

Penggunaan Insulin dan Gliquidon pada Pasien Komplikasi Nefropati Diabetik Salah Satu Rumah Sakit di Lampung Tahun 2020

The Use of Insulin and Gliquidon in Patients With Complications of Nefropati Diabetic at One of Hospital in Lampung On 2020

Nia Fernanda¹, Gusti Ayu Rai Saputri^{2*}, Ade Maria Ulfa³

^{1,2,3} Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati
Jalan Pramuka No:27 Kemiling Bandar Lampung, Lampung Indonesia

*Corresponding author

Email: gustiayu340@gmail.com

A b s t r a c t

Keyword :
Diabetes Melitus,
Nefropathy
Diabetic,
Insulin,
Gliquidone,
Rasionality

Background: Diabetic Nephropathy (DN) is major complication of diabetes mellitus (DM) which still become major health problem in Indonesia because the complications are short-term and long-term rational treatment requires patients with diabetes mellitus (DM) diabetic nephropathy (ND) complications to obtain treatment that suits the patient's circumstances and conditions which can be monitored with the 6T 1W indicator. **Objective:** To evaluate the rationality of antidiabetic prescription in DN outpatient from RS P Lampung. **Methods:** The design of this study was descriptive analytic to get the profil of the rational use of antidiabetic drugs. 49 participants were selected using inclusion and exclusion criteria. This study is non experimental which is analyzed descriptively by purposive sampling method. Restrospective data retrieval of the patient's medical records. The results of the study were compared to the (AAFP) American of Family Physicians, 2007 standard. **Results:** 95% of respondent diagnosed DN correctly based on the guideline. 58,1% of participants treated with insulin, whereas 39,2% got sulfonylurea. the antidiabetic drugs for ND outpatient in RS P Lampung were rationally prescribed based on the accurate diagnosis, appropriate medication, appropriate patients, precise timing of administration, appropriate way of administration and dose, and the alertness of side effects. **Conclusion:** The rational antidiabetic drugs for ND outpatient has been implemented in RS P Lampung.

Kata kunci :
Diabetes Melitus,
Nefropati Diabetik,
Insulin,
Gliquidon,
Rasionalitas

A B S T R A K

Latar belakang: Diabetes Melitus menjadi masalah kesehatan masyarakat utama karena komplikasinya bersifat jangka pendek dan jangka panjang. Pengobatan yang rasional mengharuskan pasien diabetes melitus (DM) komplikasi nefropati diabetik (ND) untuk mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan keadaan dan kondisi pasien yang mana dapat dipantau dengan indikator 6T+1W. **Tujuan:** untuk mengevaluasi kerasionalan penggunaan obat antidiabetes pada pasien DM Komplikasi ND rawat jalan di RS P Lampung tahun 2020. **Metode:** Sampel dalam penelitian ini adalah pasien terdiagnosa utama Diabetes melitus dengan komplikasi Nefropati Diabetik (ND) yaitu sebanyak 49 pasien. Penelitian ini bersifat non eksperimental yang dianalisis secara deskriptif dengan metode *purposive sampling*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Hasil penelitian dibandingkan dengan pedoman (AAFP) *American of Family Physicians*, 2007. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan dari 49 data pasien diabetes mellitus dengan komplikasi ND di RS P Lampung tahun 2020 terdiri dari laki- laki 21 pasien dan wanita 28 pasien. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa obat antidiabetik yang digunakan adalah insulin sebesar 58,1% dan antidiabetik oral golongan sulfonilurea sebesar 39,2%. **Kesimpulan:** Evaluasi rasionalitas penggunaan obat antidiabetes pada pasien komplikasi nefropati diabetik di RS P Lampung

LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) adalah merupakan salah satu penyakit metabolik dengan karakteristik penyakit hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada saraf, mata, ginjal, dan pembuluh darah. Ada beberapa jenis diabetes melitus antara lain diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe lain dan diabetes melitus gestasional (kehamilan).¹

Nefropati diabetik (ND) merupakan sindrom klinis pasien DM yang ditandai dengan albuminuria persisten, yaitu minimal dua pemeriksaan >300 mg / 24 jam dalam waktu 3 sampai 6 bulan. ND merupakan penyebab utama nefropati diabetik. Sekitar 20-40% penyandang diabetes akan mengalami nefropati diabetik.^{2,3}

DM dan ND merupakan penyakit tidak menular yang tidak dapat disembuhkan tetapi hanya dapat dikontrol.⁴ Oleh karena itu, pengobatan DM dan ND memerlukan penggunaan obat jangka panjang, yang dapat mengakibatkan ketidakrasionalan dalam terapi obat. Penggunaan obat yang rasional menuntut pasien untuk mendapatkan pengobatan dengan dosis yang dibutuhkan oleh setiap orang dalam jangka waktu tertentu dengan biaya yang paling rendah sesuai kebutuhan klinis.⁵

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi krasionalitasan obat antidiabetes pada pasien nefropati diabetik di Rumah Sakit P lampung tahun 2020 berdasarkan tepat diagnosis, tepat obat, tepat dosis, tepat pasien, tepat cara pemberian, tepat interval waktu pemberian dan waspada terhadap efek samping.

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu Pedoman krasionalan penggunaan berdasarkan *American Academy Of Family Physicians (AAFP)* 2007.

Data penelitian yang digunakan adalah catatan rekam medik pasien diabetes komplikasi nefropati diabetik.

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analisis deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif yang didasarkan pada catatan medik. Dan penelitian ini telah memenuhi kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Malahayati dengan nomor surat Keterangan Kelaikan Etik 1461/EC/KEP-UNMAL/II/2021

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah semua catatan medik pasien diabetes komplikasi nefropati diabetik rawat jalan di RS P Lampung periode Januari-Juni 2020. Sampel dari penelitian ini ialah catatan medik terpilih dari populasi yang memenuhi kriteria penelitian. Jumlah sampel yang digunakan yaitu 49 data catatan medik. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi.

Pengambilan Data

Sampel yang diambil meliputi data rekam medik yang sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu: (1) Pasien DM dengan komplikasi nefropati diabetik ; (2) Pasien rawat jalan pada poli penyakit dalam di RS P Lampung; (3) Pasien yang mendapatkan terapi insulin; (4) Pasien rawat jalan pada bulan Januari – Juni tahun 2020; (5) Data rekam medis lengkap meliputi nomor registrasi pasien, umur, jenis kelamin, hasil lab, dan nama obat antidiabetes yang diberikan.

Kriteria Eksklusi dari penelitian ini adalah: (1) Pasien Hamil, (2) Pasien yang meninggal dunia, (3) Pasien dengan data rekam medis tidak lengkap.

Pengolahan Data

Tahap Pengolahan data dilakukan dengan membandingkan data yang didapat sesuai dengan pedoman kerasionalan penggunaan berdasarkan *American Academy Of Family Physicians* (AAFP 2007).

Etik

Metode dalam penelitian ini telah memenuhi kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Malahayati dengan nomor surat Keterangan Kelainan Etik 1461/EC/KEP-UNMAL/II/2021

Analisis Data

Data yang telah didapatkan dianalisis secara deskriptif dengan menjelaskan data rekam medis, untuk menggambarkan profil pasien diabetes melitus komplikasi nefropati diabetik. Analisis selanjutnya berdasarkan pola penggunaan obat monoterapi dan

kombinasi serta dievaluasi rasionalitas dibandingkan dengan pedoman berdasarkan AAFP 2007 sehingga persentase rasionalitas dapat diketahui.

- a. % Tepat Diagnosis = $\frac{\text{Jumlah kasus tepat diagnosis}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$
- b. % Tepat Obat = $\frac{\text{Jumlah kasus tepat obat}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$
- c. % Tepat Pasien = $\frac{\text{Jumlah kasus tepat pasien}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$
- d. % Tepat Dosis = $\frac{\text{Jumlah kasus tepat dosis}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$
- e. % Tepat Waktu Pemberian = $\frac{\text{Jumlah kasus tepat waktu pemberian}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$
- f. % Tepat Cara Pemberian = $\frac{\text{Jumlah kasus tepat cara pemberian}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$
- g. % Waspada Efek Samping = $\frac{\text{Jumlah kasus waspada efek samping}}{\text{Jumlah total kasus dalam Penelitian}} \times 100$

HASIL PENELITIAN

Karakteristik pasien dibedakan berdasarkan usia dan jenis kelamin serta gambaran diagnosis pasien. Hasil penelitian tentang karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Diabetes Komplikasi di Rumah Sakit P lampung Periode Januari-Juni 2020

No	Karakteristik	Jumlah Pasien (n=49)	Persentase (%)
Usia Pasien			
1	35-50	10	20,4%
2	51-60	23	46,9%
3	61-70	14	28,5%
4	>71	2	4,1%
Jenis Kelamin			
1	Laki-laki	21	42,9%
2	Perempuan	28	57,1%
Diagnosa			
1	DM+ND	35	71,5%
2	DM+ND+HT	6	12,2%
3	DM+ND+Neuropati	3	6,1%
4	DM+ND+TBC	1	2,0%
5	DM+ND+Hiperlipidemia	1	2,0%
6	DM+ND+CHF	1	2,0%
7	DM+ND+Gangren	2	4,2%
Total		49	100 %

Pola distribusi penggunaan obat pasien dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Pola Distribusi Frekuensi Obat Antidiabetes pada Pasien Nefropati Diabetik di Rumah Sakit P Lampung 2020

Jenis Terapi	Nama Obat	Rute Pemberian	Dosis Pemakaian	Jumlah Pasien	Persentase (%)
Tunggal	Gliquidon	Per-Oral	30 mg	10	20,4%
	Glimepirid		1 mg	1	2,04%
	Lantus	<i>Intramuscular</i>	10 IU/mg	17	34,7 %
Kombinasi	Lantus + Novorapid	Per-Oral dan <i>Intramuscular</i>	10 IU/mg + 15 IU/mg	3	6,1%
	Gliquidon + Lantus		30 mg + 10 IU/mg	12	24,5 %
	Novorapid + Gliquidon		8,14 IU/mg + 30 mg	2	4,1 %
	Novorapid + Gliquidon + Lantus		30 IU/mg + 30 IU/mg + 10 IU/mg	2	4,1 %
	Glimepirid + Lantus		30 mg + 10 UI/mg	1	2,04 %
	Glimepirid + Metformin + Lantus		1 mg + 500 mg + 10 IU/mg	1	2,04 %
	Jumlah				49

Kerasonalan penggunaan obat pasien antidiabetes, dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Rasionalitas Penggunaan Obat Antidiabetes dibandingkan dengan Pedoman Kerasonalan Penggunaan Obat Berdasarkan AAFP 2007

Kriteria (n=49)	Hasil Perbandingan pada Pedoman <i>American Academy of Family Physicians, 2007</i>)			
	Tepat		Tidak Tepat	
	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase
Tepat Diagnosis	49	100%	0	0%
Tepat Pasien	49	100%	0	0%
Tepat Obat	49	100%	0	0%
Tepat Dosis	47	97,3%	2	2,7%
Tepat Cara Pemberian	49	100%	0	0%
Tepat Interval Waktu Pemberian	49	100%	0	0%
Waspada Efek Samping	49	100%	0	0%
Total Persentase Kerasonalan (%)		95,9%		

PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Karakteristik pasien dibedakan berdasarkan usia dan jenis kelamin serta gambaran diagnosis pasien. Menurut data

tersebut pasien ND yang paling banyak adalah rentang usia 51-60 tahun. Bertambahnya usia, maka keadaan tubuh seseorang akan mengalami penurunan fungsi organ-organ dalam absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi.⁶

Kejadian ND pada wanita lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki, Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Clotet *et al.* yang menyebutkan adanya hubungan antara jenis kelamin dan kejadian nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2).⁷ Hal ini dikarenakan kadar estrogen yang tinggi pada wanita bersifat melindungi ginjal terhadap nefropati diabetik, sehingga jika kadarnya turun akan menyebabkan kerusakan pada ginjal.⁷

Profil diagnosa terbanyak adalah pada pasien komplikasi Nefropati diabetik dengan jumlah 35 (71,5%). Parameter dari kondisi nefropati diabetik salah satunya adalah nilai kreatinin serum. Risiko yang terjadi apabila glukosa darah tidak terkontrol ialah memperburuk kondisi ginjal yang ditandai dengan peningkatan nilai kreatinin serum.⁸

Pola Penggunaan Obat Pasien

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan obat antidiabetes tunggal dan kombinasi yang digunakan di Rumah Sakit P Lampung tahun 2020. Bagi pasien Nefropati Diabetik, pada penggunaan obat oral, yang paling banyak digunakan adalah sulfonilurea golongan II yaitu gliquidon sebanyak 20,4%, karena gliquidon diekskresi melalui empedu dan usus, maka dapat diberikan pada pasien DMT2 dengan gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi ginjal yang tidak terlalu berat.⁹

Terapi insulin yang banyak digunakan adalah insulin Glargine/Lantus (insulin *long acting*) sebanyak 34,7%. Insulin glargine memiliki profil waktu kerja sekitar 24 jam dan harus di resepsikan sebagai obat sekali sehari, mula kerja insulin Glargine ini 1-3 jam dengan hampir tanpa puncak efek.⁽¹⁰⁾ Terapi insulin dapat mencegah kerusakan endotel, menekan proses inflamasi, mengurangi kejadian apoptosis dan memperbaiki profil lipid. Insulin juga memiliki efek anti inflamasi dengan menekan faktor transkrip pro inflamasi, menurunkan kadar triasilgliserol dan

meningkatkan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL).^{11,12}

Kombinasi antar insulin diperbolehkan untuk mencapai sasaran pengobatan insulin yang baik. Kombinasi ini sesuai dengan konsensus pengolahan dan pencegahan DMT2 di Indonesia yang mengatakan bahwa terapi insulin dibutuhkan pada pasien DM dengan karakteristik pengobatan yang menyerupai orang sehat, yaitu pemberian insulin yang sesuai dengan kebutuhan basal dan prandial. Kombinasi obat antidiabetes oral dan insulin ini dilakukan untuk meningkatkan kontrol glikemik apabila belum mencapai sasaran.

Rasionalitas Penggunaan Obat

Penggunaan obat dapat dikatakan rasional apabila pasien mendapatkan obat sesuai dengan kebutuhan klinis pasien. Berdasarkan kerasionalan penggunaan obat antidiabetik dilihat dari ketepatan diagnosis, tepat obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, tepat pasien, tepat interval waktu pemberian dan waspada efek samping pada pasien ND di Rumah Sakit P Lampung tahun 2020 yang di bandingkan dengan AAFP, 2007 memiliki nilai persentase sebanyak 95,9%.

Ketepatan dalam diagnosis merupakan langkah awal dalam menentukan pengobatan yang tepat untuk pasien, apabila terjadi ketidaktepatan dalam diagnosis yang diberikan maka akan terjadi kesalahan terapi, kesalahan dalam penentuan diagnosis dapat menyebabkan pasien meninggal dunia.¹³ Pada kasus pasien diabetes komplikasi nefropati diabetik yang ada dirumah sakit P Lampung tahun 2020 dinyatakan 100% tepat diagnosis. Hal ini didasarkan atas diagnosis dokter yang berpedoman pada literatur AAFP 2007 dan ditegakkan oleh data laboratorium pasien dengan penurunan e-LFG dan kadar kreatinin serum.

Ketepatan pasien merupakan ketepatan pemilihan obat yang didasarkan dengan mempertimbangkan keadaan pasien secara individu sehingga tidak menimbulkan kontraindikasi.¹⁴ Pada kasus ini dinyatakan

100% tepat pasien yang ditegakkan berdasarkan diagnosis dokter serta data laboratorium pasien, dan karena penggunaan obat antidiabetik oral maupun insulin tidak menimbulkan kontraindikasi dengan penyakit nefropati diabetik.

Ketepatan pemberian obat, pada kasus pasien diabetes komplikasi nefropati diabetik di Rumah Sakit P Lampung tahun 2020 dinyatakan 100% tepat obat. Evaluasi ketepatan obat dalam penelitian ini dinilai berdasarkan pertimbangan besarnya manfaat dan resiko, karena pengobatan bersifat individual dengan memperhatikan bahwa efek obat terkadang tidak sama bagi setiap individu dan juga dilihat dari kesesuaian pemilihan golongan terapi obat, baik tunggal maupun kombinasi dengan mempertimbangkan diagnosis yang telah tertulis dalam rekam medik dan dibandingkan dengan AAFP 2007. Ketidaktepatan pemilihan jenis obat dapat berpengaruh terhadap penurunan fungsi ginjal atau memperberat fungsi ginjal penderita nefropati diabetik.¹⁵

Ketepatan Dosis Obat

Dosis merupakan aspek paling penting dalam menentukan efikasi obat.⁴ Apabila dosis yang diberikan terlalu rendah atau dibawah rentang terapi, maka efek terapi yang diharapkan tidak akan tercapai, begitu sebaliknya apabila dosis yang diberikan terlalu tinggi terutama jika obat tersebut memiliki rentang terapi sempit maka akan sangat beresiko untuk menyebabkan overdosis.^{16,17} Selain itu dapat menyebabkan hipoglikemia dan kemungkinan munculnya toksisitas. Pada kasus pasien nefropati diabetik di Rumah Sakit P Lampung tahun 2020 dinyatakan 97,3% tepat dosis, dan 2,7% kurang tepat dosis karena menurut pedoman AAFP 2007 penggunaan metformin harus dihindari jika kadar kreatinin serum lebih tinggi dari 1,5 mg/dl pada pria, atau lebih tinggi dari 1,4 mg/dl pada wanita. Perhatian utama tentang penggunaan metformin pada pasien dengan insufisiensi ginjal adalah bahwa kondisi

hipoksia dan dapat meningkatkan resiko asidosis laktat.^{18,19}

Interval waktu pemberian obat disesuaikan dengan karakteristik obat serta dalam persepsian dibuat sederhana dan praktis agar mudah di pahami dan di taati oleh pasien. Sedangkan cara pemberian obat disesuaikan dengan mempertimbangkan keamanan dan kondisi pasien. Jika dilihat pada kasus pasien nefropati diabetik di Rumah Sakit P Lampung tahun 2020 cara pemberian obat oral yaitu dengan cara oral dan insulin yaitu dengan *Intramuscular*, hal ini sudah tepat dan aman karena tidak membutuhkan waktu yang lama untuk mencapai efek terapi. Peneliti menyadari keterbatasan keilmuan dalam penelitian ini dan memberikan saran untuk dilakukan penelitian lebih lanjut tentang evaluasi *Drug Related Problems* (DRP) terhadap terapi pada pasien diabetes melitus komplikasi nefropati diabetik.

Pemberian obat potensial dapat menimbulkan efek samping salah satunya efek yang tidak diinginkan yang timbul pada pemberian dosis terapi.¹⁶ Efek samping dari penggunaan obat antidiabetes dan insulin yang biasa terjadi adalah peningkatan berat badan dan hipoglikemi (penurunan kadar glukosa darah < 70 mg/dl).¹² Sehingga diperlukan untuk selalu mengontrol kadar glukosa darah pada pasien nefropati diabetik. Selain itu Ketidaktepatan pemilihan jenis obat dapat mempengaruhi penurunan fungsi ginjal atau memperberat fungsi ginjal penderita nefropati diabetik.¹⁵ Perhatian utama tentang penggunaan metformin pada pasien dengan insufisiensi ginjal adalah bahwa kondisi hipoksia dan dapat meningkatkan resiko asidosis laktat.¹⁸ Obat-obatan tersebut telah dinyatakan waspada terhadap efek sampingnya.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan mengenai evaluasi rasionalitas penggunaan obat antidiabetes pada pasien nefropati diabetik Rumah Sakit P Lampung tahun 2020, dapat disimpulkan sebagai

bahwa jenis pengobatan yang paling banyak digunakan untuk pasien diabetes melitus komplikasi nefropati diabetik yaitu antidiabetik oral golongan sulfonilrea (Gliquidone) dengan dosis 30 mg dan insulin Gralgine Lantus dengan dosis 10 UI/ml. Selain itu rasionalitas penggunaan obat antidiabetes pada pasien komplikasi nefropati diabetik secara keseluruhan menunjukkan data yang rasional sebesar 99,6%. Parameter rasionalitas pada penggunaan obat antidiabetes pada pasien komplikasi nefropati diabetik yang meliputi tepat diagnosis, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis, tepat interval waktu pemberian, tepat cara pemberian, dan waspada efek samping yang kemudian disesuaikan dengan literatur AAFP, 2007.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada pihak Rumah Sakit P Lampung yang telah membantu dan berpartisipasi dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dyah P. *Diagnosis Dan Klasifikasi Diabetes Melitus Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi VI. Jakarta: Pusat Penerbit FKUI; 2014. 2323–2326 p.
2. PERKENI. *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2021*. 2021.
3. Lim AKH. Diabetic nephropathy – Complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7(October):361–81.
4. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. *Clinical diabetes and endocrinology*. 2015 Dec;1(1):1-9.
5. WHO. *Guidelines for and DDD assignment*. WHO collaborating centre. 2013. 1–284 p.
6. Hakim L. *Farmakokinetik Klinik*. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2012. 40–45 p.
7. Clotet S, Riera M, Pascual J, Soler MJ. RAS and sex differences in diabetic nephropathy. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2016;310(10):F945–57.
8. Alfarisi S, Basuki W, Susantiningsih T. Perbedaan kadar kreatinin serum pasien diabetes melitus tipe 2 yang terkontrol dengan yang tidak terkontrol di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2012. *Majority (Medical Journal of Lampung University)*. 2012;2(5):129-36. Kam A, Efendi Y., Decroli G., Rahmadi A. *Diabetes Melitus tipe 2*. Padang: Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019. 76–78 p.
9. Al-Rubeaan K, Abu El-Asrar AM, Youssef AM, Subhani SN, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, et al. Diabetic retinopathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: A Saudi National Diabetes Registry-based study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(2):140–7.
10. Rosdiana D. Penggunaan Insulin Basal dalam Praktek Sehari-hari: Panduan Praktis untuk Dokter Umum. *J Ilmu Kedokt*. 2017;8(2):53.
11. Morillas C, D’marco L, Puchades MJ, Solá-Izquierdo E, Gorriiz-Zambrano C, Bermúdez V, et al. Insulin withdrawal in diabetic kidney disease: What are we waiting for? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):1–7.
12. Hongdiyanto A, Yamlean PVY, Supriati S. Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 Pada Pasien Rawat Inap Di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Tahun 2013. *Pharmacon*. 2014;3(2):77–87.
13. Sumawa PMR, Wullur AC, Yamlean PVY. Evaluasi Kerasionalan Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode

- Januari-Juni 2014. *Pharmacon*. 2015;4(3):126–33.
14. Pandanwangi S, Zuniarto AA, Mubarok H. Analisa Drug Related Problems (Drps) Pasien Gagal Ginjal Dengan Komplikasi Diabetes Mellitus Di Rsud X. *Pharma Xplore J Ilm Farm*. 2018;3(1).
 15. Kemenkes RI. *Modul Penggunaan Obat Rasional*. 2011;3–4.
 16. Djulbegovic B, Elqayam S, Dale W. Rational decision making in medicine: Implications for overuse and underuse. *J Eval Clin Pract*. 2018;24(3):655–65.
 17. Munar MY, Singh H. Chronic Kidney Disease. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2020;47(4):585–95.
 18. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):1–16.