

## EVALUASI PENGGUNAAN ANTIDIABETIK ORAL PADA PASIEN DM TIPE 2 DENGAN GANGGUAN FUNGSI GINJAL RAWAT JALAN DI RSUP Dr. SARDJITO YOGYAKARTA, INDONESIA

### EVALUATION OF ORAL ANTIDIABETIC ON TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTION OUTPATIENT IN DEPARTMENT OF RSUP DR. SARDJITO

Emy Oktaviani <sup>1\*</sup>, Djoko Wahyono <sup>2</sup>, Probosuseno <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Pakuan, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup> bagian Penyakit Dalam, Konsultan Penyakit Dalam Usia Lanjut, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponding author: emyoktaviani@unpak.org

(emyoktaviani25@gmail.com)

**Abstract.** Treatment of diabetes mellitus with renal dysfunction required a drug adjustment. Drug adjustment must based on creatinin clearance (CrCl). This study aimed to evaluate of oral antidiabetic on type 2 diabetic patients with renal dysfunction in outpatient department of Dr. Sardjito, Yogyakarta. This study was observational with cross sectional design. Data collection was done retrospectively through patient's medical records searching and review. The subjects were type 2 diabetic patients with renal dysfunction in outpatient department who met the inclusion criteria. Evaluation of antidiabetic in this study is done by comparing the patient's dosage regimen obtained with literature. Literature used in this comparison was Drug Information handbook 20<sup>th</sup> Edition and Handbook of Renal Pharmacotherapy. The result showed that oral antidiabetic with the highest usage, 57 patient (57%) was single type and the lowest usage, 8 patient (8%) was three combination type. Type of oral antidiabetic with the highest usage was acarbose (36%) and metformin (14%). Out of 100 patients, 38 patient (38%) showed appropriate medication, 62 patient (62%) non-appropriate medication. From 149 case of medicine, the appropriate antidiabetic oral was 51,67% and non-appropriate antidiabetic oral was 48,32%. From this study showed that usage of oral antidiabetic without adjustment was still high. Consequently, the possibility of unachieved clinical outcome was greater.

Keywords: DM type 2, renal dysfunction, creatinin clearance, oral antidiabetic

#### 1. PENDAHULUAN

DM merupakan salah satu penyakit kronis yang banyak diderita oleh masyarakat Indonesia. DM merupakan penyakit kronis yang dapat membahayakan jiwa dan menyebabkan berbagai komplikasi seperti neuropati, retinopati dan nefropati diabetika yang dapat berakhir sebagai gagal ginjal yang mengakibatkan sulitnya pengobatan (Alberti dkk., 2007). Terjadinya gangguan fungsi ginjal pada penderita DM selain dapat disebabkan oleh penyakit itu sendiri, juga dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan dalam jangka waktu yang lama tanpa adanya pemeriksaan terhadap organ ginjal.

Proses penuaan menyebabkan penurunan fungsi beberapa organ, termasuk organ ginjal. Proses penuaan berhubungan dengan penurunan dalam laju filtrasi glomerulus atau *creatinin clearance* (CrCl) sehingga berpengaruh terhadap proses eliminasi obat dari dalam tubuh. Sehingga mengakibatkan

peningkatan risiko akumulasi obat dalam darah (Shargel dkk., 2012).

Pasien dengan gangguan fungsi ginjal dapat menunjukkan perubahan proses farmakokinetika dalam bioavailabilitas, volume distribusi, dan klirens. Sehingga dapat mengakibatkan ketidaktercapaian efek terapi atau resiko toksisitas. Dosis pemberian obat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal harus disesuaikan dengan bersihan kreatinin (CrCl). Pada praktiknya, penyesuaian pengobatan diabetes pada pasien gangguan fungsi ginjal belum sepenuhnya dilakukan (Shargel dkk., 2012). Telah dilakukan penelitian sebelumnya tentang evaluasi penggunaan antidiabetik oral pasien DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal di salah satu rumah sakit di padang dan hasilnya adalah penyesuaian dosis pada rumah sakit tersebut belum mempertimbangkan aspek farmakokinetik klinik (Elvina, 2011).

Maka dari itu, dilatarbelakangi oleh masalah di atas, pentingnya pengetahuan mengenai penyesuaian

pengobatan pada gangguan fungsi ginjal guna menentukan regimen terapi yang sesuai merupakan faktor penting dalam keberhasilan terapi dan memperbaiki kualitas hidup pasien.

## 2. METODE

### 2.1 Instrumen Penelitian

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medik, lembar pengumpul data, DIH 22<sup>th</sup> edition, dan *Handbook of Renal Pharmacotherapy*.

### 2.2 Jalannya Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap. Tahap pertama adalah tahap persiapan yang dimulai dengan studi kepustakaan terkait penelitian. Tahap kedua adalah tahap pengambilan data dan tahap ketiga adalah tahap pengolahan. Tahap keempat adalah pengambilan kesimpulan dan saran.

### 2.3. Evaluasi Data

Evaluasi terhadap data penggunaan antidiabetik oral pada pasien DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal dilakukan dengan membandingkan regimen dosis antidiabetik oral yang didapatkan pasien di rumah sakit dengan regimen dosis yang terdapat di literatur. Literatur yang digunakan adalah *Drug Information Handbook 20<sup>th</sup> Edition* dan *Handbook of Renal Pharmacotherapy*. Pengobatan dikatakan sesuai jika regimen dosis yang didapatkan oleh pasien di rumah sakit masuk ke dalam rentang regimen dosis yang terdapat di literatur. Regimen dosis pengobatan yang dievaluasi adalah dosis dan interval pemberian antidiabetik oral.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1 Karakteristik Dasar Penelitian

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini adalah 100 pasien. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, usia, nilai CrCl dan jenis DM tipe 2, terlihat jumlah pasien laki-laki sebesar 69 pasien (69%) dan pasien perempuan sebesar 31 pasien (31%). Pasien dalam penelitian ini sebesar 91 pasien berusia 60-75 tahun, 9 pasien berusia 76-90 tahun dan usia > 90 tahun tidak ditemukan. Untuk karakteristik nilai CrCl tersebar dalam 4 kategori yaitu 60-89 ml/menit sebesar 5 pasien (5%), 30-60 ml/menit sebesar 76 pasien (76%), 15-30 ml/menit sebesar 18 pasien (18%) dan < 15 ml/menit sebesar 1 pasien (1%). DM tipe 2 dengan obesitas dan DM tipe 2 dengan non

obesitas, dimana DM tipe 2 dengan obesitas sebesar 55 pasien (55%) dan DM tipe 2 dengan non obesitas sebesar 45 pasien (45%).

Karakteristik lainnya adalah komorbid pasien. Dari 100 pasien, terlihat bahwa pasien yang menderita komplikasi makrovaskular sebesar 92 pasien (92%) dan komplikasi mikrovaskular sebesar 100 pasien (100%)

Tabel 1. Karakteristik Pasien DM Tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Karakteristik	Jumlah Pasien (n= 100)	
	N	(%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-Laki	69	69
Perempuan	31	31
<b>Usia (tahun)</b>		
60-75	91	91
76-90	9	9
>90	0	0
<b>Gangguan Fungsi Ginjal</b>		
Non HD; CrCl (ml/menit)		
60-89	5	5
30-60	76	76
15-30	18	18
< 15	1	1
<b>Jenis Diabetes Melitus Tipe 2</b>		
DM2NO	45	45
DM2O	55	55
<b>Komorbid</b>		
Komplikasi makrovaskular	92	92
Komplikasi mikrovaskular	100	100
<b>Jenis obat lain selain antidiabetik oral</b>		
Jumlah obat < 5	65	65
Jumlah obat ≥ 5	35	35

Komplikasi makrovaskular dalam penelitian ini meliputi *Coronary Artery Disease (CAD)*, *Congestif Heart Failure (CHF)*, *Deep Vein Trombosis (DVT)*, *Peripheral Artery Disease (PAD)*, *Hipertension Heart Disease (HHD)*, *Ischemic Heart Disease (IHD)*, dan *Coronary Heart Disease (CHD)*. Dari komorbid yang diderita oleh pasien dalam penelitian ini, menyebabkan jumlah obat yang dikonsumsi juga lebih dari 1 jenis obat. Terlihat bahwa jumlah obat yang digunakan selain antidiabetik oral sebagian besar berjumlah kurang dari 5 (65%), namun jumlah obat ≥ 5 juga banyak digunakan (35%).

Usia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya DM. Hal ini sesuai dengan pernyataan yang menyatakan bahwa orang yang memiliki usia lebih dari 45 tahun merupakan faktor resiko terjadinya DM *American Diabetic Association*, (2015). Orang yang berusia lebih dari 45 tahun dengan pengaturan diet glukosa yang rendah akan mengalami penyusutan sel-sel beta pankreas. Pasien yang lama menderita DM dikhawatirkan akan mengalami komplikasi apabila kadar gula darah tidak terkontrol seperti terjadinya nefropati diabetika yang merupakan komplikasi yang

terjadi pada ginjal yang dapat berakhir pada gagal ginjal.

Obesitas merupakan salah satu faktor resiko terjadinya DM. Hal ini dikarenakan orang dengan obesitas memiliki keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehingga mengurangi proses metabolisme di dalam tubuh dan menyebabkan kadar gula dalam darah juga meningkat. Obesitas pada penderita DM biasanya merupakan *abdominal obesity* atau obesitas sentral (penumpukkan lemak dibagian perut) dan resikonya meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Osher dan Stern, 2009). Diabetes beresiko mengalami beberapa komplikasi baik makrovaskular maupun mikrovaskular.

### 3.2 Gambaran Penggunaan Antidiabetik Oral

Berdasarkan hasil penelitian, dari 100 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, 57 pasien menerima antidiabetik oral tunggal, 35 pasien menerima antidiabetik oral kombinasi dua obat, dan 8 pasien menerima antidiabetik oral kombinasi tiga obat. Antidiabetik oral yang paling banyak digunakan adalah golongan  $\alpha$ -glucosidase inhibitors yaitu acarbose sebanyak 36 pasien dalam terapi tunggal dan paling banyak kedua adalah antidiabetik oral golongan biguanid yaitu metformin sebanyak 14 pasien. Akarbose pada fungsi ginjal normal diekskresikan melalui urin sebesar 35% (Nogueira dkk., 2013).

Akarbose secara minimal diabsorpsi dalam bentuk utuh dan memiliki bioavailabilitas yang rendah yaitu 2%. Pada fungsi ginjal normal, 2% diekskresikan dalam bentuk utuh dan sekitar 50% diekskresikan melalui feses. Penggunaan akarbose pada gangguan fungsi ginjal masih bisa digunakan kecuali pada pasien dengan CrCl < 25 menit. Pasien dengan CrCl < 25 ml/menit akan mengakibatkan peningkatan kadar obat bebas di dalam darah lima kali lebih besar dibandingkan dengan fungsi ginjal normal. Sehingga penggunaan akarbose < 25 ml/menit tidak direkomendasikan atau sebaiknya di hentikan (Nogueira, 2013).

Penggunaan antidiabetik oral yang banyak digunakan berikutnya adalah metformin. Metformin merupakan *first line therapy* untuk DM tipe 2. Metformin tidak berikatan dengan protein plasma dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk utuh. Metformin banyak digunakan dalam pengobatan DM tip 2 karena beberapa keuntungan seperti tidak menyebabkan hipoglikemia dan dapat mengurangi resiko komplikasi makrovaskular walaupun masih kontroversial. Salah satu faktor risiko terjadinya peningkatan kadar metformin di dalam darah adalah adanya gangguan ginjal yang menyebabkan proses eliminasi dari metformin tidak berjalan baik. Metformin memiliki bioavailabilitas 50-60% dan diabsorpsi di usus halus. Pada salah satu hasil

penelitian oleh (Tucker dkk., 1981) menyatakan bahwa dari 4 pasien sehat dan 12 pasien dengan DM tipe 2 terlihat jumlah bersihan ginjal dari metformin berhubungan dengan nilai *creatinin clearance* (CrCl) walaupun hubungan yang ditunjukkan tidak signifikan ( $p = 0,66 > 0,01$ ). Hasil penelitian juga menyatakan bahwa kadar maksimum metformin di dalam darah meningkat, kadar AUC meningkat namun jumlah bersihan ginjal dari metformin menurun pada gangguan ginjal yang *moderate* atau sedang dibandingkan dengan gangguan ginjal *mild* atau ringan dan pada pasien dengan fungsi ginjal normal terutama pada pasien lansia. Hal ini menunjukkan bahwa, penggunaan metformin pada gangguan fungsi ginjal harus diperhatikan dan dilakukan penyesuaian dosis sesuai dengan nilai CrCl pasien (Lipska dkk., 2011).

Metformin tidak direkomendasikan untuk pasien umur > 80 tahun atau pada individu dengan gangguan fungsi ginjal (kadar kreatinin >1,5 mg/dl untuk laki-laki dan > 1,4 mg/dl untuk perempuan) (Elvina, 2011). Pada penelitian ini, sebagian besar pasien berusia 65-70 tahun, sehingga penggunaan metformin masih banyak digunakan. Metformin yang digunakan juga banyak terlihat pada pasien-pasien dengan CrCl 30-60 ml/menit dan ada pula yang digunakan pada CrCl < 60 ml/menit yang mana penggunaannya sudah tidak direkomendasikan. Metformin diekskresikan sebagian besar melalui urin dalam bentuk utuh (90%). Salah satu faktor resiko terjadinya peningkatan kadar metformin di dalam darah adalah adanya gangguan ginjal yang menyebabkan proses eliminasi dari metformin tidak berjalan baik.

Tabel 2. Gambaran Penggunaan Obat Antidiabetik Oral pada Pasien DM Tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta

Jenis Obat	Jumlah Pasien (n=100)	
	N	%
<b>Tunggal</b>		
Akarbose	36	36
Gliklazid	0	0
Glimepirid	2	2
Gliquidon	3	3
Metformin	14	14
Pioglitazon	2	2
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>57</b>
<b>Kombinasi Dua Obat</b>		
Akarbose+Glimepirid	2	2
Akarbose+Gliquidon	6	6
Akarbose+Metformin	14	14
Akarbose+Pioglitazon	6	6
Gliklazid+Metformin	2	2
Gliquidon+Metformin	5	5
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>35</b>
<b>Kombinasi Tiga Obat</b>		
Akarbose+Gliklazid+Metformin	2	2
Akarbose+Glimepirid+Metformin	1	1
Akarbose+Glimepirid+Pioglitazon	1	1
Akarbose+Gliquidon+Metformin	3	3
Akarbose+Metformin+Pioglitazon	1	1
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>8</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

### 3.3 Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral

Evaluasi dalam penelitian ini terbagi menjadi ketidaksesuaian dosis, ketidaksesuaian interval dan ketidaksesuaian dosis dan interval. Pada evaluasi ini, 1 pasien dapat mengalami lebih dari satu jenis ketidaksesuaian. Berdasarkan hasil penelitian, evaluasi penggunaan antidiabetik oral menunjukkan bahwa jumlah pasien dengan dosis tidak sesuai sebesar 38 pasien (38%) dan yang tidak sesuai sebesar 62 pasien (62%).

Tabel 3. Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral pada Pasien DM tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (n=100 pasien).

Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral	Jumlah Pasien	
	N	%
Sesuai	38	38
Tidak Sesuai	62	62
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Tabel 4. Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral Berdasarkan Jenis Antidiabetik Oral pada Pasien DM Tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta (n=100 pasien).

Antidiabetik Oral	Evaluasi		Jumlah Pemberian Obat	Persentase Obat Tidak sesuai (%)
	Sesuai	Tidak sesuai		
Gliklazid	1	3	4	75
Glimepirid	4	2	6	33,33
Metformin	6	35	41	85,36
Akarbose	46	26	72	36,11
Gliquidon	11	6	17	35,29
Pioglitazon	9	0	9	0
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>84</b>	<b>149</b>	

Dari 100 pasien, terdapat 149 kasus pengobatan persentase obat dengan dosis tidak sesuai 51,67% dan obat dengan dosis tidak sesuai 48,32%. Hal ini ditunjukkan berbeda oleh penelitian lain dimana obat dengan dosis sesuai sebesar 41,8% dan obat dengan dosis tidak sesuai sebesar 58,2% (Saleem dan Masood, 2016). Hal ini dikarenakan pada penelitian ini sebagian besar antidiabetik oral yang digunakan adalah akarbose dan sebagian besar diberikan dengan dosis sesuai. Persentase tiga tertinggi obat dengan dosis tidak sesuai adalah berturut-turut metformin (85,36%), gliklazid (75%), dan akarbose (36,11%). Sedangkan untuk persentase terendah obat dengan dosis tidak sesuai adalah pioglitazon sebesar nol persen.

Pada gangguan fungsi ginjal, terdapat beberapa perubahan pada proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat. Khususnya pada obat-obat yang sebagian besar di ginjal juga akan mengalami perubahan eliminasi pada gangguan fungsi ginjal. Perubahan farmakokinetik dari eliminasi obat dapat berdampak pada peningkatan klirens atau jumlah bersihan obat dari tubuh dan memperpanjang

waktu tinggal obat di dalam tubuh. Akibat dari masalah tersebut dapat menyebabkan akumulasi obat di dalam tubuh dan berisiko meningkatkan toksisitas (Getachew dkk., 2015).

Jika pemberian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal tidak masuk atau melebihi dosis yang seharusnya diberikan, kemungkinan adanya akumulasi obat di dalam darah dapat terjadi. Penyesuaian dosis dilakukan untuk menghasilkan dosis disesuaikan dengan nilai CrCl tertentu guna mencapai efek terapi yang diharapkan dan mencegah adanya progresivitas dari gangguan fungsi ginjal tersebut. Selain itu pemberian dosis berlebih atau overdosis dapat menyebabkan kadar gula darah turun secara drastis karena konsentrasi obat di dalam darah melebihi kadar terapeutik obat yang dapat menimbulkan efek hipoglikemia yang serius (Hongdiyanto, 2014b); (Lipska dkk., 2011).

Obat-obat yang sebagian besar dieliminasi utuh melalui ginjal ( $\geq 50\%$ ) perlu adanya suatu penyesuaian dosis. Namun, untuk obat yang dieliminasi sedikit melalui ginjal ( $<50\%$ ) juga harus dilakukan suatu penyesuaian. Metformin dalam penelitian ini memiliki persentase tertinggi kategori tidak sesuai. Metformin merupakan salah satu antidiabetik oral yang sebagian besar dieliminasi melalui ginjal (90%) dalam bentuk utuh. Obat-obat yang sebagian besar dieliminasi di ginjal, perlu dilakukan suatu penyesuaian dosis. Obat-obat yang sebagian besar dieliminasi di ginjal berisiko mengalami akumulasi jika pemberiannya pada gangguan fungsi ginjal tidak dilakukan penyesuaian dosis. Obat-obat lainnya seperti gliklazid, glimepirid, akarbose, gliquidon, dan pioglitazon hanya sebagian kecil dieliminasi melalui ginjal (Golightly dkk., 2013 ; Munar dan Singh, 2007).

Penyesuaian regimen dosis perlu dilakukan guna mencegah terjadinya efek samping dan adverse event yang mungkin terjadi. Salah satu *adverse event* yang terjadi dari penggunaan obat nefrotoksik adalah kegagalan fungsi ginjal yang dapat mengakibatkan hipoalbuminemia, asidosis metabolik, gangguan elektrolit, penurunan toleransi glukosa, dan gangguan metabolisme kalsium dan fosfat. Kondisi hipoalbumin menyebabkan obat yang terikat pada protein plasma menjadi lebih sedikit dan menyebabkan kadar obat bebas menjadi meningkat. Pada DM kemungkinan dapat terjadinya penurunan toleransi glukosa yang dapat menyebabkan hiperglikemia berkepanjangan. Sehingga untuk mencegah hal tersebut dan menjaga keamanan obat yang digunakan selama terapi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, semua obat yang dieliminasi melalui ginjal harus diperhatikan dan dilakukan penyesuaian dosis sesuai dengan index gangguan fungsi ginjal yang diderita (Tucker dkk., 1981).

Pemberian obat dengan frekuensi pemberian yang lebih pendek menyebabkan jumlah obat yang

masuk ke dalam tubuh menjadi lebih banyak dan terakumulasi lebih cepat dibandingkan dengan frekuensi pemberian yang lebih panjang. Sehingga efek samping obat berisiko terjadi. Namun, pemberian obat dengan frekuensi kurang atau lebih panjang dari yang dianjurkan, juga dapat mengakibatkan konsentrasi obat di dalam darah tidak dapat terjaga sesuai dengan kadar terapeutik. Sehingga, ketika obat sudah mencapai 5-7 kali waktu paruhnya, konsentrasi obat di dalam darah sudah tidak ada sehingga berada di bawah kadar terapeutiknya yang mengakibatkan tidak tercapainya efek terapi (Arnouts dkk., 2014); (Hakim, 2013).

Pada penelitian ini, terlihat bahwa sebagian besar pasien menderita komorbid berupa komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Salah satu komplikasi makrovaskular yang dapat berpengaruh terhadap ketercapaian efek terapi pada pengobatan pasien DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal adalah gangguan kardiovaskular. Gangguan kardiovaskular dapat menyebabkan aliran darah ke tempat-tempat absorpsi menjadi menurun sehingga mengubah ketersediaan hayati obat. Untuk obat yang hidrofilik seperti metformin, karena adanya ekspansi cairan ekstraseluler, obat akan terdistribusi lebih banyak dari normal sehingga memperbesar volume distribusi dan mengubah klirens renal (Hakim L., 2013).

Tabel 5. Komorbid Pada Pasien DM tipe 2 Geriatri dengan Penurunan Fungsi Ginjal di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Komorbid*	Jumlah (n=100)	Persentase (%)
<b>Makrovaskular</b>		
Hipertensi	79	79
Hiperlipidemia	65	65
Gangguan Kardiovaskular**	37	37
<b>Mikrovaskular</b>		
Neuropati DM	20	20
Retinopati DM	12	12
Nefropati DM	100	100
Ulkus DM	4	4

Keterangan:

\* Pada 100 pasien dalam penelitian ini, tiap pasien menderita lebih dari 1 komorbid makrovaskular dan mikrovaskular.

\*\* Gangguan Kardiovaskular meliputi *Coronary Artery Disease* (CAD), *Congestif Heart Failure* (CHF), *Deep Vein Trombosis* (DVT), *Peripheral Artery Disease* (PAD), *Hypertension Heart Disease* (HHD), *Ischemic Heart Disease* (IHD), *Coronary Heart Disease* (CHD).

#### 4. KESIMPULAN

1. Dari 100 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, antidiabetik oral dengan dosis sesuai sebanyak 38 pasien (38%) dan tidak sesuai sebanyak 62 pasien (62%), dimana dari 100 pasien tersebut terdapat 149 kasus pengobatan dengan obat dengan dosis

sesuai sebanyak 77 jenis (51,67%) dan 72 jenis dengan dosis tidak sesuai (48,32%).

2. Dari beberapa jenis antidiabetik oral yang digunakan, persentase pemberian antidiabetik oral dengan dosis tidak sesuai tertinggi adalah metformin dan yang terendah adalah pioglitazon.
3. Pengobatan DM tipe 2 dengan gangguan fungsi ginjal dalam penelitian ini masih banyak ditemukan penggunaan antidiabetik oral yang diberikan dengan penyesuaian regimen dosis yang tidak sesuai.

#### 4. UCAPAN TERIMA KASIH

Selama penelitian ini dilakukan, penulis mendapatkan bantuan dari banyak pihak. Untuk itu, terima kasih setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada orang tua tercinta atas segala dukungan dan nasihatnya yang membangun, para civitas akademik Universitas Gadjah Mada yang mendukung dan memfasilitasi hingga penelitian ini selesai, dan rekan-rekan dosen Universitas Pakuan yang mendukung serta membantu dalam publikasi hasil penelitian ini.

#### 5. DAFTAR PUSTAKA

- Alberti, K.G.M., Zimmet, P., dan Shaw, J. (2007). International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, (24): 451–463.
- American Diabetic Association. (2015). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, (38): S1–S2.
- Arnouts, P., Bolognani, D., Nistor, I., Bilo, H., Gnudi, L., Heaf, J., dkk. (2014). Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrology Dialysis Transplantation*. (29): 1284–1300.
- Elvina, R. (2011). Kajian Aspek Farmakokinetik Klinik Obat Antidiabetik pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal di Poliklinik Khusus RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmiah Universitas Andalas, Padang*.
- Getachew, H., Tadesse, Y., dan Shibeshi, W. 2015. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrology*, (16).
- Golightly, L.K., Teitelbaum, I., Kiser, T.H., Levin, D.A., Barber, G.R., Jones, M.A., dkk. (Editor). (2013). *Renal Pharmacotherapy - Dosage Adjustment of Medications | Larry K Golightly | Springer*.
- Hakim, L. (2013). Variabilitas Farmakokinetik dan Farmakodinamik, dalam: *Farmakokinetik Klinik, Farmasi Klinik*. Bursa Ilmu Yogyakarta. hal. 216–219.
- Hongdiyanto, A. (2014). Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado Tahun 2013. *PHARMACON*, (3).

- Lipska, K.J., Bailey, C.J., dan Inzucchi, S.E. (2011). Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care*. (34): 1431–1437.
- Munar, M.Y. dan Singh, H. (2007). Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *American family physician*. (75): 1487-1496.
- Nogueira, C., Souto, S.B., Vinha, E., Carvalho-Braga, D., dan Carvalho, D. (2013). Oral glucose lowering drugs in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease.
- Osher, E. dan Stern, N. (2009). Obesity in Elderly Subjects: In sheep's clothing perhaps, but still a wolf! *Diabetes Care*. (32): S398–S402.
- Saleem, A. dan Masood, I. (2016). Pattern and Predictors of Medication Dosing Errors in Chronic Kidney Disease Patients in Pakistan: A Single Center Retrospective Analysis. *PLOS ONE*. (11): e0158677.
- Shargel, L., Susanna, W.P., dan Andrew, B.C.Y. (2012). *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan*, Kelima. ed. Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga: Surabaya.
- Tucker, G.T., Casey, C., Phillips, P.J., Connor, H., Ward, J.D., dan Woods, H.F. (1981). Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *British journal of clinical pharmacology*. (12): 235–246.