

## THE USE OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN OUTPATIENT TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT A PRIVATE HOSPITAL, SAMARINDA.

### TERAPI PENGGUNAAN OBAT ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT JALAN DI RUMAH SAKIT SWASTA, SAMARINDA.

*Susana Linden<sup>1)</sup>, Wiwi Erwina<sup>1)</sup>*

Prodi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Dirgahayu Samarinda Jl. Pasundan 21, Kelurahan Jawa, Kota Samarinda, Indonesia.

Author e-mail: [stikesdirgahayususanalinden@gmail.com](mailto:stikesdirgahayususanalinden@gmail.com)

#### ABSTRACT

Diabetes Mellitus is one of the most common conditions. Therefore, the management and selection of antidiabetic treatment should be a concern in installations providing therapy as primary health care providers, such as hospitals. This study was designed to examine the choice of using oral antidiabetic drugs (ADO) in general patients in the outpatient clinic of a private hospital in Samarinda. This study was conducted using a descriptive design in which data were collected retrospectively. Data were taken from general patient prescriptions in the outpatient clinic of private hospitals in Samarinda in June 2022. The results showed that in June 2022 there were 8.30% single ADO therapy and 91.70% combined therapy. From the results of the study, it was found that the ADO drugs prescribed were the biaguanida (Metformin); sulfonylureas (glimepiride, gliclazide, gliquidone); acarbose; and a DPP-4 inhibitor (Vildagliptin). Overall, combination ADO therapy using two (2) drugs was found to be the most common in this study, with as many as 182 cases (75.52%). The dominating combination was the combination of metformin and glimepiride, in as many as 140 cases (58.09%).

**Keywords:** *Type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetics, drug use patterns, outpatients.*

#### ABSTRAK

Diabetes Melitus merupakan salah satu kondisi yang sering ditemukan. Oleh karena itu, hendaklah tatalaksana dan pemilihan pengobatan antidiabetes menjadi perhatian di instalasi-instalasi pengadaan terapi sebagai penyedia layanan kesehatan primer, seperti rumah sakit. Penelitian ini disusun untuk mengkaji pemilihan penggunaan obat antidiabetik oral (ADO) pada pasien umum di instalasi rawat jalan rumah sakit swasta di Samarinda. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan rancangan deskriptif dimana data dikumpulkan secara retrospektif. Data diambil dari resep pasien umum di instalasi rawat jalan RS swasta di Samarinda pada bulan Juni 2022.

Hasil penelitian menunjukkan pada bulan Juni 2022 terdapat 8,30% penggunaan terapi ADO tunggal dan 91,70% merupakan terapi kombinasi. Dari hasil penelitian diperoleh obat ADO yang diresepkan adalah golongan bi guanida (Metformin); sulfonilurea (glimepiride, gliclazide, gliquidone); acarbose; dan penghambat DPP-4 (Vidagliptin). Secara keseluruhan, terapi ADO dengan kombinasi menggunakan dua (2) obat ditemukan paling banyak dalam penelitian ini, sebanyak 182 kasus (75,52%). Kombinasi yang mendominasi adalah kombinasi antara metformin dan glimepiride, sebanyak 140 kasus (58,09 %).

**Kata Kunci:** *Diabetes melitus tipe 2, antidiabetik oral, pola penggunaan obat, pasien rawat jalan.*

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) secara global masih menjadi masalah kesehatan hingga saat ini, tidak hanya dinegara maju seperti Amerika Serikat, tetapi juga negara berkembang seperti Indonesia. Dalam berbagai penelitian, baik nasional maupun internasional, menunjukkan peningkatan angka insiden dan prevalensi Diabetes Melitus tipe (DMT) 2 di seluruh dunia (Kemenkes, 2018). International Diabetes Federation (IDF) menyatakan bahwa pada tahun 2019 sedikitnya terdapat 463 juta penderita diabetes dengan usia 20-79 tahun. Jumlah ini setara dengan 9,3% dari total penduduk dunia pada usia yang sama.

Selain itu, DM merupakan penyebab utama kematian kesembilan. Sekitar 1 dari 11 orang dewasa di seluruh dunia menderita DM, dan 90% diantaranya menderita DMT 2 (Ley *et al.*, 2017). Menurut Ley *et al* (2017) Asia merupakan area utama epidemi global DMT 2. Sebagian besar pasien dengan DMT 2 memiliki setidaknya satu komplikasi dan komplikasi kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien ini. (Ley *et al.*, 2017)

Menurut data yang dipublikasikan oleh International Diabetes Federation (IDF) Atlas (2019), Indonesia berada di urutan ke tujuh (7) diantara 10 negara dengan jumlah penderita diabetes dewasa (20-79 tahun) terbanyak dunia. Pada tahun 2019 ini, jumlah penderita diabetes dewasa di Indonesia terhitung sebanyak 10,7 juta jiwa, menjadikan Indonesia satu-satunya negara di asia tenggara dengan jumlah penderita terbanyak.

Menjadi salah satu kondisi yang sering ditemukan, tatalaksana penyakit ini merupakan intervensi yang sangat umum dilakukan diberbagai tingkat fasilitas kesehatan. Oleh karena itu, hendaklah pemilihan pengobatan

antidiabetes menjadi perhatian di instalasi-instalasi pengadaan terapi sebagai penyedia layanan kesehatan primer, seperti di rumah sakit. Pengkajian pola pengobatan menjadi sangat penting dan diperlukan sebagai bahan acuan atau dasar dalam membentuk standar terapi obat yang rasional dan bermutu tinggi. Pengkajian ulang pola pengobatan merupakan aspek penting dalam mengevaluasi rasionalitas pengadaan terapi obat. Pengkajian terapi secara berkala dinilai sangat penting dan telah banyak dilakukan di berbagai penelitian di banyak instalasi rumah sakit, puskesmas ataupun poli klinik di berbagai wilayah di Indonesia (Kurniawati *et al*, 2017; Pratama *et al*, 2021; Putra *et al*, 2021).

Penelitian ini disusun untuk mengetahui pola penggunaan oral antidiabetik pada pasien umum di instalasi rawat jalan rumah sakit swasta, Samarinda. Menurut Data Rikesdas (2018), Kalimantan Timur berada di urutan tiga besar setelah DKI Jakarta dan DI Yogyakarta dengan prevalensi DM tertinggi berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun pada tahun 2013 dan 2018. Persentase orang terdeteksi DM di Kalimantan Timur hampir mencapai 3,1% pada tahun 2018.

Hasil penelitian didapat dengan menganalisa olahan data peresepan rawat jalan pasien umum. Pendokumentasian dan pengolahan data pengobatan ini diharapkan dapat menjadi bahan rekomendasi standar pola pengobatan yang bermutu tinggi. Penelitian ini juga mengidentifikasi komponen-komponen data, seperti distribusi jenis kelamin, umur pasien, dan pengobatan dari kelas terapi lain.

## METODE PENELITIAN

### Populasi dan sampel penelitian

Jenis dan sumber data yang diambil adalah data sekunder lembar resep dan profil pasien yang berisi informasi pasien, meliputi umur, jenis kelamin, dan terapi obat. Data kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien diabetes melitus rawat jalan yang mendapat terapi pengobatan antidiabetik oral (ADO), baik monoterapi maupun kombinasi pada semua pasien yang berobat di instalasi rawat jalan poliklinik penyakit dalam. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien yang mendapat terapi insulin atau data yang tidak lengkap, seperti tidak ada pasien, nama pasien, jenis kelamin, usia dan pasien dalam keadaan hamil.

### Metode penelitian

Penelitian ini termasuk dalam penelitian observasional, non-eksperimental yang dilakukan secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Data diambil merupakan data resep pasien DMT 2 di instalasi rawat jalan RS swasta Samarinda. Terapi obat ADO yang dimaksud dalam penelitian ini adalah semua terapi yang diindikasikan untuk menurunkan kadar gula dalam darah yang diresepkan oleh dokter di instalasi rawat jalan. Pasien rawat jalan adalah pasien yang mendapatkan pelayanan pada instalasi rawat jalan.

### Teknik pengumpulan data

Tahap pertama penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data resep dan profil pasien dengan terapi ADO di instalasi farmasi rawat jalan RS swasta Samarinda secara retrospektif. Metode pengumpulan data pada penelitian ini dimulai dengan proses seleksi untuk mendapatkan subyek penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Data resep yang masuk kriteria inklusi kemudian dilakukan pencatatan berupa nomor riwayat medis, nama, umur, jenis kelamin, dokter pemberi resep, dan terapi yang diterima.

## Metode pengolahan data

Sampel yang digunakan merupakan sebagian dari populasi yang karakteristiknya hendak diselidiki. Karena jumlah populasi yang melakukan pelayanan resep di instalasi Farmasi RS swasta X Samarinda dari poliklinik penyakit dalam dengan terapi pengobatan ADO dengan rentang periode 1-30 Juni 2022 adalah 428, kurang dari 1000 maka penentuan sampel dapat menggunakan rumus Slovin (Umar, 2007 dan Riduwan, 2005). Rumus atau formula ini pertama kali diperkenalkan sejak tahun 1960 untuk menentukan jumlah sampel minimal yang dapat mewakili keseluruhan populasi yang biasanya berjumlah besar.

Rumus Slovin

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

Keterangan:

n = sampel;

N = populasi;

d = nilai penyimpangan terhadap populasi yang dikehendaki sebesar 5% atau 0.05.

Pada penelitian ini besarnya sampel yang dibutuhkan dihitung dengan menggunakan rumus Slovin adalah sebagai berikut:

N= 428

d = 5%

**Rumus Slovin**

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

$$n = \frac{428}{1 + 428 (0,05)^2}$$

$$n = 206,76 \approx 207$$

Berdasarkan total jumlah pasien yang melakukan pelayanan resep di instalasi Farmasi RS swasta X Samarinda dari poliklinik penyakit dalam dengan terapi pengobatan ADO pada bulan Juni 2022 adalah 428 resep. Jumlah minimal sampel yang harus diambil berdasarkan rumus Slovin dengan nilai penyimpangan 0,05 adalah 207 resep. Dalam penelitian ini sampel yang diambil sebanyak 241 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Setelah data sudah terkumpul selanjutnya diolah menjadi bentuk presentase dan disajikan dalam bentuk diagram atau tabel. Rumus presentase (Sibagariang, 2010):

$$P = \frac{f}{n} \times 100\%$$

keterangan :

P = presentase

f = frekuensi

n = jumlah sampel

## HASIL DAN DISKUSI

Berdasarkan hasil penelitian, total jumlah pasien yang melakukan pelayanan resep di instalasi Farmasi RS swasta Samarinda dengan terapi pengobatan ADO pada bulan Juni 2022 adalah 428 resep. Dari jumlah populasi tersebut diambil sampel sebanyak 241 data yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Faktor risiko terjadinya penyakit DMT 2 terbagi menjadi 2 kategori, yaitu faktor yang berisiko tetapi dapat dimodifikasi, dalam hal ini dapat berupa pola makan, pola kebiasaan sehari-hari seperti makan, pola istirahat, pola aktifitas dan pengelolaan stress; dan faktor yang berisiko tetapi tidak dapat diubah seperti usia, jenis kelamin serta faktor pasien dengan latar belakang keluarga dengan penyakit diabetes melitus (Suiraoaka, 2012; Ujani, 2016 dan Nasution *et al.*, 2022). Studi epidemiologis menunjukkan bahwa jenis kelamin, usia, dan latar belakang etnis merupakan juga faktor penting yang dapat menyebabkan terjadinya perkembangan komplikasi DM (Hardianto, 2020). Karakteristik pasien didistribusikan berdasarkan profil pasien, yaitu jenis kelamin dan kelompok usia.

**Tabel 1.** Karakteristik demografi pasien berdasarkan jenis kelamin

Kriteria	Jumlah pasien	Persentase (%) (n = 241)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	92	38,17%
Perempuan	149	61.83%

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor risiko yang mempengaruhi seseorang lebih rentan terkena penyakit DMT 2 yang masuk dalam kategori tidak dapat dimodifikasi. Hasil pengelompokan pasien yang mendapatkan terapi ADO dalam penelitian ini berdasarkan jenis kelamin adalah sebesar 92 pasien laki laki (38,17%) dan 149 pasien perempuan (61.83%), dimana kecenderungan penerima terapi pengobatan ADO adalah pasien dengan jenis kelamin perempuan (Tabel 1). Hal serupa juga dinyatakan oleh Nasution *et al.* (2022) dalam hasil penelitiannya tentang faktor resiko terjadinya DMT 2, Pratama *et al* (2021) dan Putra *et al* (2021), dengan besaran persentase perempuan yang menderita DMT 2 yang hampir sama, yaitu sekitar 65%.

Data di beberapa negara seperti Indonesia dan Amerika Serikat, juga menyatakan bahwa prevalensi DMT 2 pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Nasution *et al.*, 2022 dan Riskekdas 2018). Walaupun sampai saat ini belum ada mekanisme penyebab yang jelas terkait dengan korelasi antara jenis kelamin dengan DMT 2, tetapi secara fisik, wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar dibanding dengan Pria (Putra *et al.*, 2021). Selain itu, sindrom pada saat tubuh mengalami siklus bulanan atau yang lebih dikenal dengan *premenstrual syndrome* dan *pasca-menopause*, juga membuat wanita lebih cenderung untuk mengakumulasi lemak dalam tubuh (Irawan, 2010).

**Tabel 2.** Karakteristik demografi pasien berdasarkan rentang umur

Kriteria	Jumlah pasien	Persentase (%) (n = 241)
<b>Umur (tahun)</b>		
< 40	11	4,56
40-65	194	80,50
> 65	36	14,94

Karakteristik umur pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok umur, yaitu kurang dari 40 tahun, 41-65 tahun dan lebih dari 65 tahun. Pasien dengan usia dibawah 40 berjumlah 11 pasien (4,56%), usia 40-65 tahun sebesar 194 pasien (80,50%), dan usia diatas 65 tahun sebesar 36 orang (14,94%) (Tabel 2). Penelitian ini didominasi oleh pasien dengan kategori usia 40-65 tahun. Hal serupa juga terjadi di beberapa penelitian sejenis, seperti penelitian yang dilakukan oleh Nasution *et al.* (2022) di puskesmas Tanjung Rejo; Pratama *et al.* (2021) di rumah sakit Bali dan Putra *et al.* (2021) di puskesmas Karang Rejo Tarakan.

Selain jenis kelamin, umur memang juga merupakan salah satu faktor risiko DMT 2. Resiko terkena DMT 2 meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, khususnya diusia lebih dari 40 tahun, dimana pada usia tersebut sangat rentan terjadi peningkatan intoleransi glukosa. Hal ini diakibatkan oleh adanya proses penuaan yang menyebabkan kemampuan sel  $\beta$  pankreas dalam memproduksi insulin perlahan-lahan berkurang (Sunjaya, 2009). DMT 2 paling sering terlihat pada orang dewasa yang lebih tua, tetapi hal ini semakin terlihat pada anak-anak dan orang dewasa yang lebih muda (<40) karena meningkatnya tingkat obesitas, kurangnya aktivitas fisik dan diet yang tidak tepat (IDF, 2019).

Peningkatan risiko terkena DMT 2 seiring dengan usia biasanya disertai dengan meningkatkan resiko komplikasi dari penyakit penyerta yang lain. Diabetes melitus sendiri merupakan faktor risiko yang menyebabkan munculnya penyakit lain atau komplikasi, seperti penyakit kardiovaskular (CVD), kerusakan saraf (neuropati), ginjal kerusakan (nefropati) dan penyakit mata (retinopati) (IDF, 2019 dan Pambudi, *et al.*, 2019). Namun, jika manajemen diabetes yang tepat tercapai, komplikasi serius ini dapat ditunda atau bahkan dapat dicegah sama sekali (IDF, 2019).

Sebelum terapi obat antidiabetes diinisiasikan, diagnosis yang tepat dan akurat harus dipastikan. Ketika mempertimbangkan manajemen untuk DMT 2, intervensi utama harus berupa perubahan gaya hidup seperti diet, olahraga, dan penurunan berat badan (Eggleton *et al.*, 2021, ADA 2022 dan AMH, 2014). Pendekatan yang berpusat pada pasien atau Patient-centered treatment harus menjadi dasar atau acuan dalam pemilihan agen terapi obat. Contohnya pertimbangan terhadap efek pada CV dan komorbiditas ginjal, kemanduran, risiko hipoglikemia, dampak pada berat badan, biaya dan akses, risiko efek samping, dan preferensi pasien. (ADA 2022, Perkeni, 2015).

**Tabel 3.** Karakteristik variasi persepsan terapi obat antidiabetik oral

Kriteria	Jumlah pasien	Persentase (%) (n = 241)
<b>Monoterapi</b>	20	8,30
<b>Terapi Kombinasi</b>	221	91,70
Terapi Kombinasi 2 obat ADO	182	75,52
Terapi Kombinasi 3 obat ADO	39	16,18

Dari Tabel 3 memberikan gambaran persepsan obat yang menjadi pilihan terapi ADO pada pasien di instalasi rawat jalan RS swasta, Samarinda pada bulan Juni 2022. Hasil penelitian menunjukkan terapi ADO untuk pasien dari poliklinik penyakit dalam pada bulan Juni 2022 menggunakan terapi tunggal sebanyak 20 kasus (8,30%) dan terapi kombinasi, sebanyak 221 kasus (91,70%).

Terapi pengobatan DM merupakan terapi jangka panjang dan rutin. Terapi antidiabetik oral dapat berupa terapi tunggal maupun terapi

kombinasi dengan tujuan mengontrol kadar gula dalam darah. Akan tetapi, kemanduran terapi ADO tunggal biasanya akan menurun seiring dengan lamanya waktu terapi, yang disebut sebagai kegagalan sekunder atau *secondary failure* (AMH, 2014). Ketika pengobatan tunggal tidak lagi efektif, antidiabetik oral kedua dari golongan lain biasanya ditambahkan kedalam terapi.

Terapi kombinasi dengan dua terapi agen farmakologi menjadi yang paling banyak di terjadi dalam penelitian ini. Terapi kombinasi ini terhitung sebanyak 182 dari 221 kasus terapi kombinasi,

diikuti dengan terapi kombinasi 3 obat, sebanyak 39. Terapi kombinasi diberikan pada pasien jika dalam waktu 3 bulan setelah menggunakan ADO tunggal tidak terjadi perbaikan pada kadar gula

darah (DiPiro et al., 2008). Terapi kombinasi juga perlu dipertimbangkan, jika pasien memiliki kadar HbA1c  $\geq$  9% (Perkeni, 2015).

**Tabel 4.** Distribusi penggunaan terapi ADO sebagai monoterapi

Golongan obat	Nama Obat	Jumlah kasus	Persentase (%) (n = 241)
<b>Biaguanida</b>	Metformin	19	8,30
<b>Acarbosa</b>	Acarbose	1	0,41

Hasil penelitian menunjukkan terapi ADO untuk pasien dari poliklinik penyakit dalam pada bulan Juni 2022 menggunakan terapi tunggal sebanyak 20 kasus (8.30%). Penggunaan ADO secara monoterapi sesuai dengan yang tertera pada tabel 4 menunjukkan bahwa dari 20 kasus, mayoritas merupakan metformin sebanyak 19 kasus dan satu kasus sisanya menggunakan acarbose sebagai terapi tunggal. Hal ini sejalan beberapa *guideline* terapi ADO yang menyatakan bahwa Metformin merupakan terapi pilihan utama yang harus dipertimbangkan pada saat DMT 2 didiagnosis, kecuali jika ada kontraindikasi atau intoleransi terhadap metformin (Eggleton et al., 2021, AMH, 2014, Perkeni, 2015 dan ADA, 2022). Bagi banyak pasien ini, metformin akan menjadi monoterapi yang efektif dalam kombinasi dengan modifikasi gaya hidup.

Pemilihan metformin sebagai terapi pilihan pertama pada pasien dapat mengurangi risiko terjadinya komplikasi terkait dengan diabetes dan kematian pada pasien dengan kelebihan berat badan. Selain dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskular dan kematian, metformin juga memiliki efek menguntungkan pada HbA1c dan berat badan. (Eggleton et al., 2021, AMH, 2014, Perkeni, 2015 dan ADA, 2022).

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni, 2015), metformin merupakan obat yang aman dengan efek samping yang minimal dengan keuntungan farmakologis yang lebih banyak, dibandingkan dengan ADO lainnya. Metformin dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah tanpa menyebabkan peningkatan berat badan dan tidak berisiko menyebabkan

hipoglikemia pada penggunaan monoterapi (Putra et al., 2021 dan AMH, 2014). Efek samping metformin yang pada umumnya terjadi adalah intoleransi gastrointestinal, seperti kembung, ketidaknyamanan perut, dan diare. Hal ini dapat dikurangi dengan peningkatan dosis secara bertahap (AMH, 2014 dan ADA, 2021).

Karena metformin diekskresikan melalui filtrasi ginjal, dengan tingkat sirkulasi metformin yang sangat tinggi, misalnya, sebagai akibat dari overdosis atau terjadinya gagal ginjal akut, dapat menyebabkan terjadinya asidosis laktat. Namun, terjadinya komplikasi ini, sekarang, diketahui sangat jarang, kejadiannya terhitung kurang dari 0,1%. (AMH, 2014 dan ADA, 2021).

Berdasarkan hasil penelitian, aturan pakai yang biasa diresepkan oleh dokter adalah tiga kali sehari satu tablet dengan dosis 500mg tablet konvensional. Metformin, di Indonesia, tersedia dalam bentuk pelepasan segera untuk dosis dua sampai tiga kali sehari atau sebagai bentuk pelepasan yang diperpanjang yang dapat diberikan sekali sehari (MIMS, 2021 dan ADA, 2021).

Pada pasien dengan kontraindikasi atau intoleransi terhadap metformin, pemilihan terapi obat awal dari kelas terapeutik lain harus didasarkan pada faktor pasien (ADA, 2021). Agen terapeutik dari golongan sulfonilurea menjadi pilihan yang cocok ketika metformin dikontraindikasikan atau tidak ditoleransi (AMH, 2014). Selain golongan biguanid, Golongan sulfonilurea juga merupakan terapi pengobatan antidiabetik oral yang paling *cost-effective* (Saputri, 2016).

**Tabel 5.** Distribusi penggunaan terapi ADO dalam terapi kombinasi 2 obat

Golongan obat	Nama Obat	Jumlah kasus	Persentase (%) (n = 241)
Biguanida + Acarbose	Metformin + Acarbose	3	1,24
Biguanida + Sulfonilurea	Metformin + Glimepiride	140	58,09
	Metformin + Gliclazide	17	7,05
	Metformin + Gliquidone	1	0,41
	Acarbose + Sulfonilurea	21	8,71
Acarbose + Sulfonilurea	Acarbose + Glimepiride	14	5,81
	Acarbose + Gliclazide	2	0,83
	Acarbose + Gliquidone	5	2,07

Terapi kombinasi terapi DMT 2 untuk pasien dari poliklinik penyakit dalam pada bulan Juni 2022 menggunakan kombinasi 2 obat ADO sebanyak 182 kasus (75.52%) (Tabel. 5). Ketika pengobatan tunggal tidak lagi efektif, antidiabetik oral kedua yang biasa ditambah berasal dari golongan sulfonilurea. Sulfonilurea dengan metformin adalah kombinasi yang paling banyak digunakan (AMH, 2014). Hal ini juga tercermin pada pemilihan ADO dalam penelitian ini, dari 182 kasus terapi kombinasi dengan menggunakan 2 terapeutik agen, ada sebanyak 158 resep yang merupakan kombinasi sulfonilurea dengan metformin (Tabel 5).

Terapi kombinasi antara metformin dan sulfonilurea memiliki efek sinergisme terhadap sensitivitas reseptor insulin. Sulfonilurea merupakan kelas agen hipoglikemik oral (obat yang menurunkan kadar glukosa darah) yang bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin di pankreas dan memberi kesempatan senyawa biguanida untuk bekerja lebih efektif (Sola *et al.*, 2015 dan AMH, 2014). Sulfonilurea dipertimbangkan untuk pasien DMT 2 yang tidak kelebihan berat badan atau pasien yang kontraindikasi terhadap metformin atau pasien dengan terapi metformin, tetapi tidak cukup mencapai kontrol glikemik yang memadai (Sola *et al.*, 2015 dan AMH, 2014).

Sulfonilurea adalah ADO yang sangat efektif dalam menurunkan gula darah dengan cepat, tetapi berisiko menyebabkan hipoglikemia. Oleh karena itu, terapi dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap sampai target terapi tercapai (AMH, 2014 dan ADA, 2022). Peningkatan dosis pada batas atas rentang dosis

maksimum dapat meningkatkan risiko terjadinya efek hipoglikemia (AMH, 2014).

Dari hasil penelitian, Glimepiride merupakan pilihan favorit yang banyak diresepkan sebagai pendamping terapi kombinasi dengan metformin, sebanyak 140 dari 158 terapi kombinasi sulfonilurea dengan metformin (Tabel 5). Pilihan terapi kombinasi ini juga direkomendasikan oleh Perkeni (2015). Glimepiride mempunyai beberapa kelebihan, jika dibandingkan dengan obat golongan sulfonilurea yang lain. Glimepiride, bersama dengan gliclazide, telah terbukti secara signifikan mengurangi kejadian terjadinya komplikasi mikrovaskular terkait dengan diabetes, sedangkan data efikasi jangka panjang yang setara tidak tersedia untuk obat golongan sulfonilurea yang lain (AMH, 2014). Glimepiride mempunyai metabolit yang juga aktif, dan dapat diberikan dengan aturan pakai sehari satu tablet dengan dosis bervariasi dari 1mg, 2mg, 3mg dan 4mg. Metabolit aktif dari glimepiride juga dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia yang berat. (AMH, 2014)

Penggantian dengan atau tambahan sulfonilurea lain biasanya tidak memperbaiki kontrol glukosa, sebagai gantinya, dapat diberikan pengobatan kombinasi dengan obat antidiabetes lain atau insulin, monoterapi dengan insulin atau terapi kombinasi dengan metformin dan insulin. (AMH, 2014)

Acarbose dan obat golongan sulfonilurea merupakan kombinasi favorit kedua dengan kombinasi 2 terapi obat, sebanyak 21 kasus (Tabel 5). Acarbose memiliki peran terbatas dan kurang efektif dalam terapi DMT 2 dan uji coba komparatif jangka panjang acarbose dengan hasil morbiditas dan mortalitas masih kurang, jika

dibandingkan sulfonilurea atau metformin (AMH, 2014). Namun acarbose efektif mengurangi terjadinya postprandial hiperglikemia (McIver, 2021 dan AMH, 2014). Acarbose juga dapat

digunakan sebagai monoterapi atau terapi tambahan dengan pengobatan ADO lainnya (AMH, 2014).

**Tabel 6.** Distribusi penggunaan terapi ADO dalam terapi kombinasi 3 obat

Golongan obat	Nama Obat	Jumlah kasus	Persentase (%) (n = 241)
Biguanida + sulfonilurea + Acarbose	Metformin + Glimepiride + Acarbose	38	15,77
	Metformin + Gliclazide + Acarbose	34	14,10
		4	1,66
Penghambat DPP-4 + Biguanida + sulfonilurea	Vidagliptin + glimepiride + Metformin	1	0,41

Dari hasil penelitian, terapi kombinasi 3 obat ADO didominasi oleh golongan obat biguanida, sulfonilurea dan acarbose (Tabel 6). Pilihan jenis obat Glimepiride juga menjadi mayoritas pilihan sulfonilurea yang dikombinasikan bersama dengan metformin dan acarbose, sebanyak 14,10%. Pilihan jenis sulfonilurea yang lain adalah gliclazide dalam bentuk Modified Release (MR), sebanyak 1,66%, dengan aturan pakai sekali sehari.

Terdapat satu kasus dalam terapi kombinasi tiga obat yang menggunakan Penghambat DPP-4, biguanida dan sulfonilurea (Tabel 6). Pengobatan penghambat DPP-4, Vidagliptin, dengan sulfonilurea dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia. Oleh karena itu, penting untuk menyesuaikan dosis terapi. Sama halnya dengan acarbose, penghambat dpp-4 juga telah dinilai efeknya dalam mengontrol glukosa darah, tetapi data uji coba komparatif jangka panjang terhadap efek morbiditas dan mortalitas masih kurang (AMH, 2014).

Penderita diabetes meningkatkan risiko terjadinya penyakit lain seperti jantung, gangguan sistem kardiovaskular, obesitas, katarak, gangguan ereksi, penyakit hati, kanker, dan penyakit infeksi, yang kemudian menyebabkan morbiditas dan kematian (Hardianto, 2020). Berkaitan dengan hal tersebut penderita memerlukan terapi, tidak hanya untuk mengontrol glukosa darah, tetapi juga untuk mengobati komplikasi atau penyakit penyerta yang terjadi.

Terapi obat antihipertensi merupakan golongan obat yang paling banyak menyertai terapi antidiabetik oral (Tabel 7). Hasil serupa juga terjadi pada penelitian serupa yang dilakukan oleh Pratama et al. (2021). Berdasarkan hasil penelitian, sebanyak 151 pasien (62,60 %) menerima obat antihipertensi baik tunggal maupun kombinasi. Pemilihan kelas terapi antihipertensi bertujuan untuk mengurangi resiko mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan kerusakan organ target, terutama pada kardiovaskular dan serebrovaskular yang merupakan tujuan utama dari terapi hipertensi (AMH, 2014).

Pengobatan untuk hipertensi harus mencakup golongan obat yang dapat mengurangi kejadian CV pada pasien dengan diabetes. ACE inhibitor (ACEI) atau angiotensin receptor blocker (ARB), dalam hal ini, direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk hipertensi pada orang dengan diabetes (ADA, 2022; AMH, 2014). Terapi kombinasi lebih dari 1 obat umumnya diperlukan untuk mencapai target tekanan darah. Pada kasus DMT 2, ACEI menunjukkan hasil klinis yang lebih superior daripada CCB. Penghambat ACE juga dapat memperlambat progress penyakit ginjal kronis (AMH, 2014). Penghambat ACE atau ARB dalam penelitian ini diresepkan pada 81 dari 151 kasus DMT 2 dengan penyakit penyerta hipertensi (Tabel 7).

Pada penelitian ini, furosemide dan HCT juga tampak hadir dalam beberapa kasus regime terapi (tabel 7). Obat golongan *loop diuretic* ini,

furosemide, merupakan terapi utama yang dipilih untuk pasien gagal jantung atau Heart Failure (HF) untuk meredakan gejala komplikasi retensi cairan. HF adalah penyebab utama lain dari morbiditas dan mortalitas dari CVD. Jika gejala retensi cairan tersebut masih tampak, kombinasi antara furosemide dan thiazide diuretik, yaitu Hydrochlorothiazide (HCT), menjadi pilihan terapi selanjutnya (AMH, 2014). Untuk pencegahan dan pengelolaan ASCVD dan HF, faktor risiko CV harus dinilai setidaknya setiap tahun pada semua pasien dengan diabetes (ADA, 2022)

Komplikasi penyakit jangka panjang akibat Diabetes mellitus adalah makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer dan stroke), mikrovaskular (nefropati, retinopati dan neuropati), atau gabungan dari keduanya (Pratama, *et al.*, 2021 dan Hardianto, 2020). Degradasi makrovaskular lebih banyak menyebabkan kematian pada orang tua penderita diabetes dibandingkan dengan mikrovaskular (Hardianto, 2020).

Hal ini menjelaskan banyaknya (40 kasus, 16,60%) penggunaan terapi obat antiplatelet dalam penelitian ini yang bertujuan untuk mengurangi resiko mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan kerusakan organ target, terutama pada kardiovaskular dan serebrovaskular (Linden, 2020 dan AMH, 2014). Terapi obat antiplatelet merupakan obat dengan kelas terapi lain yang paling banyak setelah kelas terapi antihipertensi, diberikan kepada pasien.

American Diabetes Association (2022) merekomendasikan penggunaan terapi aspirin (75-162 mg/hari) sebagai terapi sekunder sebagai strategi pencegahan pada penderita diabetes dengan riwayat penyakit kardiovaskular atherosclerosis atau *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD). Clopidogrel (75 mg/hari) merupakan alternative jika aspirin tidak dapat digunakan. ASCVD didefinisikan sebagai penyakit jantung koroner (PJK), penyakit serebrovaskular, atau penyakit arteri perifer (PAD) yang diduga berasal dari aterosklerotik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas bagi penderita diabetes (ADA, 2022).

Obat golongan nitrates yang diresepkan sebanyak 17 kasus (7,05%) pada penelitian ini. Pada pasien dengan penyakit penyerta CAD, obat golongan ini digunakan untuk menghilangkan gejala serangan akut angina. Pada pasien gagal

jantung, terapi obat golongan nitrat juga digunakan untuk mengatasi masalah gejala komplikasi edema paru akut yang terjadi pada pasien gagal jantung dengan melibatkan obat golongan diuretik. (AMH, 2014)

Dalam kelas terapi antihiperkolesterol, golongan obat statin menjadi yang paling sering diresepkan (Tabel 7). Pada orang dewasa yang belum menggunakan statin atau penurun lipid lainnya terapi, profil lipid direkomendasi untuk juga diperiksa pada pemeriksaan medis awal saat seseorang terdiagnosa diabetes (ADA, 2022). Terapi kombinasi statin plus fibrat belum terbukti meningkatkan hasil ASCVD dan pada umumnya tidak dianjurkan (ADA, 2022).

Komplikasi mikrovaskular, neuropathi, banyak terjadi pada penderita DMT2 (ADA, 2022 dan Pratama *et al.*, 2021). Bahkan, ADA (2022) merekomendasikan semua pasien yang terdiagnosa DMT 2 untuk melakukan pemeriksaan perifer diabetic neuropati dan mereviewnya secara berkala setidaknya setiap tahun sesudahnya. Untuk memperlambat terjadi perkembangan neuropati pada pasien DMT 2, kontrol glucose darah harus di optimalkan (ADA, 2022). Pengkajian dan pengobatan pasien untuk mengurangi nyeri yang berhubungan dengan neuropati perifer diabetik dan gejala neuropati otonom perlu dilakukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien (ADA, 2022). Pada penelitian ini gabapentin tampak digunakan pada beberapa pasien penderita DMT 2, sebesar 16 kasus (6,64%) (Tabel.7). Gabapentin, pregabalin dan duloxetine merupakan pengobatan farmakologis awal untuk nyeri neuropatik pada diabetes (ADA, 2022).

Kelas terapi lain yang juga banyak diresepkan dalam penelitian ini adalah obat-obat gastrointestinal, meliputi antigastritis dan antiemetik. Dari hasil berbagai laporan mengenai prevalensi gangguan motilitas lambung pada penderita diabetes menunjukkan bahwa sekitar 30-60% penderita diabetes mengalami keterlambatan waktu pengosongan lambung (Sutadi, 2003). Kondisi ini disebut sebagai gastroparesis diabetika, dimana terjadi kerusakan pada saraf vagus, sehingga menimbulkan adanya kelainan motorik ataupun elektrik lambung, atau keterlambatan pengosongan lambung.

Suatu studi menunjukkan bahwa diabetes mellitus merupakan penyebab kedua tersering

dari gastroparesis, setelah idiopatik (Sutadi, 2003). Gejala yang biasanya dirasakan antara lain, mulas atau refluks (cadangan isi lambung ke kerongkongan), mual, muntah, (dalam kasus yang parah), Cepat kenyang saat makan dan kembung.

Karena gambaran klinis yang diakibatkan oleh gastroparesis diabetika sangatlah beragam, pada maka diperlukan lebih dari 1 varian obat untuk mengatasi masalah kelainan motorik / sensorik ini. Ada beberapa obat-obat prokinetik yang secara luas digunakan, dalam mengobati

gastroparesis diabetika, antara lain metoclopramide, domperidone, cisapride dan erythromycin (Sutadi, 2003). Waktu pemberian obat ini harus diatur sedemikian rupa sehingga kadar plasma puncak dan aktivitas terapeutik bertepatan dengan waktu makan, yaitu setidaknya 30 menit peprandial. Dosis malam hari juga perlu dipertimbangkan untuk mengurangi pembentukan bezoar (Sutadi, 2003).

**Tabel 7.** Distribusi penggunaan obat kelas terapi lain

<b>Kelas terapi</b> <b>Golongan obat (nama Obat)</b>	<b>Jumlah kasus</b>	<b>Persentase (%)</b> <b>(n = 241)</b>
<b>Antihipertensi</b>	<b>151</b>	<b>62,66</b>
<b>Antihipertensi monoterapi</b>	<b>76</b>	<b>31,53</b>
<b>Antihipertensi kombinasi 2, 3 dan 4</b>	<b>75</b>	<b>31,12</b>
CCB (Amlodipine, diltiazem)	110	45,64
ACEI/ARB (Lisinopril, Candesartan, Valsartan, Irbesartan)	81	33,61
BB (Bisoprolol, Carvedilol)	43	17,84
HCT	7	2,90
Furosemide	20	8,30
Spironolakton	7	2,90
<b>Antiplatelet</b>	<b>40</b>	<b>16,60</b>
Aspirin	24	9,96
CPG	24	9,96
<b>Nitrate (glyceryl trinitrate, Isosorbid dinitrate)</b>	<b>21</b>	<b>8,71</b>
<b>Kolesterol</b>	<b>19</b>	<b>7,88</b>
Statin (Simvastatin, Atorvastatin, Rovustatin)	15	6,22
Lain (Fenofibrate, Gemfibrozil)	6	2,49
<b>Antigastritis (Lansoprazole, Omeprazole, Famotidine, Rebamipide, sucralfate)</b>	<b>40</b>	<b>16,60</b>
Antiemetik (domperidon)	15	6,22
Ursodeoxycholic acid	2	0,83
<b>Analgesik</b>	<b>11</b>	<b>4,56</b>
Gabapentin	16	6,64
Parasetamol	9	3,73
NSAID (Ibuprofen, meloxicam)	14	5,81
Diazepam (Valium)	4	1,66
<b>Antigout (allopurinol)</b>	<b>6</b>	<b>2,49</b>
<b>Vitamin dan supplement</b>		
Biosanbe®, Vitamin B Komplek	26	10,79
Calos®	4	1,66
Asam folat	10	4,15

Dari hasil penelitian, obat domperidone diresepkan sebanyak 6,22% (Tabel 7). Domperidone efektif dalam mengendalikan symptom dan memperbaiki pengosongan lambung pada gastoparesis diabetika (Sutadi, 2003). Aksi prokinetik lambung dari domperidone bekerja dengan cara menghambat reseptor dopamine pada lambung dan duodenum, sedangkan efek antiemetiknya terjadi pada chemoreceptor trigger zone (Sutadi, 2003).

Pemberian domperidone pada penderita diabetes dapat meningkatkan kecepatan pengosongan solid maupun liquid, sehingga dapat memperbaiki symptom klinis baik pada pengobatan akut maupun kronis. Domperidone dapat diberikan secara oral dengan dosis 10 mg yang diberikan sebelum makan dan malam sebelum tidur. Hal ini sesuai dengan aturan pakai yang disarankan dalam resep pada penelitian, yaitu tiga kali sehari.

Dari hasil penelitian, pemberian vitamin B<sub>12</sub> dan suplemen kalsium juga diresepkan dalam beberapa kasus, baik dalam bentuk multi vitamin maupun sendiri, seperti Calos®, Biosanbe®, Vit B kompleks dan lain – lain (Tabel 7). Penggunaan metformin jangka panjang juga dikaitkan dengan defisiensi vitamin B<sub>12</sub> dan memburuknya gejala neuropati, terutama pada pasien dengan anemia atau neuropati perifer (ADA, 2021; AMH, 2014 dan Kibirige *et al.*, 2013). Ini sesuai dengan laporan terbaru dari Studi Hasil Program Pencegahan Diabetes (DPPOS) yang menyarankan pengujian vitamin B<sub>12</sub> secara berkala. Metformin juga telah terbukti menghambat penyerapan kalsium yang bergantung pada kompleks vitamin B<sub>12</sub>-IF di ileum terminal (Kibirige *et al.*, 2013).

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan terapi ADO untuk pasien yang melakukan pelayanan resep di instalasi Farmasi RS swasta X Samarinda dari poliklinik penyakit dalam pada bulan Juni 2022 menggunakan terapi tunggal sebanyak 20 kasus (8,30%) dan terapi kombinasi, sebanyak 221 kasus (91,70%). Dari hasil penelitian diperoleh obat ADO yang diresepkan adalah golongan bi guanida (Metformin); sulfonilurea (glimpiride, gliclazide, gliquidone); acarbose; dan penghambat DPP-4 (Vidagliptin). Secara keseluruhan, terapi

ADO dengan kombinasi menggunakan dua (2) obat ditemukan paling banyak dalam penelitian ini, sebanyak 182 kasus (75,52%). Kombinasi yang mendominasi adalah kombinasi antara metformin dan glimepiride, sebanyak 140 kasus (58,09%). Terapi obat antihipertensi merupakan obat dengan kelas terapi lain yang paling banyak diberikan kepada pasien. Sebanyak 151 pasien (62,60 %) menerima obat antihipertensi baik tunggal maupun kombinasi, diikuti obat antiplatelet dan obat antigastritis, masing-masing sebesar 16,60 %.

## REFERENSI

- Australian medicines Handbook (AMH) (2014) Pharmaceutical Society of Australia. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty, Ltd.
- American Diabetes Association (2012) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35 (1), Care.diabetesjournals.org.
- American Diabetes Association (2021) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 44 (Supplement 1) S111-S124; DOI: 10.2337/dc21-S009
- American Diabetes Association (ADA) (2022) Standards of Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 40 (1): 10-38 <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- DiPiro, C.V., Wells, B.G., dan Scwinghammer, T.L. (2008) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (7th Edition). USA: McGraw-Hill.
- Collins L dan Costello RA. (2021) Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2021 Jun 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls diakses 12 september 2021 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
- Eggleton JS, Jialal I. (2021) Thiazolidinediones. [Updated 2021 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls diakses 12 september 2021 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/>

- International Diabetes Federation. (2019) IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019, International Diabetes Federation. Diakses 12 Agustus 2021 dari file:///C:/Users/USER/Documents/pene-litian%202022/idf%20atlas%202020.pdf
- Hardianto, D. (2020) Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, dan Pengobatan. A Comprehensive Review of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*. 7(2): 304-317
- Irawan, D. (2010) Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia (Analisa Data Sekunder Riskesdas 2007). Thesis. Universitas Indonesia.
- Kasina SVSK, Baradhi KM. (2021) Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Diakses 12 september 2021 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542331/>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018) Hasil Riset Kesehatan dasar Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019) Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Infodatin. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2011) Modul Penggunaan Obat rasional. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Kefarmasian.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2014) Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 58 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit
- Kibirige, D., dan Mwebaze, R. (2013) Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 12(1):12-17. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-17>
- Kurniawati, M., Afriadi. (2017) Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Jalan di Rumah Sakit umum Haji Medan Pemprov. *Jurnal Dunia Farmasi*. 1(3): 101-107.
- Ley S. H., Zheng Y dan Hu F. (2017) Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *nature reviews endocrinology* 14(2): 88 - 98 December 2017 DOI:10.1038/nrendo.2017.151 Di akses 6 Desember 2020 dari [https://www.researchgate.net/publication/321674052\\_Global\\_aetiology\\_and\\_epiemiology\\_of\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellit\\_us\\_and\\_its\\_complications](https://www.researchgate.net/publication/321674052_Global_aetiology_and_epiemiology_of_type_2_diabetes_mellit_us_and_its_complications)
- Marshall, SM dan Flyvbjerg, A. (2006) Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *British Medical Journal*. 333(7566): 475-480.
- Mclver LA and Tripp J. (2021) Acarbose. [Updated 2021 Jul 2]. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Diakses 12 september 2021 dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493214/>
- Monthly Index of Medical Specialities (MIMS) Referensi Obat. (2021) Indonesia: Bhuana Ilmu Populer.
- Nasution F., Andilala, Siregar AA. (2021) Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 9(2): 94-102
- Pambudi, DB., Safitri, WA. dan Muthoharoh, A. (2019) Potensi Penyakit Penyerta pada Pengobatan Pasien Diabetes Mellitus Perspektif Terhadap Antidiabetik Oral, *Jurnal Ilmiah Kesehatan (JIK)*. 7(2) ISSN 1978, E-ISSN 2580-135X.
- Pratama, IPY., Ratnasari, PMD. (2021) Pola Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Dengan Komplikasi Neuropati Pada Salah Satu Rumah Sakit Swasta Denpasar Bali. *Acta Holistica Pharmacia*. 3(2): 30-37.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. (2015) Petunjuk Praktis: Terapi Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus, PB. Jakarta: PERKENI.
- Putra PH., Permana D. (2021) Penggunaan dan Pemilihan Obat Antidiabetes pada Pasien Diabetes Rawat Jalan di Puskesmas

- Karang Rejo Tarakan. Yarsi *Jurnal of Pharmacology*. 2(1): 38-45
- Ramadhan N., Marissa N., Fitria E. dan Wilya V. (2018) Pengendalian Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pasien di Puskesmas Jayabaru Kota Banda Aceh. Balai Penelitian dan Pengembangan Biomedis Aceh, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v28i4.63>
- Riduwan. (2006) Metode dan Teknik Penyusunan Tesis. Bandung: Alfabeta.
- Saputri, GZ., Akrom, Muhlis, M. dan Muthoharoh, A. (2019) Efek Konseling Menggunakan Brief Counseling 5A Modifikasi Disertai Pesan Motivasi Farmasi dalam Peningkatan Perilaku dan Outcome Klinik Pasien Diabetes Melitus dengan Hipertensi Rawat Jalan di RSUD Panembahan Senopati, Bantul. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 8 (1): 31–41. DOI: 10.15416/ijcp.2019.8.1.31.
- Sibagariang. (2010) Buku Saku Metodologi Penelitian Untuk Mahasiswa Diploma Kesehatan. Jakarta: CV. Trans Info Media
- Soelistijo, S.A. dan Novida, H. (2015) Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. PERKENI: Jakarta. P.6-76.
- Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corliano, F., Fra, G. P., Bartoli, E., dan Derosa, G. (2015) Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of medical science*. 11(4), 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>
- Syamsuni, H.A. (2006) Ilmu Resep. Penerbit EGC, Jakarta.
- Sugiyono. (2007) Statistika Untuk Penelitian. Alfabeta. Bandung.
- Suiraka. (2012) Penyakit Degeneratif. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Sunjaya, IN. (2009) Pola Konsumsi Makanan Tradisional Bali sebagai Faktor Risiko Diabetes mellitus Tipe 2 di Tabanan. *Jurnal Skala Husada* 6(1): 75-81
- Sutadi SM., (2003) Gastroperasis Diabetika. Fakultas Kedokteran Bagian Ilmu Penyakit Dalam Universitas Sumatera Utara. USU Digital Library.
- Ujani, S. (2016) Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan kadar kolesterol penderita obesitas rsud abdul moeloek provinsi lampung. *Jurnal Kesehatan*, 6(1). JOUR
- Umar, H. (2007) Metode Penelitian Untuk Skripsi dan Tesis Bisnis, PT. Raja Grafindo Persada, Jakarta.
- Undang undang nomor 36 (2009) tentang kesehatan.
- World Health Organization (2016) Fact Sheet of Diabetes.