontrol ini juga memberi manfaat pada ginjal (ADA, 2013).

Populasi secara umum berdasarkan *Joint National Committee* 8 rekomendasi 6 pada pasien DM dengan komplikasi hipertensi pemberian terapi golongan antihipertensi meliputi thiazid-diuretik, *calcium channel blocker* (CCB), *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI), atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) dengan rekomendasi grade B. Penggunaan *α-blocker* tidak dianjurkan sebagai terapi lini pertama karena dalam pengobatan awal salah satu studi dengan *α-blocker* mengakibatkan serebrovaskular, gagal jantung, dan kardiovaskuler (James *et al.*, 2013).

## 2.4 Tinjauan Tentang Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan kondisi medis yang beragam dan kebanyakan pasien tidak mengetahui etiologi patofisiologinya (essensial atau hipertensi primer). Hipertensi primer ini tidak dapat disembuhkan namun dapat di kontrol. Lebih dari 90% pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi essensial (hipertensi primer). Literatur lain mengatakan, hipertensi essensial merupakan 95% dari seluruh kasus hipertensi. Hipertensi ini sering turun temurun dalam suatu keluarga, hal ini setidaknya menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada patogenesis hipertensi primer (DEPKES RI, 2006).

Kelompok lain dari populasi dengan persentase rendah mempunyai penyebab yang khusus, dikenal sebagai hipertensi sekunder. Kurang dari 10% penderita hipertensi merupakan sekunder dari penyakit komorbid atau obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah (DEPKES RI, 2006).

#### 2.4.1 Klasifikasi Tekanan Darah

Klasifikasi tekanan darah mencakup 4 kategori, dengan nilai normal pada tekanan darah sistolik <120 mmHg dan tekanan darah diastolik <80 mmHg. Pre-hipertensi tidak dianggap sebagai kategori penyakit tetapi mengidentifikasi pasien-pasien yang tekanan darahnya cenderung meningkat ke klasifikasi hipertensi dimasa yang akan datang (DEPKES RI, 2006). Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 7 untuk pasien dewasa (umur  $\geq 18$  tahun) berdasarkan rata-rata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis yakni sebagai berikut:

Tabel 2.4 Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa umur  $\geq 18$  tahun menurut JNC 7

Klasifikasi tekanan Darah	Tekanan darah sistolik, mm Hg	Tekanan darah diastolik, mm Hg
Normal	<120	<80
Pre-hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi stage 1	140-159	90-99
Hipertensi stage 2	$\geq 160$	$\geq 100$

Sumber : (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, dan Treatment of High Blood Pressure, 2003*)

Krisis hipertensi merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai oleh tekanan darah yang sangat tinggi dan dapat menimbulkan terjadinya kelainan organ. Biasanya ditandai oleh tekanan darah >180/120 mmHg dikategorikan sebagai hipertensi emergensi. Hipertensi emergensi ditandai dengan tekanan darah meningkat ekstrim disertai dengan kerusakan organ yang bersifat progresif, sehingga tekanan darah harus segera diturunkan untuk mencegah kerusakan organ target lebih lanjut (DEPKES RI, 2005). Meningkatnya tekanan darah maka semakin besar kemungkinan pasien mengalami serangan jantung, gagal jantung, stroke, dan penyakit ginjal. Individu dengan usia 55 tahun memiliki risiko 90% menderita hipertensi (JNC VII, 2003).

#### 2.4.2 Obat Antihipertensi

Pengelolaan hipertensi menurut WHO terdapat lima jenis obat dengan daya efektifitas hipotensif yang kurang lebih sama, yaitu diuretika tiazida,  *$\beta$ -blockers*, *calcium channel blocker*, *angiotensin converting enzyme inhibitor* dan *angiotensin II reseptor blockers*.

##### a) Diuretika

Diuretika meningkatkan pengeluaran garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah turun. Obat ini berpengaruh langsung terhadap dinding pembuluh yakni penurunan kadar Na yang membuat dinding lebih kebal terhadap nor-adrenalin. Efek hipotensifnya relatif ringan dan tidak meningkat dengan memperbesar dosis. Diuretika thiazida banyak digunakan dalam terapi awal bagi kebanyakan penderita tekanan darah tinggi sebagai obat tunggal atau dikombinasi dengan golongan lain (Tjay dan Rahardja, 2007). Terdapat beberapa obat yang termasuk golongan tiazid antara lain hidroklorotiazid, klorotiazid dan diuretik lain yang memiliki gugus aryl-sulfonamida (indapamid dan klortalidon) (Gunawan, 2011).

##### b) Penghambat adrenergik ( *$\beta$ -blocker*)

Golongan  *$\beta$ -blocker* digunakan sebagai obat tahap pertama pada hipertensi ringan sampai sedang terutama pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan kondisi tertentu lainnya. Obat golongan ini lebih efektif pada pasien usia muda dan kurang efektif pada pasien usia lanjut. Beberapa obat yang termasuk golongan ini antara lain metoprolol, labetalol, karvedilol dan atenolol yang sering digunakan karena bersifat selektif dan penetrasinya ke SSP minimal (Gunawan, 2011).

##### c) *Calcium channel blocker* (CCB)

Antagonis Ca bekerja dengan menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard, terutama dalam pembuluh darah dapat menimbulkan relaksasi arteriol. Penurunan resistensi perifer sering diikuti terjadinya reflek takikardia dan vasokonstriksi, terutama bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek (nifedipin) (Gunawan, 2011).

d) *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)*

Obat ACEI terpilih untuk terapi hipertensi dengan komplikasi gagal jantung. Obat ini juga menunjukkan efek positif terhadap kadar lipid dalam darah dan mengurangi resistensi insulin sehingga sangat baik untuk hipertensi pada diabetes, dislipidemia dan obesitas. Obat ini juga sering digunakan untuk mengurangi proteinuria pada sindrom nefropati DM, selain itu ACEI juga sangat baik untuk hipertensi, penyakit jantung koroner dan lain-lain. Kaptopril merupakan ACEI yang pertama ditemukan dan banyak digunakan di klinik untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung (Gunawan, 2011). Efek pencegahan pembentukan Angiotensin II adalah vasodilatasi dan berkurangnya retensi garam dan air (Tjay dan Rahardja, 2007).

e) *Angiotensin II reseptor blockers (ARB)*

Senyawa imidazol-tetrazol ini adalah angiotensin II reseptor *blocker* pertama (1994) yang dipasarkan. Berbeda dengan penghambat ACEI, obat ini tidak menghambat enzim ACEI yang merombak angiotensin I menjadi angiotensin II, melainkan memblok reseptor angiotensin II dengan efek vasodilatasi. Beberapa obat yang termasuk ke dalam golongan ini antara lain losartan, valsartan, irbesartan, candesartan dan olmesartan (Tjay dan Rahardja, 2007).

Tujuan pengendalian tekanan darah  $>115/75$  mmHg berhubungan dengan peningkatan angka kejadian kardiovaskular dan mortalitas pada individu dengan penyakit diabetes. Tekanan darah sistolik  $>120$  mmHg pada prediksi jangka panjang menyebabkan terjadinya penyakit gagal ginjal (ADA, 2014).

2.5 Tabel obat antihipertensi oral

Golongan Obat	Nama Obat Dagang	Rentang Dosis yang Digunakan dalam mg/hari	Frekuensi Penggunaan Dosis per-hari
<i>Thiazide diuretic</i>	Bendroflumethiazid	5	1
	chlorthalidon (generik)	12,5	1
	hydrochlorothiazid	12,5 – 25	1-2
<i>Loop diuretics</i>	indapamid (Lozol)	1,25	1
	Bumetanid (Bumex)	0,5-2	2
	Furosemid (Lasix)	20-80	2
<i>Angiotensin Converting Enzyme inhibitor</i>	Totsemid (Demadex)	2,5-10	1
	kaptopril (Capoten†)	50	2
	enalapril (Vasotec†)	5	1-2
<i>Antagonists angiotensin II</i>	lisinopril	10	1
	candesartan (Atacand)	4	1
	eprosartan (Teveten)	400	1 – 2
	losartan (Cozaar)	50	1 – 2
<i>β-blockers</i>	irbesartan	75	1
	valsartan (Diovan)	40-80	1
	atenolol	25-50	1
	metoprolol	50	1-2
	bisoprolol (Zebeta)	2,5-10	1
	nadolol (Corgard)	40-120	1
	propranolol (Inderal)	40-160	2
	propranolol long-acting (Inderal LA)	60-180	1
	timolol (Blocadren)	20-40	2
	acebutolol (Sectral†)	200-800	2
<i>BBs with intrinsic sympathomimetic activity</i>	penbutolol (Levatol)	10-40	1
	pindolol (generic)	10-40	2
<i>Calcium channel blockers-Dihydropyridines</i>	amlodipin (Norvasc)	2-5-10	1
	felodipin (Plendil)	2,5-20	1
	isradipin (Dynacirc CR)	2,5-10	2
<i>Potassium-sparing diuretics</i>	nicardipin <i>sustained release</i> (Cardene SR)	60-120	2
	nifedipin <i>long-acting</i> (Adalat CC, Procardia XL)		
	nisoldipin (Sular)	30-60	1
		10-40	1
<i>Aldosterone receptor blockers</i>	Amilorid (Midamor)	5-10	1-2
	Triamteren	50-100	1-2
	Eplerenon (Inspra)	50-100	1
	Spironolakton (Aldactone)	25-50	1

Sumber : (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, dan Treatment of High Blood Pressure, 2003)



## 2.5 Rumah Sakit

Kabupaten Bondowoso memiliki rumah sakit pemerintah yaitu Rumah Sakit Umum Dr. H. Koesnadi dengan tipe B non pendidikan sejak 15 Desember 2006. Rumah Sakit Umum dr. H. Koesnadi ini berlokasi di jalan Kapten Piere Tendean No. 3 Kabupaten Bondowoso. Pembangunan bidang kesehatan mendapatkan perhatian serius yang dititikberatkan pada usaha peningkatan pelayanan kesehatan dalam mewujudkan derajat kesehatan masyarakat yang optimal baik dalam bentuk pemerataan jangkauan pelayanan maupun peningkatan mutu pelayanan, mengingat derajat kesehatan masyarakat Bondowoso masih cukup rendah. Pembangunan urusan kesehatan diarahkan pada peningkatan derajat kesehatan masyarakat khususnya dalam rangka menurunkan Angka Kematian Ibu (AKI), Angka Kematian Bayi (AKB), meningkatkan Angka Harapan Hidup (AHH), dan perbaikan akses maupun mutu pelayanan kesehatan baik kesehatan dasar maupun rujukan khususnya bagi masyarakat miskin (Humas dan PDE, 2014)

## 2.6 Rekam Medik

### 2.6.1 Definisi Rekam Medik

Rekam medis merupakan sejarah ringkas pasien, informasi yang ditulis jelas dan akurat, berisi dari kehidupan dan kesakitan penderita, ditulis dari sudut pandang medic (Siregar dan Amalia, 2003).

### 2.6.2 Kegunaan Rekam Medik

Rekam medik memiliki kegunaan sebagai berikut :

- a) Digunakan sebagai dasar perencanaan dan berkelanjutan perawatan penderita
- b) Merupakan suatu sarana komunikasi antardokter dan setiap professional yang berkontribusi pada perawatan penderita.
- c) Melengkapi bukti dokumen terjadinya/penyebab kesakitan penderita dan penanganan/pengobatan selama tiap tinggal di rumah sakit.

- d) Digunakan sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita.
- e) Membantu perlindungan kepentingan hukum penderita, rumah sakit dan praktisi yang bertanggung jawab.
- f) Menyediakan data untuk digunakan dalam penelitian dan pendidikan. Sebagai dasar perhitungan biaya, dengan menggunakan data dalam rekaman medik bagian keuangan dapat menetapkan besarnya biaya pengobatan seorang penderita (Siregar dan Amalia, 2003).



## **BAB 3. METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif non eksperimental dengan rancangan *cross sectional* yakni dengan pengambilan data rekam medis terakhir yang diresepkan pada tahun 2014 tanpa melihat pengaruh dari resep yang tertulis sebelumnya. Pengambilan data rekam medik penderita DM dengan komplikasi hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso dilakukan secara konsekutif dalam kurun waktu satu tahun.

### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di instalasi rawat jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso pada bulan Juni 2015 dengan kriteria pengambilan sampel data rekam medis terakhir yang diresepkan pada tahun 2014.

### **3.3 Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah seluruh pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi di RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso mulai Januari 2014 sampai Desember 2014. Jumlah populasi penderita DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi pada tahun 2014 sebesar 410 pasien.

#### **3.3.2 Sampel**

Sampel penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi di RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso mulai Januari 2014 sampai Desember 2014. Metode pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif mulai bulan Januari 2014 sampai bulan Desember 2014.

### 3.3.3 Perhitungan pengambilan jumlah sampel

Jumlah populasi sampel diketahui sebesar 410 pasien. Berdasarkan jumlah populasi sampel tersebut, untuk menghitung jumlah pengambilan sampel dapat digunakan rumus menurut Notoatmodjo (2002). Jumlah populasi sampel kurang dari 10.000, maka digunakan rumus :

$$n = \frac{N}{1 + N(d^2)}$$

Keterangan :

N = besar populasi

n = besar sampel

d = tingkat kepercayaan / ketepatan yang diinginkan

Sumber : (Notoatmodjo, 2002)

Berdasarkan rumus tersebut, besar jumlah sampel yang dapat diambil adalah

$$\begin{aligned} n &= \frac{410}{1 + 410(0,05^2)} \\ &= \frac{410}{4,11} \\ &= 202 \end{aligned}$$

## 3.4 Bahan Penelitian

Bahan penelitian ini adalah Rekam Medik Kesehatan (RMK) pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi di RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso.

## 3.5 Kriteria Pengambilan Sampel

### 3.5.1 Kriteria Inklusi

- Pasien memiliki diagnosis pasti DM tipe 2 dan memiliki komplikasi hipertensi.
- Pasien mendapatkan terapi pengobatan untuk rawat jalan.
- Periode pengobatan pasien pada bulan Januari 2014 sampai Desember 2014.

### 3.5.2 Kriteria Eksklusi

- a) Pasien memiliki diagnosis pasti DM tipe 2 dan memiliki komplikasi penyakit lain selain hipertensi.
- b) Pasien dengan rekam medik yang tidak terbaca dengan jelas.

### 3.6 Definisi Operasional

- a) Pasien kasus DM dengan komplikasi hipertensi adalah semua pasien dengan diagnosa DM dengan komplikasi hipertensi di RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso menurut *International Classification of Diseases (ICD) 10* versi 2015 DM dengan komplikasi hipertensi berkode E11.5 dan I15.2.
- b) Kartu RMK adalah dokumen milik rumah sakit yang berisi tentang data-data dari pasien.
- c) Data laboratorium adalah data pemeriksaan laboratorium pasien meliputi kadar glukosa darah dan tekanan darah pasien.
- d) Golongan obat adalah sekelompok obat yang diberikan berdasarkan kombinasi golongan obat DM dan hipertensi yang diterima oleh pasien dengan kasus DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi selama menjalankan pengobatan.
- e) Pedoman yang digunakan adalah laporan dari *Clinical Alignment & Performance Excellence University of Michigan Management of Type 2 Diabetes Mellitus Guideline* dan *Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*.

### 3.7 Prosedur Pengumpulan Data

Pengumpulan data penelitian mengikuti tahap-tahap sebagai berikut :

- a) Melalui sumber informasi RSUD dr. H. Koesnadi Kabupaten Bondowoso diketahui jumlah dan nomor rekam medik pasien dengan diagnosa DM dengan komplikasi hipertensi. Materi yang diteliti adalah studi pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi.

b) Pencatatan data ke dalam Lembar Pengumpul Data (LPD) yang meliputi:

- 1) Tanggal kunjungan pengobatan
- 2) Identitas pasien
- 3) Diagnosis
- 4) Data laboratorium
- 5) Terapi pengobatan

c) Penyajian, pengolahan dan analisis data

Data yang diperoleh dikelompokkan per pasien dalam satu tabel yang terdiri atas nomor Data Rekam Medik, identitas pasien (inisial, umur, jenis kelamin), diagnosis, keluhan dan terapi pengobatan (nama obat, kekuatan obat, aturan pemakaian).

Tabel 3.1 pengumpulan data tersebut disajikan seperti di bawah ini :

No RMK	Identitas pasien			Diag- nosis	Kelu- han	Terapi		
	Nama (Ini- sial)	Umur	Jenis kelamin			Nama Obat	Keku- atan	Atur- an Pakai

### 3.8 Analisis Data

#### 3.8.1 Profil pasien DM dengan komplikasi hipertensi

Pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia meliputi kelompok 40-49, 50-59, 60-69, dan  $\geq 70$  tahun, kemudian dianalisis secara deskriptif. Pengelompokan usia ini bertujuan mempermudah dalam analisis (Wild *et al.*, 2004). Hasil analisis akan disajikan dalam bentuk histogram berdasarkan frekuensi masing-masing kelompok umur.

#### 3.8.2 Profil pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi

Obat-obat yang digunakan pasien dikelompokkan menjadi dua golongan besar kelas terapi yakni antidiabetes dan antihipertensi. Obat antidiabetes dan antihipertensi masing-masing dikelompokkan lebih lanjut berdasarkan kelompok obatnya, seperti glibenklamid, glimepirid dan glikuidon termasuk antidiabetes golongan sulfonilurea; metformin termasuk golongan biguanida; dan imidapril

sebagai obat antihipertensi termasuk golongan ACEI. Pengelompokan selanjutnya berdasarkan macam dan jumlah kombinasi golongan obat misalnya golongan sulfonilurea-ACEI seperti glibemiprid-kaptopril dan glikuidon-imidapril. Hasil pengelompokan kemudian dianalisis secara deskriptif berdasarkan frekuensi masing-masing kombinasi.

### 3.8.3 Kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi

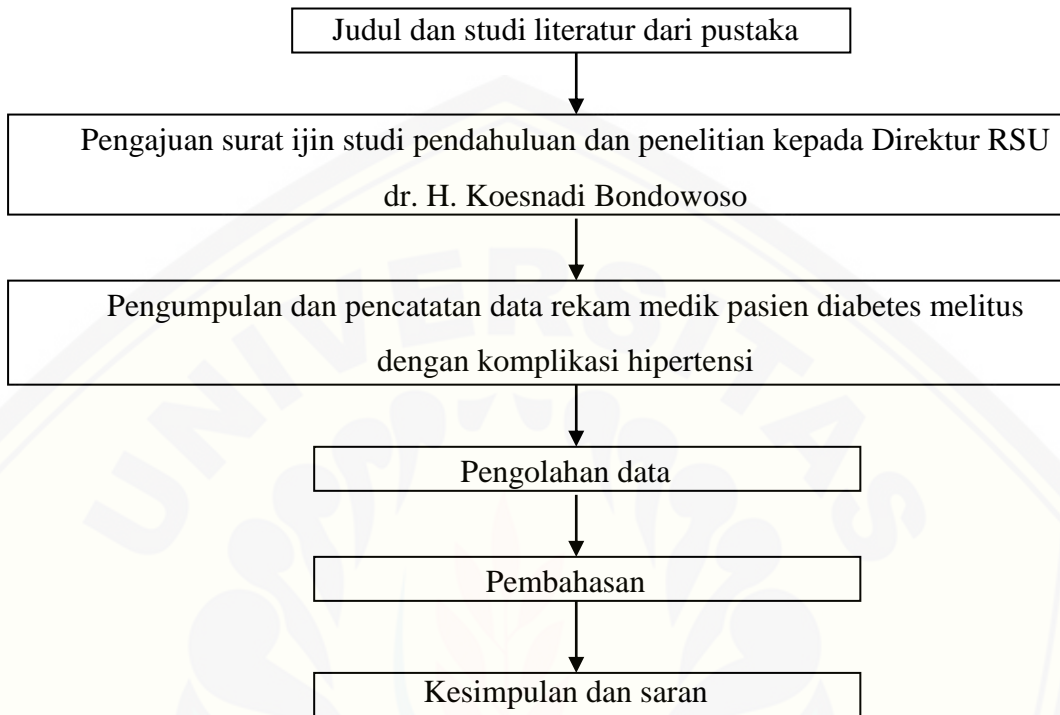
Mengetahui kesesuaian tata laksana pengobatan pasien DM dengan komplikasi hipertensi yang mendapatkan perawatan di instalasi rawat jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso dengan *Clinical Alignment & Performance Excellence University of Michigan Management of Type 2 Diabetes Mellitus Guideline* dan *Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)* sebagai *guideline* yang digunakan. Data pasien meliputi dosis, macam dan jenis kombinasi obat dibandingkan dengan dosis yang tertera serta bagaimana macam dan jenis kombinasi obat yang terdapat dalam *guideline*.

## 3.9 Pertimbangan Etika Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menjaga kerahasiaan identitas pasien seperti nama pasien yang disimpan dalam bentuk inisial. Data ini hanya diketahui oleh peneliti dan pembimbing peneliti.

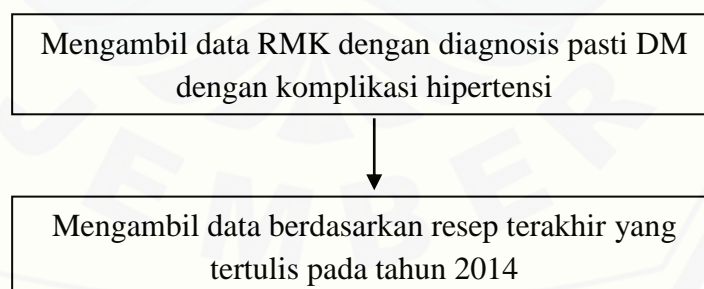
### 3.10 Kerangka Konsep

#### 3.10.1 Prosedur Penelitian



Gambar 3.1 Skema prosedur penelitian

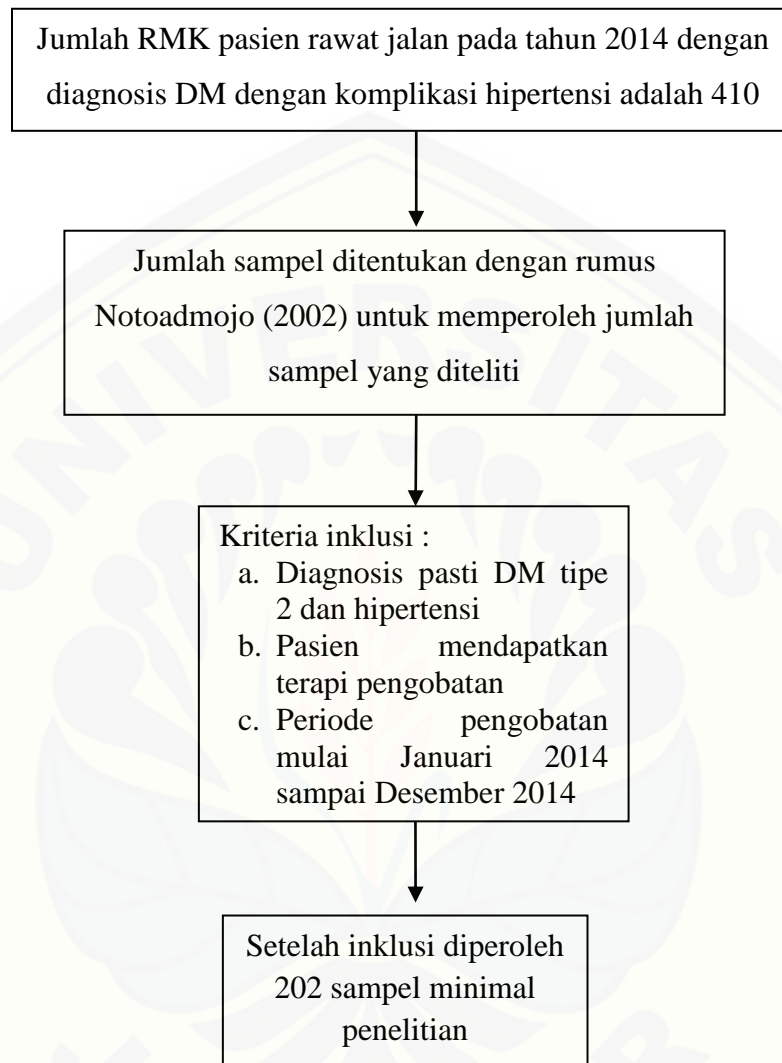
#### 3.10.2 Prosedur Pemilihan Data



Gambar 3.2 Skema prosedur pemilihan data



## 3.10.3 Prosedur Pengambilan Sampel



Gambar 3.3 Skema prosedur pengambilan sampel