

**POLA PENGGUNAAN OBAT GLIMEPIRID PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
PERIODE 1 JUNI 2019 – 30 JUNI 2020**

Proposal Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Muhammad Fakhri Eliansyahputra
04011281722146

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

**Pola Penggunaan Obat Glimepirid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2
di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
Periode 1 Juni 2019 – 30 Juni 2020**

Oleh:

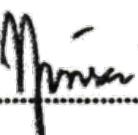
**Muhammad Fakhri Eliansyahputra
04011281722146**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 19 Januari 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

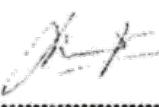
Pembimbing I
dr.Nita Parisa,M.Bmd
NIP. 198812132014042001

.....


Pembimbing II
dr.Theodorus,M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005

.....


Pengaji I
Prof.Dr.dr.H.MT.Kamaluddin,MSc.SpFK
NIP. 195209301982011001

.....


Pengaji II
dr.Nia Savitri Tamzil,M.Biomed
NIP. 198911102015042004

.....


Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter


dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I


Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

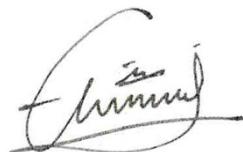
LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 19 Januari 2021
Yang membuat pernyataan



(Muhammad Fakhri Eliansyahputra)

Mengetahui,

Pembimbing I



dr.Nita Parisa,M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Pembimbing II



dr.Theodorus,M.Med.Sc
NIP.196009151989031005

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

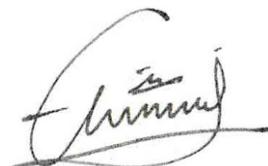
Nama : Muhammad Fakhri Eliansyahputra
NIM : 04011281722146
Fakultas : Kedokteran
Program studi : Pendidikan Dokter
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

POLA PENGGUNAAN OBAT GLIMEPIRID PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JUNI 2019 – 30 JUNI 2020

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 19 Januari 2021
Yang menyatakan



(Muhammad Fakhri Eliansyahputra)
NIM. 04011281722146

**POLA PENGGUNAAN OBAT GLIMEPIRID PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
PERIODE 1 JUNI 2019 – 30 JUNI 2020**

(Muhammad Fakhri Eliansyahputra, Januari 2021, 120 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pendahuluan: Diabetes Melitus tipe 2 (T2DM) adalah penyakit metabolismik kronis yang bersifat progresif ditandai dengan adanya defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin. Salah satu terapi yang umum digunakan pada pasien T2DM adalah glimepirid. Penggunaan obat glimepirid mengalami peningkatan dalam penggunaannya, hal ini dikarenakan keunggulan dari obat ini yaitu waktu paruh yang lama, efek yang lebih kuat, respon insulin postprandial yang baik, efek samping yang ringan dan jarang menimbulkan hipoglikemia atau efek samping serius lainnya, onset kerja yang cepat, penyerapan obat yang sempurna, durasi kerja yang lebih panjang, harganya yang terjangkau dan pemakaianya yang praktis yaitu dosis 1 kali sehari. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan glimepirid pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian deskriptif yang berupa studi pola penggunaan obat. Penelitian ini dilakukan selama 1 bulan dengan menggunakan data rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juni 2019 – 31 Juni 2020 yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 135 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi. Data penelitian diolah dengan menggunakan SPSS v25.

Hasil: Prevalensi penggunaan obat glimepirid yaitu sebesar (22,2%) dengan prevalensi tertinggi pada perempuan (60%), umur 41-60 tahun (46,7%), dan riwayat penyakit dislipidemia (43,3%). Pada pasien diabetes melitus tipe 2, dosis glimepirid yang paling sering digunakan yaitu dengan dosis 2 mg/hari (40%) dengan frekuensi terbanyak yaitu 1 kali/hari (96,7%), dan lama pemberian >1 minggu (83,3%). Karakteristik pasien T2DM sebagian besar adalah perempuan (60,7%) dengan kelompok umur 41 – 60 tahun (51,9 %), dan sebagian besar berprofesi sebagai ibu rumah tangga (43,7 %). Interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi yang bersifat sinergis yaitu sebesar (62%).

Simpulan: Prevalensi penggunaan obat glimepirid cukup tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan pola pemberian terbanyak pada dosis 2 mg yang diberikan dalam dosis tunggal.

Kata Kunci: Glimepirid, Diabetes Melitus tipe 2, Pola Penggunaan

Mengetahui,

Pembimbing I

dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Pembimbing II

dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005

**POLA PENGGUNAAN OBAT GLIMEPIRID PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
PERIODE 1 JUNI 2019 – 30 JUNI 2020**

(Muhammad Fakhri Eliansyahputra, Januari 2021, 120 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pendahuluan: Diabetes Melitus tipe 2 (T2DM) adalah penyakit metabolismik kronis yang bersifat progresif ditandai dengan adanya defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin. Salah satu terapi yang umum digunakan pada pasien T2DM adalah glimepirid. Penggunaan obat glimepirid mengalami peningkatan dalam penggunaannya, hal ini dikarenakan keunggulan dari obat ini yaitu waktu paruh yang lama, efek yang lebih kuat, respon insulin postprandial yang baik, efek samping yang ringan dan jarang menimbulkan hipoglikemia atau efek samping serius lainnya, onset kerja yang cepat, penyerapan obat yang sempurna, durasi kerja yang lebih panjang, harganya yang terjangkau dan pemakaiannya yang praktis yaitu dosis 1 kali sehari. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan glimepirid pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian deskriptif yang berupa studi pola penggunaan obat. Penelitian ini dilakukan selama 1 bulan dengan menggunakan data rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juni 2019 – 31 Juni 2020 yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 135 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi. Data penelitian diolah dengan menggunakan SPSS v25.

Hasil: Prevalensi penggunaan obat glimepirid yaitu sebesar (22,2%) dengan prevalensi tertinggi pada perempuan (60%), umur 41-60 tahun (46,7%), dan riwayat penyakit dislipidemia (43,3%). Pada pasien diabetes melitus tipe 2, dosis glimepirid yang paling sering digunakan yaitu dengan dosis 2 mg/hari (40%) dengan frekuensi terbanyak yaitu 1 kali/hari (96,7%), dan lama pemberian >1 minggu (83,3%). Karakteristik pasien T2DM sebagian besar adalah perempuan (60,7%) dengan kelompok umur 41 – 60 tahun (51,9 %), dan sebagian besar berprofesi sebagai ibu rumah tangga (43,7 %). Interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi yang bersifat sinergis yaitu sebesar (62%).

Simpulan: Prevalensi penggunaan obat glimepirid cukup tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan pola pemberian terbanyak pada dosis 2 mg yang diberikan dalam dosis tunggal.

Kata Kunci: Glimepirid, Diabetes Melitus tipe 2, Pola Penggunaan

Mengetahui,

Pembimbing I

dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Pembimbing II

dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, Rabb semesta alam, karena atas rahmat dan karunia-Nya, karya tulis yang berjudul “POLA PENGGUNAAN OBAT GLIMEPIRID PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JUNI 2019 – 30 JUNI 2020” dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dalam proses pembuatan karya tulis ini banyak sekali dukungan-dukungan dan bimbingan oleh berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan dan kelancaran dalam penyusunan karya tulis ini.
2. Kepada kedua orang tua saya, Mama Sri Muktiati dan Papa Rifat Qudsi yang telah memberikan saya motivasi, doa, dan kasih saying yang terhingga kepada saya. Begitupun kakak dan adik saya, Rifqi Kynansyah dan Myra Nurvita yang telah memberikan dukungan selama ini.
3. dr. Nita Parisa, M.Bmd dan dr. Theodorus, M.Med.Sc yang dengan sabar telah memberikan nasihat dan arahan selama penyusunan karya tulis ini.
4. Prof.Dr.dr.H.MT.Kamaluddin, MSc.SpFK dan dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan saran dan masukan dalam penyusunan karya tulis ini.
5. Kekasih saya, Aulia Nabilla yang telah memberikan saya semangat, bantuan, dan dukungan selama penyusunan karya tulis ini.
6. Partner skripsi saya, Haidar dan Sutri yang telah membantu saya selama proses pembuatan karya tulis ini, serta teman-teman GAP, PKHR dan Hehehehee99 lainnya yang telah memberikan keceriaan, tempat berkeluh kesah dan motivasi kepada saya selama 3 tahun ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan karya tulis ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun akan sangat bermanfaat untuk perbaikan di masa yang akan datang. Akhir kata, saya berharap karya tulis ini bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, 19 Januari 2021

Penulis,



Muhammad Fakhri Eliansyahputra
NIM. 04011281722146

DAFTAR SINGKATAN

ACE-Inhibitor	:	<i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>
ADA	:	<i>American Diabetes Association</i>
ARB	:	<i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>
ATP	:	<i>Adenosine Triphosphate</i>
AUC	:	<i>Area Under Curved</i>
BB	:	Berat Badan
CL	:	<i>Clearance</i>
DDD	:	<i>Defined Daily Dose</i>
DM	:	Diabetes Melitus
DPP-IV	:	<i>Dipeptidyl Peptidase-IV</i>
DU	:	<i>Drug Utilization</i>
FBG	:	<i>Fasting Blood Glucose</i>
GDM	:	<i>Gestasional Diabetes Mellitus</i>
GDP	:	Gula Darah Puasa
GFR	:	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLP-1	:	<i>Glucagon-Like Polypeptide-1</i>
HDL	:	<i>High-Density Lipoprotein</i>
IDDM	:	<i>Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
IDF	:	<i>International Diabetes Federation</i>
ISO	:	Informasi Spesialite Obat
LDL	:	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
MAOI	:	<i>Monoamine Oxidase Inhibitor</i>
MIMS	:	<i>Monthly Index of Medical Specialities</i>
NCBI	:	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NGSP	:	<i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
NIDDM	:	<i>Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
NSAIDs	:	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>

NYHA FC III-IV	:	<i>New York Heart Association Functional Classification III-IV</i>
OAD	:	Obat Anti-Diabetik
OAT	:	Obat Anti-Tuberkulosis
OHO	:	Obat Hipoglikemik Oral
P2BG	:	<i>Post-Prandial Blood Glucose</i>
PPAR- γ	:	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
RSUD	:	Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
SGLT-2	:	<i>Sodium-Glucose Cotransporter-2</i>
SU	:	Sulfonilurea
SUR1	:	<i>Sulfonylurea Receptors-1</i>
T1DM	:	Diabetes Melitus tipe 1
T2DM	:	Diabetes Melitus tipe 2
TZD	:	Tiazolidindion
TGT	:	Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	:	Tes Toleransi Glukosa Oral
US FDA	:	<i>United States Food and Drugs Administration</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
1.4.3. Manfaat Sosial	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obat Hipoglikemik Oral (OHO).....	6
2.1.1. Sulfonylurea	6
2.1.2. Glinid	7
2.1.3. Biguanid.....	9
2.1.4. Tiazolidindion.....	10
2.1.5. Penghambat Alpha Glukosidase.....	11
2.1.6. Penghambat DPP-IV.....	12
2.1.7. Penghambat SGLT-2	13
2.2. Glimepirid.....	15
2.2.1. Pendahuluan.....	15
2.2.2. Farmakologi.....	16
2.2.2.1.Farmakodinamik	16

2.2.2.2. Farmakokinetik	18
2.2.3. Cara Pemberian dan Dosis.....	20
2.2.4. Efek Samping	21
2.2.5. Interaksi Glimepirid dengan Obat Lain	22
2.2.6. Pola Penggunaan Obat Glimepirid	24
2.2.7. Kombinasi Obat Glimepirid + Insulin.....	27
2.3. Diabetes Melitus	27
2.3.1. Definisi	27
2.3.2. Klasifikasi.....	28
2.3.3. Diabetes Melitus tipe 2	28
2.3.4. Patofisiologi	29
2.3.5. Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2	30
2.3.6. Gejala Klinis	31
2.3.7. Diagnosis	32
2.3.8. Tata Laksana.....	34
2.4. Kerangka Teori	38
2.5. Kerangka Konsep	39

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian	40
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	40
3.3. Populasi dan Sampel.....	40
3.3.1. Populasi.....	40
3.3.2. Sampel	40
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	40
3.4.2. Kriteria Eksklusi	41
3.5. Besar Sampel	41
3.6. Cara Pengambilan Sampel.....	41
3.7. Variabel Penelitian	41
3.8. Definisi Operasional	42
3.9. Alat dan Bahan	45
3.9.1. Alat	45
3.9.2. Bahan	45
3.10. Cara Kerja Penelitian.....	45
3.11. Parameter Keberhasilan.....	45
3.12. Teknik Pengumpulan Data	45
3.13. Cara Pengolahan dan Teknik Analisis Data	46
3.14. Alur Penelitian.....	46
3.15. Karakteristik Pasien Diabetes Melitus tipe 2.....	47

3.16. Prevalensi Penggunaan Glimepirid pada Pasien Diabetes Mellitus tipe 2	47
3.17. Proporsi Penggunaan Glimepirid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2	49
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Karakteristik Pasien DM tipe 2	51
4.1.1. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Jenis Kelamin..	51
4.1.2. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Usia	52
4.1.3. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Pekerjaan.....	54
4.2 Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2.....	55
4.3 Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Jenis Kelamin	55
4.4 Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Usia.....	56
4.5 Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Riwayat Penyakit.....	58
4.6 Dosis Pemberian Glimepirid pada Pasien DM tipe 2	59
4.7 Frekuensi Penggunaan Glimepirid pada Pasien DM tipe 2....	60
4.8 Lama Pemberian Glimepirid pada Pasien DM tipe 2	61
4.9 Interaksi Glimepirid dengan Obat lain	62
4.9.1. Interaksi Sinergi.....	63
4.9.2. Interaksi Potensiasi.....	65
4.9.3. Interaksi Antagonis.....	65
4.10 Rasionalitas Penggunaan Glimepirid	67
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Simpulan.....	68
5.2. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	79
BIODATA RINGKAS	119

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Farmakokinetik dari Obat Glimepirid	19
2. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis DM dan Pre-DM	33
3. Definisi Operasional Variabel dalam Penelitian	42
4. Contoh Tabel Karakteristik Pasien Diabetes Melitus tipe 2	47
5. Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Glimepirid Berdasarkan Jenis Kelamin	47
6. Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Glimepirid Berdasarkan Usia	48
7. Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Glimepirid Berdasarkan Riwayat Penyakit	48
8. Contoh Tabel Proporsi Dosis Harian Glimepirid	49
9. Contoh Tabel Proporsi Frekuensi Pemberian Glimepirid	49
10. Contoh Tabel Proporsi Lama Pemberian Glimepirid	49
11. Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Glimepirid yang Bersifat Sinergis.....	50
12. Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Glimepirid yang Bersifat Potensiasi..	50
13. Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Glimepirid yang Bersifat Antagonis .	50
14. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	51
15. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Usia	53
16. Karakteristik Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Pekerjaan.....	54
17. Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2	55
18. Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Jenis Kelamin	56
19. Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Usia.....	57
20. Prevalensi Pengguna Glimepirid pada Pasien DM tipe 2 Berdasarkan Riwayat Penyakit.....	58

21.	Dosis Pemberian Glimepirid pada Pasien DM tipe 2	59
22.	Frekuensi Pemberian Glimepirid pada Pasien DM tipe 2	60
23.	Lama Pemberian Glimepirid pada Pasien DM tipe 2	61
24.	Jenis Interaksi Glimepirid dengan Obat Lain Secara Farmakodinamik	62
25.	Interaksi Glimepirid dengan Obat yang Bersifat Sinergi	63
26.	Interaksi Glimepirid dengan Obat yang Bersifat Potensiasi.....	65
27.	Interaksi Glimepirid dengan Obat yang Bersifat Antagonis	66
28.	Rasionalitas Penggunaan Glimepirid	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Obat Golongan Sulfonilurea.....	7
2. Strukrur Kimia Obat Repaglinid dan Nateglinid.....	8
3. Struktur Kimia Obat Metformin, Phenformin, Buformin	9
4. Struktur Kimia Obat Pioglitazon, Rosiglitazon.....	10
5. Struktur Kimia Obat Acarbose	12
6. Struktur Kimia Obat Penghambat Sitagliptin, Linagliptin	13
7. Struktur Kimia Obat Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin.....	14
8. Struktur Kimia Tolbutamid, Glibenklamid, Glimepirid, Meglitinid.....	16
9. Mekanisme Utama Aksi dari Glimepirid pada Sel- β Pankreas	17
10. Mekanisme Aksi dari Glimepirid	18
11. Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2	30
12. Peran <i>Ominous Octet</i> dalam patogenesis Hiperglikemia pada T2DM	31
13. Langkah-langkah Diagnosis DM dan TGT	33
14. Algoritma Pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia	37
15. Kerangka Teori	38
16. Kerangka Konsep	39
17. Alur Penelitian.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Pasien Diabetes Melitus tipe 2	79
2. Data Penggunaan Glimepirid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2	84
3. Hasil SPSS.....	89
4. Surat Izin Penelitian	101
5. Sertifikat Etik	102
6. Surat Izin Penelitian RSMH	103
7. Turnitin	104
8. Artikel Penelitian.....	105
9. Biodata.....	119

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* atau WHO, Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit dengan adanya gangguan metabolismik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang akhirnya dapat mengakibatkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, ginjal, mata & sistem syaraf. Diabetes Melitus (DM) ditandai dengan adanya hiperglikemia kronis disertai dengan gangguan metabolisme pada karbohidrat, protein, & lipid (Baynest, 2015; WHO, 2020).

Diabetes merupakan salah satu masalah kesehatan yang sangat penting di dunia. Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF), pada saat ini masalah kesehatan diabetes sudah masuk ke tingkat yang sangat mengkhawatirkan, diperkirakan hampir 50 % dari 1 miliar individu yang hidup di dunia menderita diabetes. Pada tahun 2014, sekitar 8,5% dari individu yang berusia 18 tahun keatas mengidap DM. Pada tahun 2016, secara langsung DM menyebabkan angka kematian sebesar 1,6 juta jiwa dan pada tahun 2012 hiperglikemia menyebabkan angka kematian sebesar 2,2 juta jiwa. Angka kematian dini yang disebabkan oleh diabetes dari tahun 2000 hingga 2016 meningkat sebesar 5%. Pada negara-negara yang mempunyai penghasilan yang tinggi, terjadi penurunan angka kematian dini pada tahun 2000-2010 dan kemudian meningkat pada tahun 2010-2016. Sedangkan pada negara-negara yang mempunyai penghasilan menengah ke bawah, mengalami peningkatan pada 2 periode tersebut. Pada tahun 2019, kasus DM di dunia mencapai 463 juta kasus, dengan wilayah Asia Tenggara menyumbang 88 juta kasus. Indonesia menempati peringkat ke-7 dari negara dengan jumlah penderita DM pada usia dewasa (20-79 tahun) terbanyak di dunia, setelah Cina, India, Amerika, Pakistan, Brazil, dan Mexico, dengan jumlah penderita DM mencapai 10,7 juta kasus (IDF, 2019; WHO, 2020).

Etiologi dari DM sangatlah bervariasi tetapi pasti di setiap etiologinya terdapat gangguan terhadap sekresi insulin atau sensitivitas insulin bahkan bisa keduanya. Kebanyakan pasien dengan DM menderita DM tipe 1 yang disebabkan *Immune-Mediated* (penyakit autoimun) atau bisa juga idiopatik, atau jenis DM yang paling sering ditemukan yaitu DM tipe 2 yang ditandai dengan hiperglikemia, resistensi insulin, defisiensi insulin (Baynest, 2015).

Diabetes Melitus tipe 2 (T2DM) adalah penyakit metabolismik yang bersifat progresif dimana terdapat 3 karakteristik patofisiologi abnormalitas berupa defisiensi insulin relatif, resistansi insulin, resistansi insulin hepar (Markowicz-Piasecka et al., 2016).

T2DM merupakan tipe diabetes yang paling sering ditemukan di dunia berkisar 85-90% dari kasus DM merupakan T2DM. Prevalensi kejadian T2DM di setiap negara dengan pendapatan kecil-menengah meningkat sebesar 80%. Diperkirakan kurang lebih 439 juta jiwa yang mengalami T2DM pada tahun 2030. Hiperglikemia pada pasien dengan T2DM disebabkan oleh defisiensi pada sekresi dan aksi insulin, Kegagalan progresif dari β -cell pankreas merupakan fitur penting dalam patogenesis penyakit T2DM. T2DM sering ditemukan pada orang dewasa dengan umur 40 tahun keatas, tetapi sekarang terjadi peningkatan kasus T2DM pada remaja dan dewasa muda yang disebabkan oleh obesitas. T2DM seringkali dihubungkan dengan perubahan-perubahan metabolisme seperti obesitas, hipertensi, dislipidemia. Penyebab terjadinya T2DM masih belum diketahui, tetapi faktor lingkungan, kebiasaan hidup, dan genetik merupakan faktor penting terjadinya terjadinya T2DM (Mehdi et al., 2013; Olokoba et al., 2012).

Menurut penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016-2017, golongan obat sulfonilurea merupakan golongan obat yang paling sering diresepkan, obat ini terdiri dari 3 jenis yaitu obat glimepirid, glibenklamid, dan glipizide. Sedangkan, secara keseluruhan obat metformin merupakan obat yang paling sering diresepkan pada pasien DM tipe 2, dengan glimepirid menempati urutan ke-2 dari obat yang paling diresepkan pada pasien DM tipe 2 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016-2017 (Reinhard et al., 2019).

Pada golongan sulfonilurea, obat glimepirid mengalami peningkatan dalam penggunaannya. Penggunaan obat glimepirid yang merupakan obat golongan sulfonilurea kerja-lama, menunjukkan tren penggunaan yang meningkat sejak 1999. (Hankó *et al.*, 2005). Peningkatan penggunaan obat glimepirid dikarenakan obat glimepirid memiliki waktu paruh yang lama, efek yang lebih kuat, respon insulin postprandial yang baik, efek samping yang ringan dan jarang terjadi, hiperinsulinemia & insidensi hipoglikemia yang lebih sedikit (Khan *et al.*, 2014; Lahiry *et al.*, 2017; Rahayuningsih, 2017; Sultana *et al.*, 2010). Selain itu, Glimepirid memiliki kelebihan seperti durasi kerja yang lebih panjang, onset kerja yang lebih cepat, penyerapan obat yang lengkap, pemakaianya yang praktis dikarenakan pemberiannya 1x/hari, dan harganya terjangkau. (Briscoe *et al.*, 2010; Hamaguchi *et al.*, 2004; McCall, 2001).

Glimepirid termasuk kedalam obat anti-hiperglikemik oral atau obat hipoglikemi oral (OHO), obat ini merupakan obat yang paling terbaru dari golongan sulfonilurea (Langtry & Balfour, 1998; Schneider, 1996). Obat glimepirid pertama kali digunakan dalam praktek di Sweden pada tahun 1995 dan mendapat persetujuan dari US FDA pada tahun 1995 (Briscoe *et al.*, 2010; Massi-Benedetti, 2003). Glimepirid memiliki mekanisme kerja utama yaitu merangsang sekresi insulin dari sel- β pankreas. Selain itu, glimepirid dilaporkan memiliki efek ekstrapankreas yaitu berupa meningkatkan pengambilan glukosa perifer di otot dan mengurangi produksi glukosa di hati (Hamaguchi *et al.*, 2004).

Dalam penggunaannya, glimepirid dapat memberikan efek samping berupa pusing, sakit kepala, mual, astenia/kelelahan. Efek samping yang paling dikhawatirkan dari penggunaan obat glimepirid yaitu hipoglikemia. Penggunaan glimepirid pada pasien yang mengalami gangguan ginjal dan pasien lanjut usia masih dipertimbangkan dikarenakan pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pasien lanjut usia memiliki resiko yang tinggi untuk mengembangkan efek samping hipoglikemia. Selain itu, pasien malnutrisi, insufisiensi adrenal, hipofisis, atau hati juga sangat rentan mengembangkan efek samping hipoglikemia. Efek samping lain yang mungkin terjadi tetapi sangat jarang pada terapi glimepirid yaitu efek

hematologis, yaitu trombositopenia, leukositosis, agranulositosis, anemia aplastik, dan pansitopenia (Campbell, 1998; McCall, 2001).

Penggunaan bersama obat glimepirid dengan obat-obatan yang sangat berikatan dengan protein dapat meningkatkan efek hipoglikemia. Penggunaan obat glimepirid bersamaan dengan obat seperti NSAIDs, sulfonamida, β -blocker, ACE-inhibitor, dan OAD lainnya dapat meningkatkan efek dari obat glimepirid dan dapat meningkatkan resiko terjadinya efek hipoglikemia. Selain itu, terdapat juga interaksi obat yang bersifat antagonis atau menurunkan efektifitas dari obat glimepirid apabila digunakan bersamaan yaitu seperti rifampisin, isoniazid, obat diuretik, kortikosteroid, glukagon, produk estrogen dan progesteron, dan antipsikotik atipikal (McCall, 2001; ISFI, 2017).

Berdasarkan data diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti pola penggunaan obat glimepirid pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juni 2019 – 30 Juni 2020.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana penggunaan obat glimepirid pada pasien DM tipe 2 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juni 2019 – 30 Juni 2020?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pola penggunaan obat glimepirid pada pasien DM tipe 2.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuat profil mengenai sosiodemografi dan data laboratorium dari pasien.
2. Mengetahui takaran dosis dan frekuensi dalam pemberian glimepirid.
3. Mengetahui prevalensi penggunaan obat glimepirid.
4. Mengidentifikasi interaksi obat.

4.1. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Sebagai sumber bacaan terkait pola penggunaan obat glimepirid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juni 2019 – 30 Juni 2020 dan dapat dijadikan sebagai bahan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi terkait pola penggunaan obat glimepirid yang dapat dijadikan sebagai pertimbangan dalam pemakaian obat tersebut agar tujuan pengobatan tercapai secara optimal.

1.4.3. Manfaat Sosial

Memberikan gambaran kepada masyarakat awam tentang gambaran diabetes melitus dan pola penggunaan obat glimepirid dalam terapi farmakologi DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdi, S. A. H., Churi, S., & Ravi Kumar, Y. S. (2012). Study of drug utilization pattern of antihyperglycemic agents in a South Indian tertiary care teaching hospital. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(2), 210–214.
- Abidi, A., Ali Rizvi, D., & Ahmad, A. (2016). Pharmacoeconomic and drug utilization study of antidiabetic therapy in a tertiary care teaching hospital of northern India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(3).
- ADA. (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32(SUPPL. 1).
- Al-Badri, A., Mallah, E., Zakarya, Z., Al-Shdefat, R., El-Hajji, F. D., Ifraitekh, M., Kharshid, A., Dayyih, W. A. (2020). Influence of Angiotensin Receptor Blocker (Candesartan) and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor (Enalapril) Combined with Glimepiride on Glycated Hemoglobin in Non-Insulin Dependent Diabetic Rats (NIDDM). *Journal of Pharmaceutical Research International*, 32(9), 40–51.
- Alex, S. M., Sreelekshmi, B., Smitha, S., Jiji, K., Menon, A. S., & Uma Devi, P. (2015). Drug utilization pattern of anti-diabetic drugs among diabetic outpatients in a tertiary care hospital. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(2), 144–146.
- Araki, T., Emoto, M., Konishi, T., Ikuno, Y., Lee, E., Teramura, M., Motoyama, K., Yokoyama, H., Mori, K., Koyama, H., Shoji, T., & Nishizawa, Y. (2009). Glimepiride increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 58(2), 143–148.
- Arnouts, P., Bolignano, D., Nistor, I., Bilo, H., Gnudi, L., Heaf, J., & van Biesen, W. (2014). Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(7), 1284–1300.
- Basit, A., Riaz, M., & Fawwad, A. (2012). Glimepiride: Evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management*, 8(1), 463–472.
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 06(05).

- Briscoe, V. J., Griffith, M. L., & Davis, S. N. (2010). The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 6(2), 225-235.
- Campbell, R. K. (1998). Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus (Structured abstract). *Annals of Pharmacotherapy*, 32(10), 1044–1052.
- Capoccia, K., Odegard, P. S., & Letassy, N. (2016). Medication adherence with diabetes medication: a systematic review of the literature. *The Diabetes Educator*, 42(1), 34-71.
- Charpentier, G., Fleury, F., Kabir, M., Vaur, L., & Halimi, S. (2001). Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 18(10), 828–834.
- Chen, C. M., & Yeh, M. C. (2013). The prevalence and determinants of impaired fasting glucose in the population of Taiwan. *BMC public health*, 13(1), 1123.
- Chrysant, S. G. (2017). Promising cardiovascular and blood pressure effects of the SGLT2 inhibitors: a new class of antidiabetic drugs. *Drugs Today*, 53(3), 191-202.
- ClinicalInfo. (2020). Drug Antagonism. Retrieved January 15, 2021, from <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/drug-antagonism>
- ClinicalInfo. (2020). Drug Synergism. Retrieved January 15, 2021, from <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/drug-synergism>
- Dashputra, A., Badwaik, R. T., Borkar, A., Date, A., & Kalnawat, N. (2014). Pattern of Antidiabetic Drugs used in Outpatient and Hospitalized Patients in a Tertiary Health Institute of Central India. *Journal of Contemporary Medicine and Dentistry*, 2(3), 48–54.
- Davis, S. N. (2004). The role of glimepiride in the effective management of Type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 18(6), 367–376.
- Decroli, E. (2019). Diabetes Melitus Tipe 2. *Pusat penerbit Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang*.
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the „ominous octet”: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetology*, 10(3), 101-128.

- DRUGS. (2020). Drug Interaction Checker. Retrieved Januari 11, 2021, from https://www.drugs.com/drug_interactions.html
- Dyah, P. (2014). Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. *Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi VI Jilid II.* Jakarta: Pusat Penerbit FKUI, 2323-26.
- Elbakyan, A. (2019). Bisoprolol/glimepiride interaction, Hypoglycaemia: case report, *Reactions Weekly*, 1742(1), 55–55.
- Fadilah, N. A., Saraswati, L. D., & Adi, M. S. (2016). Gambaran karakteristik dan faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 pada wanita (Studi di RSUD Kardinah Kota Tegal). *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 4(1), 176-183.
- Fletcher, B., Gulanick, M., & Lamendola, C. (2002). Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 16(2), 17-23.
- Flory, J., & Lipska, K. (2019). Metformin in 2019. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 321(19), 19I626–1927.
- Fardiyanti, N. H., Luhurningtyas, F. P., Sari, R., & Yulianti, Y. (2017). Evaluation of Oral Antidiabetic Dosing and Drug Interactions in Type 2 Diabetic Patients. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 7(4), 191-196.
- Giannarelli, R., Aragona, M., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2003). Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes & metabolism*, 29(4), 6S28-6S35.
- Graham, G. G., Punt, J., Arora, M., Day, R. O., Doogue, M. P., Duong, J. K., ... Williams, K. M. (2011). Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(2), 81–98.
- Habtemariam, S. (2019). *Medicinal Foods As Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases: The Chemical and Pharmacological Basis of Their Action*. Academic Press.
- Hakim, L. (2013). Variabilitas Farmakokinetik dan Farmakodinamik, dalam: Farmakokinetik Klinik, Farmasi Klinik. Bursa Ilmu Yogyakarta. Hal. 216-219.
- Hamaguchi, T., Hirose, T., Asakawa, H., Itoh, Y., Kamado, K., Tokunaga, K., ... Namba, M. (2004). Efficacy of glimepiride in type 2 diabetic patients treated with glibenclamide. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 66(SUPPL.), 129–132.

- Hankó, B., Tukarcs, É., Kumli, P., & Vincze, Z. (2005). Antidiabetic drug utilization in Hungary. *Pharmacy World and Science*, 27(3), 263–265.
- Hastuti, R. T. (2008). Faktor-faktor Risiko Ulkus Diabetika Pada Penderita Diabetes Melitus Studi Kasus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta [dissertation]. Universitas Diponegoro (Semarang).
- Hauserloy, D. J., Wynne, A. M., Mocanu, M. M., & Yellon, D. M. (2013). Glimepiride treatment facilitates ischemic preconditioning in the diabetic heart. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 18(3), 263-269.
- Hilawe, E. H., Yatsuya, H., Kawaguchi, L., & Aoyama, A. (2013). Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 91, 671-682D.
- Huebschmann, A. G., Huxley, R. R., Kohrt, W. M., Zeitler, P., Regensteiner, J. G., & Reusch, J. E. B. (2019). Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*, 62(10), 1761–1772.
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. (2017). *Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO)*. Vol. 51. Jakarta.
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF DIABETES ATLAS* (9th ed.).
- Kabadi, M. U., & Kabadi, U. M. (2004). Effects of Glimepiride on Insulin Secretion and Sensitivity in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*, 26(1), 63–69.
- Karim, M. N., Ahmed, K. R., Bukht, M. S., Akter, J., Chowdhury, H. A., Hossain, S., Anwar, N., Selim, S., Chowdhury, S. H., Hossain, F., & Ali, L. (2013). Pattern and predictors of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 7(2), 95-100.
- Katzung, B. G. (2006). Katzung's basic and clinical pharmacology. *Edisi ke-10. Lange*.
- Katzung, B. G. (2017). *Basic and Clinical Pharmacology 14th Edition*. McGraw Hill Professional.
- Khan, G. H., Aqil, M., Pillai, K. K., Ahmad, M. A., Kapur, P., Ain, M. R., ... Shahzad, N. (2014). Therapeutic adherence: A prospective drug utilization study of oral hypoglycemic in patients with type 2 diabetes mellitus. *Asian*

Pacific Journal of Tropical Disease, 4(S1). [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60469-2](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60469-2)

- Kiriyama, A., Kimura, S., Banba, C., Yamakawa, M., Rie Yajima, R. Y., Honbo, A., & Iga, K. (2017). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses of Antidiabetes, Glimepiride: Comparison of the Streptozotocin-Induced Diabetic, GK and Wistar Rats. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*, 08(03), 1–6.
- Kovy, M. (2019). *Evaluasi penggunaan obat antidiabetes oral pada pasien Diabetes Melitus tipe II rawat jalan di RSUD. Prof. Dr. Soekandar tahun 2016* (Doctoral dissertation, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim).
- Lahiry, S., Kundu, A., Mukherjee, A., Choudhury, S., & Sinha, R. (2017). Analyzing Antidiabetes Drug Prescriptions With World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose Index to Assess Drug Utilization Pattern in Elderly Population of Rural Eastern India. *Integrative Medicine Insights*, 8.
- Laksmidewi, D. R. (2017). PERBANDINGAN TINGKAT PENCAPAIAN KADAR GULA DARAH OPTIMAL ANTARA GLIMEPIRIDE DAN SAXAGLIPTIN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK FAKTOR RISIKO DIABETES.
- Langtry, H. D., & Balfour, J. A. (1998). Glimepiride: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 55(4), 563–584.
- Li, C. J., Zhang, J. Y., Yu, D. M., & Zhang, Q. M. (2014). Adding glimepiride to current insulin therapy increases high-molecular weight adiponectin levels to improve glycemic control in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 6(1), 1–7.
- Mahmood, M., Reddy, R. C., Lahari, J. S., Fatima, S., Shinde, P., An, S., & Pranali, S. P. (2018). Prescription Pattern Analysis of Antidiabetic Drugs in Diabetes Mellitus and Associated Comorbidities. *Clinical investigation*, 8(1), 4-12.
- Markowicz-Piasecka, M., Huttunen, K. M., Mateusiak, L., Mikiciuk-Olasik, E., & Sikora, J. (2016). Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, 23(17), 2532–2550.
- Massi-Benedetti, M. (2003). Glimepiride in type 2 diabetes mellitus: A review of the worldwide therapeutic experience. *Clinical Therapeutics*, 25(3), 799–816.
- Matsuki, M., Matsuda, M., Kohara, K., Shimoda, M., Kanda, Y., Tawaramoto, K., Shigetoh, M., Kawasaki, F., Kotani, K., & Kaku, K. (2007). Pharmacokinetics

- and pharmacodynamics of glimepiride in type 2 diabetic patients: compared effects of once- versus twice-daily dosing. *Endocrine journal*, 54(4), 571–576.
- May, M., & Schindler, C. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 7(2), 69–83.
- McCall, A. L. (2001). Clinical review of glimepiride. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2(4), 699–713.
- Medscape. (2020). Drug Interaction Checker. Retrieved November 17, 2020, from <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Mehdi, S., & Chawla, R. (2013). Chapter-05 Classification of Diabetes. *Essentials of Blood Banking*, 36–40.
- Meshram, D. M., Langade, D. G., Kinagi, S. B., Naikwadi, A. A., Morye, V., & Chopra, D. (2005). Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of glimepiride 2 mg pluspioglitazone 15 mg plus metformin SR 500 mg in the management of patients with type-2 diabetes mellitus. *Journal of the Indian Medical Association*, 103(8), 447–450.
- Meyer, M. R., Clegg, D. J., Prossnitz, E. R., & Barton, M. (2011). Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiologica*, 203(1), 259-269.
- MIMS. (2020). Glimepiride: Indication, Dosage, Side Effect, Precaution | MIMS Indonesia. Retrieved September 13, 2020, from <https://mims.com/indonesia/drug/info/glimepiride?mtype=generic#>
- Mongisidi, G. (2015). Hubungan Antara Status Sosio-Ekonomi dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Poliklinik Interna Blu RSUP Pof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 2(1), 8.
- Müller-Wieland, P. D. med D., Nauck, M., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Schleicher, E., Müller, U. A., Heinemann, L. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetologe*, 15(2), 128–134.
- Müller, G. (2005). The mode of action of the antidiabetic drug glimepiride-beyond insulin secretion. *Current Medicinal Chemistry: Immunology, Endocrine and Metabolic Agents*, 5(6), 499–518.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 4369359, Sitagliptin. Retrieved September 23, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sitagliptin>.

- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 2468, Buformin. Retrieved September 23, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Buformin>.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 41774, Acarbose. Retrieved September 23, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acarbose>.
- National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 10096344, Linagliptin. Retrieved September 28, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linagliptin>.
- Niemi, M., Backman, J. T., Neuvonen, M., & Neuvonen, P. J. (2003). Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 56(4), 427-432.
- Nurlaelah, I., Mukaddas, A., & Faustine, I. (2015). Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Melitus (Dm) Dengan Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan Rsud Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal)*, 1(1), 35-41.
- Okoro, R. N., Nmeka, C., & Erah, P. O. (2018). Utilization study of antidiabetes medicines at a tertiary care hospital in Nigeria. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 109–115.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journal*.
- Parveen, N., Roy, A., & Prasad, P. (2017). UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences Available at www.ukjpb.com Diabetes Mellitus – Pathophysiology & Herbal Management, 5(5), 34–42.
- Patel, P. S., Rana, D. A., Suthar, J. V., Malhotra, S. D., & Patel, V. J. (2014). A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5(2), 44.
- Perkeni. (2015). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. PERKENI. Jakarta.
- Perkeni. (2019). Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. PERKENI. Jakarta.
- Pöch, G. (1993). Synergism/potentiation and antagonism—phenomena and mechanisms. In *Combined Effects of Drugs and Toxic Agents* (pp. 39-53). Springer, Vienna.

- Qaseem, A., Wilt, T. J., Kansagara, D., Horwitch, C., Barry, M. J., & Forciea, M. A. (2018). Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 168(8), 569-576.
- Rahayu, K. B., Saraswati, L. D., & Setyawan, H. (2018). FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KADAR GULA DARAH PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 (STUDI DI WILAYAH KERJA PUSKESMAS KEDUNGMUNDU KOTA SEMARANG. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*, 6(2), 19-28.
- Rahayuningsih, N. (2017). EVALUASI KERASIONALAN PENGOBATAN DIABETES MELITUS TIPE 2 PADA PASIEN RAWAT INAP DI RSUD dr. SOEKARDJO TASIKMALAYA. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 17(1), 183-197.
- Rave, K., Flesch, S., Kühn-Velten, W. N., Hompesch, B. C., Heinemann, L., & Heise, T. (2005). Enhancement of blood glucose lowering effect of a sulfonylurea when coadministered with an ACE inhibitor: results of a glucose-clamp study. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 21(5), 459–464.
- Reinhard, E., Kamaluddin, M. T., & Melizah, A. (2019). Potensi Terjadinya Interaksi Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Usia Lanjut. *SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE*, 2(3), 205-210.
- Rochmah, W. (2006). Diabetes melitus pada usia lanjut. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi, 4*, 1915-18.
- Rosenkranz, B. (1996). Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Hormone and Metabolic Research*, 28(9), 434–439.
- Roßkamp, R., Wernicke-Panten, K., & Draeger, E. (1996). Clinical profile of the novel sulphonylurea glimepiride. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 31(SUPPL.).
- Rumiyati. 2008. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Lima Wilayah DKI Jakarta Tahun 2006. Tesis. Depok: FKMUI.
- Rwegerera, G. M., Moshomo, T., Gaenamong, M., Oyewo, T. A., Gollakota, S., Mhimbira, F. A., Fadare, J., Godman, B., Meyer, J. C., & Rivera, Y. P. (2017). Antidiabetic medication adherence and associated factors among patients in Botswana; implications for the future.

- Samarinda, L. G. S. D., & Simbolon, O. M. (2020). POTENSI INTERAKSI ANTAR OBAT PADA PASIEN RAWAT INAP DIABETES MELITUS TIPE-2 DENGAN KOMORBIDITAS HIPERTENSI.
- Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60(9), 1586–1593.
- Sari, F. D., Inayah, I., & Hamidy, M. Y. (2016). *Pola penggunaan obat anti hiperglikemik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap di Rumah Sakit X Pekanbaru tahun 2014* (Doctoral dissertation, Riau University).
- Sato, A. (2014). Indicators of glycemic control--hemoglobin A1c (HbA1c), glycated albumin (GA), and 1, 5-anhydroglucitol (1, 5-AG). *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology*, 62(1), 45-52.
- Schneider, J. (1996). An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Hormone and Metabolic Research*, 28(9), 413–418.
- SEE, T. T., LEE, S. P., CHEN, H. F., & LEE, H. Y. (2003). The Effect of Glimepiride on Glycemic Control. *Journal of Food and Drug Analysis*, 11(1)
- Selly, A. G. (2018). Rasionalitas penggunaan obat antidiabetes pada pasien DM tipe 2 rawat inap di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang periode 2018.
- Sharma, S., Tandon, V. R., & Roshi, A. M. (2016). Prescribing pattern of oral antihyperglycaemic drugs, rationality and adherence to American Diabetes Association (ADA) treatment guidelines among type 2 diabetes mellitus (T2DM) postmenopausal women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: Jcdr*, 10(1), OC11.
- Singh, D., Sawlani, K. K., Chaudhary, S. C., Kumar, N., Sachan, A. K., Nath, R., Barua, S., & Resident, J. (2020). Drug utilization study of drugs used in treatment of diabetes mellitus in medicine OPD of a tertiary care hospital in northern India. *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*, 4(4), 120. <https://doi.org/10.18231/j.ijcaap.2019.025>
- Sirait, A. M., Sulistiowati, E., Sihombing, M., Kusuma, A., & Idayani, S. (2015). Insiden dan Faktor Resiko Diabetes Melitus Pada Orang Dewasa Di Kota Bogor Studi Kohor Prospektif Faktor Resiko Penyakit Tidak Menular. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 18(2), 151-160.
- Song, D. K., & Ashcroft, F. M. (2001). Glimepiride block of cloned β -cell, cardiac and smooth muscle KATP channels. *British Journal of Pharmacology*, 133(1), 193–199.

- Sultana, G., Kapur, P., Aqil, M., Alam, M. S., & Pillai, K. K. (2010). Drug utilization of oral hypoglycemic agents in a university teaching hospital in India. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(3), 267–277.
- Toyota, Y., Nomura, S., Makishima, M., Hashimoto, Y., & Ishikawa, M. (2017). Structure-activity relationships of rosiglitazone for peroxisome proliferator-activated receptor gamma transrepression. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(12), 2776-2780.
- Usman, J., Rahman, D., Rosdiana, R., & Sulaiman, N. (2020). Factors Associated with the Incidence of Diabetes Mellitus to Patients in RSUD Haji Makassar. *Jurnal Komunitas Kesehatan Masyarakat*, 2(1), 16-22.
- Viollet, B., Guigas, B., Garcia, N. S., Leclerc, J., Foretz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science*, 122(6), 253-270.
- WHO. (2020, June 8). Diabetes. Retrieved July 20, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- WHO. (2020). Diabetes. Retrieved July 20, 2020, from https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1