

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIDIABETIKA
ORAL PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS
TIPE 2 DI KLINIK PT PERTAMINA (PERSERO)
MARKETING & TRADING REGION II SUMBAGSEL
PERIODE JANUARI – DESEMBER 2010**

Skripsi

**Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)**



**Oleh:
Likoh
54081001099**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

S
616.462 07

Luk

82

2012

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIDIABETIKA
ORAL PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS
TIPE 2 DI KLINIK PT PERTAMINA (PERSERO)
MARKETING & TRADING REGION II SUMBAGSEL
PERIODE JANUARI – DESEMBER 2010**

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)



Oleh:
Likoh
54081001099

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2012**

HALAMAN PENGESAHAN

**RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIDIABETIKA ORAL
PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI
KLINIK PT PERTAMINA (PERSERO) MARKETING &
TRADING REGION II SUMBAGSEL PERIODE
JANUARI – DESEMBER 2010**

Oleh:
LIKOH
54081001099

SKRIPSI

Untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
Telah diuji oleh tim penguji dan disetujui oleh pembimbing.

Palembang, 12 Januari 2012

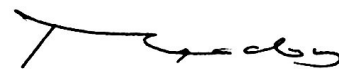
Pembimbing I



Prof. Dr. dr. H.M.T. Kamaluddin, MSc, Sp.FK

NIP. 19520930 198201 1 011

Pembimbing II



dr. Theodorus, M.Med.Sc

NIP. 19600915 198903 1 005

**Mengetahui,
Pembantu Dekan 1**



dr. Erial Bahar, MSc.
NIP. 19511114 197701 1 001

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau dokter~~), 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 tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini, terdapat karya atau pendapat yang telah dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terjadi penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 7 Januari 2012
Yang membuat pernyataan,

Likoh
NIM 54081001099



ABSTRAK
RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIDIABETIKA ORAL
PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI
KLINIK PT PERTAMINA (PERSERO) MARKETING
& TRADING REGION II SUMBAGSEL
PERIODE JANUARI – DESEMBER 2010

(Likoh, 2012, 165 hal)

Latar Belakang: Masalah pengobatan irasional sudah menjadi masalah di dunia, tidak terkecuali di Klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel, dan memiliki dampak penurunan kualitas pengobatan yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas; meningkatkan biaya pengobatan; meningkatkan efek yang tidak diinginkan; dampak psikososial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik tersebut.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif berupa studi penggunaan obat dari bulan Oktober sampai Desember 2011 di Klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel. Populasi dan sampel penelitian diambil dari rekam medis penderita diabetes mellitus yang menggunakan antidiabetika oral dari bulan Januari – Desember 2010. Variabel – variabel penelitian adalah pola penggunaan, dosis, frekuensi pemberian, waktu pemberian, kontraindikasi, interaksi, *follow up*, jenis, dan keefektifan.

Hasil: Penderita diabetes mellitus diterapi dengan glimepiride 2 mg dan 4 mg satu kali per hari dalam bentuk kombinasi dengan metformin 1000 mg satu kali per hari. Obat yang paling sering dikombinasikan dengan antidiabetika oral adalah golongan OAINS. Dosis dan frekuensi pemberian tepat terdapat pada 51,5 % dan 65,6 %. Interaksi yang menimbulkan efek merugikan terdapat pada 65,0%. Kontraindikasi tidak terdapat pada sampel. Keefektifan penggunaan antidiabetika oral hanya terdapat pada 8,7%. *Follow up*, berupa penggantian atau penambahan obat dengan dosis, frekuensi yang benar pada pengobatan yang tidak efektif dan/atau tidak aman, terdapat pada 37,0%. Antidiabetika oral generik (generik dan generik bermerek) digunakan pada 36,6% sampel.

Simpulan: Penggunaan antidiabetika oral tidak rasional. Penulis berharap bahwa penelitian ini dapat menjadi dasar untuk meningkatkan penggunaan antidiabetika oral yang rasional.

Kata kunci: rasionalitas, antidiabetika oral, penderita diabetes mellitus tipe 2

ABSTRACT

RATIONAL USE OF ORAL ANTIDIABETIC DRUGS AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT CLINIC OF PT PERTAMINA (PERSERO) MARKETING & TRADING REGION II SUMBAGSEL FROM JANUARY TO DESEMBER 2010

(Likh, 2012, 165 pages)

Background: Irrational use of drugs has been a problem worldwide, including in clinic of PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel. Irrational use of drugs reduces the quality of drug therapy leading to increase mortality and morbidity, cost of therapy, unwanted effects, and psychosocial impacts. The aim of this research is to determine the rationality of oral antidiabetic drugs use in patient with type 2 diabetes mellitus at the clinic of PT Pertamina.

Methods: Drug utilization study has been done in this study. Data were obtained during October to December 2011 at Clinic of PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel. The population and samples were obtained from medical record of patient with diabetes mellitus who used oral antidiabetic drugs from January to December 2010. The variables were the pattern of drugs use, dose, frequency, time of administration, contraindications, interactions to another drugs, the follow up, generic or brand name of drugs, and the efficacy.

Results: Most patients received glimepiride 2 mg and 4 mg in once a day in combination with metformin 1000 mg once a day. The drugs which were the most often combined with oral antidiabetic drugs were NSAIDs. Precise dose and frequency of administration were in 51,5% and 65,6% samples. Adverse effects existed in 65,0% samples. There was no contraindication. The efficacy existed only in 8,7% samples. The follow up, replacement and add drugs which have the rational dose and frequency of administration, was 37,0% samples. Generic (generic and brand) oral antidiabetic drugs were 36,6% samples.

Conclusion: Oral antidiabetic drugs usage was irrational. Hopefully the results of this study will serve as a basis for the rationality of oral antidiabetic drugs can be increased.

Key word: rational, oral antidiabetic drugs, patient with diabetes mellitus

HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan kesempatan, hikmat, dan anugrah-Nya sehingga skripsi ini bisa selesai tepat waktu. Skripsi ini juga saya persembahkan buat hasil usaha saya selama mengejar gelar sarjana kedokteran.

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada mama, papa, dan saudara-saudaraku yang sudah memberi semangat dan doa dalam menyusun skripsi ini.

Terima kasih kepada Prof. Dr. dr. H. M. T Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK sebagai dosen pembimbing substansi yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing dan memberikan masukan kepada saya yang bermanfaat dan mengubah cara pandang saya terhadap suatu skripsi.

Terima kasih kepada dr. Theodorus, M.Med.Sc sebagai dosen pembimbing metodologi yang telah meluangkan waktu dan menceritakan pengalaman-pengalaman yang bermanfaat bagi diri saya dan skripsi ini.

Serta terima kasih kepada dr. Liniyanti D.Oswari MNS, MSc sebagai dosen penguji saya yang telah memberikan masukan dan saran sehingga skripsi ini dapat selesai dengan hasil yang lebih baik.

Terima kasih kepada teman-teman kelompok belajar dimas, anton, philo, ervine, ce etha, sella, sugi, ucup yang telah menemani dalam proses pembelajaran selama di fakultas kedokteran dan pembuatan skripsi ini.

Terima kasih juga kepada teman-teman angkatan 2008 atas kerjasamanya selama tiga setengah tahun ini, semoga kebersamaan kita akan tetap ada.

Akhirnya, terima kasih kepada semua yang namanya tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Terima kasih ...

KATA PENGANTAR

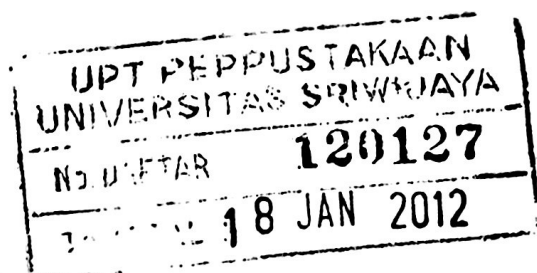
Dalam menyusun proposal ini, pertama-tama saya bersyukur kepada Tuhan Yesus Kristus yang atas rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya yang berjudul “Rasionalitas Penggunaan Antidiabetika Oral Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 di Klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel Januari – Desember 2010”. Penulisan skripsi merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

Melalui kesempatan yang sangat berharga ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. H. M. T Kamaluddin, M.Sc, Sp.FK sebagai pembimbing substansi dan dr. Theodorus, M.Med.Sc sebagai pembimbing metodologi penelitian yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam pelaksanaan bimbingan, pengarahan, dorongan dalam rangka penyelesaian skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dr.Liniyanti D.Oswari MNS, MSc yang sebagai penguji yang telah memberikan pengarahan dan saran untuk perkembangan dan penyelesaian skripsi ini. Secara khusus penulis menyampaikan terima kasih kepada keluarga yang telah memberikan dorongan dan bantu serta pengertian kepada penulis. Dan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu dalam kesempatan ini. Semoga Tuhan Yesus Kristus memberikan imbalan yang setimpal atas segala bantuan yang telah diberikan.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saya harapkan kepada para pembaca dapat memberikan masukan-masukan untuk kesempurnaan proposal ini. Pertanyaan, kritik, dan saran dari pembaca dapat dikirim ke e-mail penulis (likohtimothy@yahoo.co.id)

Palembang, 7 Januari 2012

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	4
Tujuan Penelitian	4
Tujuan Umum	4
Tujuan Khusus	4
Manfaat Penelitian	5
Institusi	6
Masyarakat	6
Peneliti	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
Diabetes Mellitus Tipe 2	7
Definisi Diabetes Mellitus Tipe 2	7
Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2	7
Diagnosis Diabetes Mellitus Tipe 2	7
Komplikasi dari Diabetes Mellitus Tipe 2	9
Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2	10
Hubungan Antara HbA _{1c} dan Glukosa Plasma	12

Anti Diabetik Oral	14
Definisi Anti Diabetik Oral	14
Macam-Macam Anti Diabetik Oral	14
Sulfonylurea	15
Sejarah dan Pembagian Sulfonylurea	15
Mekanisme Kerja Sulfonylurea	16
Farmakokinetik Sulfonylurea	17
Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Sulfonylurea	19
Efikasi Sulfonylurea	20
Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Sulfonylurea	21
Interaksi Sulfonylurea dengan Obat Lain	22
Nama Generik dan Paten Sulfonylurea	23
Biguanide	23
Sejarah Biguanide	23
Mekanisme Kerja Biguanide	24
Farmakokinetik Biguanide	25
Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Biguanide	26
Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Biguanide	27
Efikasi Biguanide	28
Interaksi Biguanide dengan Obat Lain	29
Nama Generik dan Paten Biguanide	31
Thiazolidinedione	31
Sejarah Thiazolidinedione	31
Mekanisme Kerja Thiazolidinedione	31
Farmakokinetik Thiazolidinedione	33
Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Thiazolidinedione	34
Efikasi Thiazolidinedione	34
Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Thiazolidinedione	35
Interaksi Thiazolidinedione dengan Obat Lain	36
Nama Generik dan Paten Thiazolidinedione	38
Meglitinide	38
Sejarah Meglitinide	38
Mekanisme Kerja Meglitinide	38
Farmakokinetik Meglitinide	39
Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Meglitinide	39
Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Meglitinide	40
Interaksi Meglitinide dengan Obat Lain	41
Efikasi Meglitinide	42
Nama Generik dan Paten Meglitinide	42
<i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	42

Sejarah <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	42
Mekanisme Kerja <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	42
Farmakokinetik <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	43
Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	44
Efikasi <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	45
Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	46
Interaksi <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i> dengan Obat Lain	47
Nama Generik dan Paten <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	48
Gliptin	48
Sejarah Gliptin	48
Mekanisme Kerja Gliptin	48
Farmakokinetik Gliptin	49
Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Gliptin	50
Efikasi Gliptin	51
Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Gliptin	51
Interaksi Gliptin dengan Obat Lain	52
Nama Generik dan Paten Gliptin	53
Kombinasi Tetap Anti Diabetik Oral	53
Penggunaan Obat yang Rasional	54
Definisi Penggunaan Obat yang Rasional	54
Proses Membuat Pengobatan yang Rasional	54
Ciri Pemakaian Obat yang Tidak Rasional	59
Penyebab Penggunaan Obat yang Tidak Rasional	60
Dampak Negatif Pemakaian Obat yang Tidak Rasional	61
Kerangka Teori	63
Kerangka Konsep	64
BAB III METODE PENELITIAN	65
Jenis Penelitian	65
Waktu dan Tempat Penelitian	65
Populasi dan Sampel Penelitian	65
Variabel Penelitian	66
Definisi Operasional Penelitian	67
Metode Pengumpulan Data Penelitian	69
Cara Pengolahan dan Analisis Data Penelitian	70

Alur Penelitian	74
Jadwal Penelitian	75
Anggaran Penelitian	76
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	77
Karakteristik Sampel	76
Jenis Kelamin Sampel	77
Umur Sampel	78
Pemeriksaan Gula Darah dan HbA _{1c}	79
Pola Penggunaan Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	81
Pola Penggunaan Ditinjau dari Golongan Antidiabetika Oral	81
Pola Penggunaan Ditinjau dari Dosis Antidiabetika Oral	86
Pola Penggunaan Ditinjau dari Jenis Antidiabetika Oral, Generik atau Paten	89
Pola Penggunaan Ditinjau dari Frekuensi Pemberian Antidiabetika Oral	90
Pola Penggunaan Ditinjau dari Waktu Pemberian Antidiabetika Oral	93
Pola Penggunaan Ditinjau dari Jenis Penggunaan Antidiabetika Oral, Tunggal atau Kombinasi	93
Pola Penggunaan Ditinjau dari Interaksi Antidiabetika dengan Obat Lain	95
Dosis Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	104
Frekuensi Pemberian Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	108
Waktu Pemberian Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	111
Kontraindikasi Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	111
Efek yang Timbul dari Interaksi Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	113
Keefektifan Penggunaan Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	114
Follow Up Penggunaan Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	117
Rasionalitas Penggunaan Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	117
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	120
Simpulan	120
Saran	120
Teoritis	120
Saran	121
Daftar Pustaka	123

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2	7
2	Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus	8
3	Sasaran Penatalaksanaan Diabetes Mellitus	10
4	Rekomendasi Nutrisi Pada Pasien Dewasa dengan Diabetes	11
5	Hubungan Antara Kadar HbA _{1c}	13
6	Kelas Dari Anti Diabetik Oral dan Mekanisme Kerjanya	14
7	Farmakokinetik Sulfonylurea	18
8	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Sulfonylurea	19
9	Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Sulfonylurea	21
10	Interaksi Sulfonylurea dengan Obat Lain	22
11	Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Biguanide	27
12	Interaksi Biguanide dengan Obat Lain	29
13	Farmakokinetik Thiazolidinediones	33
14	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Thiazolidinediones ..	34
15	Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Thiazolidinediones	35
16	Interaksi Thiazolidinediones dengan Obat Lain	36
17	Farmakokinetik Meglitinide	39
18	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Meglitinide	39
19	Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Meglitinide	41
20	Interaksi Meglitinide dengan Obat Lain	40
21	Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping <i>Alpha Glucosidase inhibitors</i>	44
22	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	46
23	Interaksi <i>Alpha Glucosidase inhibitors</i> dengan Obat Lain	47
24	Indikasi, Kontraindikasi, dan Efek Samping Gliptin	50
25	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Gliptin	51
26	Interaksi Gliptin dengan Obat Lain	52

27	Kombinasi Tetap Anti Diabetik Oral	53
28	Frekuensi dan Persentase Diabetes Mellitus Berdasarkan Jenis Kelamin	77
29	Frekuensi dan Persentase Diabetes Mellitus Berdasarkan Kelompok Umur.....	78
30	Frekuensi dan Persentase Gula Darah Puasa	79
31	Frekuensi dan Persentase Gula Darah <i>Post-Prandial</i> (GPP)	79
32	Frekuensi dan Persentase HbA _{1c}	80
33	Frekuensi dan Persentase Golongan Antidiabetika Oral	81
34	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Gula Darah Puasa dan Golongan Antidiabetika Oral	83
35	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Gula Darah <i>Post-Prandial</i> dan Golongan Antidiabetika Oral	84
36	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari HbA _{1c} dan Golongan Antidiabetika Oral	85
37	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Dosis Glimepiride	86
38	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Dosis Metformin	87
39	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Dosis Pioglitazone.....	88
40	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Jenis Antidiabetika Oral, Genetik atau Paten	89
41	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Frekuensi Pemberian Glimepiride	90
42	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Frekuensi Pemberian Metformin	91
43	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Frekuensi Pemberian Pioglitazone	92
44	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Jenis Penggunaan Antidiabetika Oral, Tunggal atau Kombinasi	93
45	Frekuensi dan Persentase Jenis Penggunaan Antidiabetika Oral, Tunggal atau Kombinasi	94
46	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Interaksi Glimepiride dengan Obat Lain	95

47	Frekuensi dan Persentase Obat yang Menimbulkan Interaksi Potensiasi pada Glimpiride	97
48	Frekuensi dan Persentase Obat yang Menimbulkan Interaksi Antagonis pada Glimpiride	99
49	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Interaksi Metformin dengan Obat Lain	100
50	Frekuensi dan Persentase Obat yang Menimbulkan Interaksi Potensiasi pada Metformin	101
51	Frekuensi dan Persentase Obat yang Menimbulkan Interaksi Antagonis pada Metformin	102
52	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Interaksi Pioglitazone dengan Obat Lain	103
53	Frekuensi dan Persentase Obat yang Menimbulkan Interaksi Antagonis pada Pioglitazone	103
54	Frekuensi dan Persentase Pola Penggunaan Ditinjau dari Interaksi Akarbose dengan Obat Lain	104
55	Frekuensi dan Persentase Dosis Glimpiride	104
56	Frekuensi dan Persentase Dosis Metformin	105
57	Frekuensi dan Persentase Frekuensi Pemberian Glimpiride	108
58	Frekuensi dan Persentase Frekuensi Pemberian Metformin	109
59	Frekuensi dan Persentase Frekuensi Pemberian Pioglitazone	109
60	Frekuensi dan Persentase Efek yang Timbul dari Interaksi Antidiabetika Oral	113
61	Frekuensi dan Persentase Keefektifan Penggunaan Antidiabetika Oral	114
62	Frekuensi dan Persentase Keefektifan Penggunaan Antidiabetika Oral dan Jenis Antidiabetika, Tunggal atau Kombinasi	115
63	Frekuensi dan Persentase Keefektifan Penggunaan Antidiabetika Oral dan Dosis Antidiabetika Oral	116
64	Frekuensi dan Persentase Follow Up Penggunaan Antidiabetika Oral	117
65	Rasionalitas Penggunaan Antidiabetika Oral pada Penderita Diabetes Mellitus	119
66	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Sulfonylurea II	131
67	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Biguanide	132

68	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Thiazolidinedione II	133
69	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Meglitinide II	133
70	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i> II	134
71	Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Gliptin II	134
72	Interaksi Sulfonylurea dengan Obat Lain II	135
73	Interaksi Biguanide dengan Obat Lain II	136
74	Interaksi Thiazolidinedione dengan Obat Lain II	138
75	Interaksi Meglitinide dengan Obat Lain II	139
76	Interaksi <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i> dengan Obat Lain II	140
77	Interaksi Gliptin dengan Obat Lain II	141
78	Kontraindikasi Sulfonylurea	143
79	Kontraindikasi Thiazolidinedione	143
80	Kontraindikasi Biguanide	144
81	Kontraindikasi Meglitinide	145
82	Kontraindikasi <i>Alpha Glucosidase Inhibitors</i>	145
83	Kontraindikasi Gliptin	145

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Algoritma Diagnosis Diabetes Mellitus	8
2	Mekanisme Kerja Antidiabetika Oral	15
3	Mekanisme Kerja Sulfonylurea	17
4	Mekanisme Kerja Biguanide	25
5	Mekanisme Kerja Thiazolidinedione	32
6	Kerangka Teori	63
7	Kerangka Konsep	64
8	Alur Penelitian	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Dosis, Cara Pemberian, dan Frekuensi Pemberian Antidiabetika Oral ..	131
2 Interaksi Antidiabetika Oral dengan Obat Lain	135
3 Kontraindikasi Antidiabetika Oral	143
4 Data Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Klinik Pertamina	146
5 Surat Keterangan Penelitian	150
6 Biodata	151

Daftar Singkatan

Singkatan	Nama	Pemakaian pertama kali pada halaman
DM	Diabetes Mellitus	1
WHO	<i>World Health Organization</i>	1
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>	1
Riskesdas	Riset Kesehatan Dasar	1
ADA	<i>American Diabetes Association</i>	2
HbA _{1c}	<i>Glycated hemoglobin</i>	2
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>	3
ADO	Antidiabetika oral	6
KAD	Ketoasidosis Diabetika	9
HHNKC	Hiperglikemi, hiperosmolar, koma nonketotic	9
SUR1	<i>Cytosolic Surface of Sulfonylurea Receptor 1</i>	14
PPAR- γ	<i>Peroxisome proliferator – activated receptor</i>	14
DPP-4	<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>	15
p.o	Per oral	19
q.d.	Satu kali per hari	19
b.i.d.	Dua kali per hari	19
m.a.c	Menit sebelum makan	19
t.i.d.	Tiga kali per hari	19
w.f.	Dengan makanan	20
OAINS	Obat Antiinflamasi Non Steroid	23
GLUT-4	<i>Glucose Transporter Type 4</i>	24
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>	29
div.	Dibagi	34
q.i.d	Empat kali per hari	39
GIP	<i>Glucose Dependent Insulinotropic Peptide</i>	43
GLP – 1	<i>Glucagon-like-Peptide-1</i>	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang menempati angka prevalensi tertinggi di dunia saat ini, dan akan cenderung meningkat di masa yang akan datang. Berdasarkan laporan dan perkiraan World Health Organization (WHO) dan International Diabetes Federation (IDF), prevalensi DM adalah 2.8% pada tahun 2000 dan akan menjadi 4.4% pada tahun 2030. Jumlah total populasi dengan DM akan meningkat dari 171 juta pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030.¹ Laporan tersebut juga menyatakan bahwa Indonesia berada di posisi keempat prevalensi DM terbanyak di dunia setelah India (31,7 juta orang), Cina (20,8 juta), dan AS (17,7 juta orang). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, diperoleh bahwa prevalensi DM total adalah 5,7%; proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%. Dan daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8%.² Prevalensi DM di Palembang pada tahun 2009 yang dilaporkan oleh Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Selatan adalah 28,72%.³

Diabetes mellitus diklasifikasikan berdasarkan proses patogenesis yang akan berlanjut pada hiperglikemia, yaitu DM tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 adalah dampak dari defisiensi insulin, komplik atau tidak komplik; dan biasanya terjadi pada individu dibawah umur 30 tahun. DM tipe 2 adalah sekumpulan gangguan yang dikarakteristikan dengan resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa; dan biasanya terjadi seiring dengan meningkatnya usia, terutama pada pasien obesitas. Terjadinya DM tipe 2 adalah suatu interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang berperan penting pada perjalanan penyakit, terutama tingginya asupan kalori yang akan menjadi obesitas dan gaya hidup yang santai.^{4,5}

Secara epidemiologik diabetes mellitus tipe 2 seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset atau mulai terjadinya diabetes adalah lima sampai tujuh tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi dini.⁶⁻⁹ Diperkirakan sampai dengan 30% penderita diabetes mellitus tidak terdiagnosis.¹⁰ Penderita yang tidak terdiagnosis dini memiliki risiko yang tinggi untuk menderita komplikasi dari diabetes mellitus, seperti penyakit jantung, stroke, penyakit ginjal. Komplikasi spesifik dari DM tipe 2 terjadi antara 20-50% pada pasien-pasien yang baru didiagnosis menderita DM tipe 2.

Pengobatan DM tipe 2 meliputi kontrol gula darah, penanganan kondisi yang berhubungan dengan DM tipe 2 (obesitas, hipertensi, dislipidemia, penyakit kardiovaskular) dan penanganan komplikasi dari DM. Pengobatan dari diabetes mellitus tipe 2 meliputi perubahan gaya hidup dan intervensi farmakoterapi agar dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes. Komponen dari perubahan gaya hidup meliputi konseling nutrisi, rekomendasi olahraga, dan edukasi tentang diabetes secara komprehensif. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan target dari pengobatan diabetes meliputi HbA_{1c} kurang dari 7%, gula darah puasa 70-130 mg/dL, dan gula darah postprandial kurang dari 180 mg/dL.^{11,12} Pengobatan diabetes secara farmakologi pertama kali diperkenalkan di Amerika Serikat dengan peluncuran beberapa obat yang dibuat berdasarkan patofisiologi dari diabetes. Terapi pada DM tipe 2 dapat dibagi menjadi obat-obatan yang bekerja sebagai *insulin sensitizer* yang bekerja pada hepar (biguanide), *insulin sensitizer* yang bekerja pada jaringan perifer (thiazolidinedione), *insulin secretagogous* (sulfonilurea, meglitinide, gliptin), dan memperlambat absorpsi karbohidrat (*α-Glucosidase Inhibitors*).¹³⁻¹⁵

Pasien pada penderita DM tipe 2 sangat bergantung pada derajat hiperglikemi. Pasien DM tipe 2 yang mengalami hiperglikemia ringan sampai sedang(gula darah puasa 200-250 mg/dL sering memberikan respon yang baik dengan antidiabetika oral tunggal. Pada pasien dengan hiperglikemia berat (gula darah puasa > 250 mg/dL) sering kali tidak mencapai normoglikemia dengan antidiabetika oral tunggal. American Diabetes Association (ADA) dan European

Association for the Study of Diabetes (EASD) merekomendasikan metformin sebagai pengobatan awal yang dikombinasi dengan perubahan gaya hidup dalam penurunan gula darah tanpa risiko hipoglikemi.¹⁶ Metformin direkomendasikan sebagai pengobatan awal karena keefektifannya, efek samping yang rendah, dan relatif murah. Apabila kontrol gula darah tidak dicapai dengan terapi tersebut, dapat diberikan kombinasi antidiabetika oral lainnya, bahkan insulin.

Secara umum pengobatan rasional adalah pengobatan yang efektif dan aman. Menurut WHO terdiri dari beberapa langkah, yaitu menentukan dengan tepat apa yang menjadi masalah pasien (diagnosis). Menentukan tujuan dari terapi; memilih obat yang telah terbukti keefektifan dan keamanannya; menentukan dosis serta frekuensi dan cara pemberian obat; obat yang diberikan tidak kontraindikasi dengan hasil diagnosis; jika obat yang diberikan lebih dari satu, interaksi obat tidak merugikan. Memulai terapi, sebagai contoh dengan menulis resep yang akurat dan memberikan kepada pasien informasi dan intruksi yang jelas. Dan melakukan *monitoring* pada hasil pengobatan.¹⁷

Pengobatan yang diterapkan baik oleh pasien maupun dokter dan tempat pelayanan kesehatan tidaklah selalu memenuhi kriteria pengobatan rasional dan dapat diklasifikasikan sebagai pengobatan yang irasional. Secara umum pengobatan irasional ditunjukkan dengan beberapa, antara lain penggunaan obat saat obat tersebut tidak diindikasikan; penggunaan obat yang salah untuk kondisi yang spesifik; menggunakan obat yang belum pasti keamanannya, penggunaan obat yang keefektifannya belum terbukti; tidak memberikan obat-obatan yang tersedia, aman, dan efektif; penggunaan obat yang tepat dengan cara pemberian, dosis, dan durasi yang tidak tepat; penggunaan obat-obat mahal yang tidak berguna.^{18 - 22} Bentuk ketidakrasionalan pemakaian obat juga dapat dikelompokkan sebagai peresepan boros (*extravagant*), peresepan berlebihan (*over prescribing*), peresepan yang salah (*incorrect prescribing*), peresepan majemuk (*multiple prescribing*), peresepan kurang (*under prescribing*).

Masalah pengobatan yang irasional sudah menjadi masalah dunia dan memiliki dampak penurunan kualitas pengobatan yang akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas; meningkatkan biaya pengobatan, meningkatkan efek

yang tidak diinginkan, seperti efek samping obat dan timbulnya resistensi obat; dampak psikososial, seperti pasien menjadi percaya bahwa “ satu obat untuk setiap penyakit “. Peresepan dengan jumlah obat yang banyak (polifarmasi), penggunaan obat secara injeksi dan kepatuhan pasien yang rendah adalah masalah pengobatan irasional di Indonesia.^{23,24} Dalam suatu studi, lebih dari 50% pasien menerima lebih dari empat atau lebih obat dalam suatu peresepan yang dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat dan berkurangnya kepatuhan pasien.²⁵

PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel memiliki upaya kesehatan, khususnya klinik, yang cukup baik dan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 yang cukup tinggi. Pasien DM di klinik tersebut dirawat dan apabila memiliki komplikasi akan dirujuk ke rumah sakit. Penelitian tentang rasionalitas penggunaan obat antidiabetik oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik perlu dilakukan karena penggunaan obat antidiabetik oral sebagai lini pertama pada diabetes mellitus tipe 2 yang irasional dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel Palembang rasional ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diketahui rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diidentifikasi pola penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel.

2. Ditentukan rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel dengan menilai dosis, waktu pemberian, dan frekuensi pemberian antidiabetika oral.
3. Ditentukan rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel dengan menilai ada atau tidaknya gejala, tanda, dan penyakit yang merupakan kontraindikasi dari penggunaan antidiabetika oral.
4. Ditentukan rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel dengan menilai efek merugikan sebagai hasil interaksi antara antidiabetika oral dengan obat-obat lain.
5. Ditentukan rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel dengan menilai ada atau tidaknya *follow up* jika pengobatan ternyata tidak efektif dan/atau tidak aman.
6. Ditentukan rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel dengan menilai biaya pengobatan dilihat dari penggunaan jenis ; generik (generik dan generik bermerek) atau paten.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Institusi

1. Gambaran efektifitas dan keamanan penggunaan obat antidiabetik oral (ADO) pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel.
2. Informasi dalam menyusun suatu hipotesis untuk diuji melalui studi analitik tentang faktor penyebab dan dampak penggunaan

antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus secara tidak rasional.

3. Pertimbangan bahwa kemungkinan salah satu penyebab masalah kesehatan di masyarakat adalah penggunaan antidiabetika oral secara tidak rasional.

4. Dasar pertimbangan bagi kalangan medis agar segera merasionalisasi penggunaan obat seperti penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2.

1.4.2 Masyarakat

1. Informasi tentang pentingnya penggunaan antidiabetika oral yang rasional pada penderita diabetes mellitus tipe 2.

2. Mengurangi biaya pengobatan pasien.

3. Meningkatkan efektifitas penggunaan antidiabetik oral.

1.4.3 Peneliti

1. Salah satu syarat kelulusan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran

2. Menambah ilmu pengetahuan tentang rasionalitas penggunaan obat, khususnya antidiabetika oral.

3. Pengalaman dalam melakukan penelitian di bidang kedokteran.

25. MOH Republic of Indonesia. Integrated analysis of focused problem assessments on drug management and use and design interventions. Washington DC: International Science and Technology Institute Inc; 1990.
26. Dinas kesehatan Palembang. Profil kesehatan kota Palembang 2006. Palembang, Indonesia; 2007.
27. WHO. Report of a WHO consultation. definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO; 1999.
28. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2002; 17: 207 – 11.
29. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ (2008). Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1473–8.
30. Henquin JC. 1992. The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonylureas: How did the mother compound work? *Diabetologia.* 1992; 35: 907 – 12.
31. Ashcroft FM., Gribble FM. ATP - sensitive K⁺ channels and insulin secretion: Their role in health and disease. *Diabetologia.* 1999; 42: 903 – 19.
32. Gribble FM, Reimann F. Pharmacological modulation of K- ATP channels. *Biochem Soc Trans:* 2002; 30: 333 – 9.
33. Rorsman P, Renstrom E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 2003; 46: 1029 – 1045 .
34. Ball AJ, Flatt PR, McClenaghan NH. Desensitization of sulphonylurea and nutrient - induced insulin secretion following prolonged treatment with glibenclamide. *Eur J Pharmacol.* 2000; 408: 327 – 33.
35. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev.* 1999;7 : 139 – 51.
36. Groop LC. Sulphonylureas in NIDDM. *Diabetes Care.* 1992; 15 : 1737 – 54.
37. Rendell M. The Role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes. *Drugs.* 2004; 64: 1339 – 58.
38. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2005; 65: 385 – 11.
39. Krentz AJ, Patel MB, Bailey CJ. New drugs for type 2 diabetes: what is their place in therapy? *Drugs.* 2008; 68: 2131 – 62.

40. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M; et al. GUIDE study: double - blind comparison of once - daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535 – 42.
41. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diabet Int.* 2004; 21: 115 – 7.
42. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care.* 1992; 15: 755 – 72.
43. Zhou G, Myers R, Li Y. Role of AMP - activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001; 108: 1167 – 74.
44. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 1995; 333: 550 – 4.
45. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30: 359 – 71.
46. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetologia.* 2006; 49: 434 – 41.
47. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev.* 1998; 6: 89 – 131.
48. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998; 352: 854 – 65.
49. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 44 – 52.
50. Day C. Thiazolidinediones: A new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med.* 1996; 16: 1 – 14.
51. Yki - Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1106 – 18.
52. Staels B, Fruchart J. Therapeutic roles of peroxisome proliferator - activated receptor genes. *Diabetes.* 2005; 54: 2460 – 70 .
53. Semple RK, Chatterjee VK, O' Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006; 116: 581 – 9.
54. Blaschke F, Spanheimer R, Khan M, Law RE. Vascular effects of TZDs: new implications. *Vasc Pharmacol.* 2006; 45: 3 – 18.

55. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427 – 43.
56. Garrino MG, Schmeer W, Nenquin M, Meissner HP, Henquin JC. Mechanism of the stimulation of insulin release in vitro by HB 699, a benzoic acid derivative similar to the non - sulfonylurea moiety of glibenclamide. *Diabetologia.* 1985; 28: 697 – 703.
57. Dornhorst A. Insulotropic meglitinide analogues. *Lancet.* 2001; 358: 1709 – 15.
58. Davies M. Nateglinide: Better post - prandial glucose control. *Prescriber.* 2002; 13: 17 – 27.
59. Blicke JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 113 – 20.
60. Lebovitz HE. Alpha – glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev.* 1998; 6: 132 – 45.
61. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomised double - blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care.* 1992; 22: 960 - 4.
62. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP – NIDDM Trial. *JAMA.* 2003; 290: 486 – 94.
63. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non - insulin - dependent diabetes). *Diabetologia.* 1986; 29: 46 – 52.
64. Deacon CF. Therapeutic strategies based on Glucagon - Like Peptide 1. *Diabetes.* 2004; 53: 2181 – 9.
65. Weber AE. Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem.* 2004; 47: 4135 – 41.
66. Flatt PR, Bailey CJ, Green BD. Recent advance in antidiabetic drug therapies targeting the enteroinsular axis. *Curr Drug Metab.* 2009; 10: 125 – 37.
67. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta – analysis. *JAMA.* 2007; 298: 194 – 206.
68. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Gliptins: dipeptidyl peptidase - 4 (DPP - 4) inhibitors to treat type 2 diabetes. *Future Prescriber.* 2007; 8: 7 – 13.

69. Campbell IW, Day C. Sitagliptin: enhancing incretin action. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2007; 7: 134 – 9.
70. WHO. *Report of the conference of experts*. Nairobi: WHO; 25- 29 November 1985.
71. Maxwell S. Rational prescribing: The principles of drug selection. *Cinical Medicine*. 2009; 9: 481 – 5.
72. WHO Scientific Group. *How to investigate drug use in health facilities*. Geneva: WHO; 1993.
73. WHO Publication. *Essential drugs monitor number 23*. Geneva: WHO; 1997.
74. Bailey CJ, Krentz AJ. *Textbook of diabetes 4th ed: oral antidiabetic agent*. Oxford, United Kingdom: Wiley Blackwell: Oxford; 2010.
75. Drugs.com (internet). Antidiabetic information from Drugs.com. C2000 – 11 (diakses pada 10 Agustus 2011). URL: <http://www.Drugs.com.html>.
76. Medscape.com (internet). Antidiabetic information from Medscape Reference. C1994 – 2011 (diakses pada 10 Agustus 2011). URL: <http://www.Medscape.Reference.com.html>.
77. Gourdy P, Ruidavents JB, Ferrieres J, Ducimetiere P, Amouyel P, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three french regions – The Monica study 1995-97. *Diabetes metab* 2011; 27:347 – 58.
78. Andayani T M. Analisis biaya terapi diabetes mellitus di rumah sakit Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia* 2006; 17(3): 130 – 5.
79. Muthmainah N, Ernawati S, Sutrisna EM. Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalansi rawat inap Rumah Sakit X Jepara tahun 2007. Surakarta: Jurusan Farmasi UMS; 2008.
80. Mihardja L. Faktor yang berhubungan dengan pengendalian gula darah pada penderita diabetes mellitus di perkotaan Indonesia. *Maj Kedokt Indon* 2009; 59(9): 418-24.

81. Yan B, Jin-hua Y, Zhi-hong L, Yan-bing L, Long-yi Z, et al. Inadequate glycaemic control and antidiabetic therapy among inpatients with type 2 diabetes in Guangdong Province of China. *Chinese Medical Journal* 2006; 121(8): 677 – 8.
82. Vengurlekar S, Shukla P, Patidar P, Bafna R, Jain S. Prescribing pattern of antidiabetic drugs in indore city hospital. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70: 637 – 40.
83. Ariyanto Y. Evaluasi penggunaan obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di instalasi rawat inap rumah sakit umum daerah Dr. Moewardi Surakarta tahun 2010 [Skripsi]. Surakarta: Jurusan Farmasi UMS; 2011.
84. Clark C M. Oral therapy in type 2 diabetes: pharmacological properties and clinical use of currently available agents. *Diabetes spectrum* 1998; 11 (4): 211 – 21.
85. Yurgin N, Secnik K, Lage M J. Antidiabetic prescriptions and glycemic control in German patients with type 2 diabetes: a retrospective database study. *Clin Ther* 2007; 29(2): 316-25.
86. Meikian C, White T J, Vanderplas A, Dezii C M, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed – dose combination therapy. *Clinical Therapeutics* 2002; 24 (3): 460 – 7.
87. DeFronzo R A, Goodman A M, and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
88. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 2050 – 5.
89. Saini S D, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky M C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009; 15(6): e22 – e33.

90. Guillausseau P J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes: A survey in general practice. *Diabetes Metab* 2003; 29: 79 – 81.
91. Sultanpur C M, Kulshreshth D, Kumar S Vijay. Comprehensive review on HbA_{1c} diagnosis of diabetes mellitus. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2010; 3: 119 – 22.
92. Camargo J L and Gross J L. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol* 2004;57:346–349.
93. Tong P C, Ko G T, So W Y, Chiang S C, Yang X, et al. Use of anti-diabetic drugs and glycaemic control in type 2 diabetes-t The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 (3): 346 – 52.