

Kontrol Glikemik dan Profil Serum Kreatinin Pada Pasien DM Tipe 2 Dengan Gagal Ginjal Kronik

Glycemic Control and Creatinine Serum Profile in Type 2 DM Patients with Chronic Kidney Disease

Emy Oktaviani^{1*}, Lusi Indriani¹, Emma Nillafita Putri Kusuma¹, Futriani²

¹ Bagian Farmasi Klinik, Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan

² Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan

Submitted: 03-10-2020

Revised: 17-12-2020

Accepted: 16-06-2021

Corresponding : Emy Oktaviani ; Email : emy.oktaviany@unpak.ac.id

ABSTRAK

Diabetes mellitus adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang jumlahnya terus meningkat sehingga meningkatkan jumlah penggunaan obat antidiabetik yang berisiko menimbulkan efek samping obat terutama pada fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan antidiabetik oral, hubungan pola penggunaan antidiabetik oral dengan kontrol glikemik dan serum kreatinin, dan hubungan kontrol glikemik dengan serum kreatinin pada pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik. Rancangan penelitian ini adalah *cross sectional* secara retrospektif menggunakan data rekam medik pasien. Parameter pengamatan berupa kontrol glikemik yang dilihat dari gula darah puasa (GDP) dan gula darah 2 jam *post prandial* (GD2JPP) dan kadar serum kreatinin. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa dari 83 data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi mengindikasikan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pola penggunaan antidiabetik oral dengan GDP (p -value=0,546), namun menunjukkan hubungan yang signifikan dengan GD2JPP (p -value=0,008). Pola penggunaan antidiabetik oral juga menunjukkan hubungan yang signifikan dengan serum kreatinin (p -value=0,000). Hasil penelitian juga menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara GD2JPP dengan serum kreatinin (p -value=0,009).

Kata Kunci : Diabetes, Kontrol Glikemik, Serum Kreatinin

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia whose numbers continue to increase, thus increasing the use of antidiabetic drugs and the risk of drug side effects, especially on kidney function. This study aims to determine the pattern of antidiabetic oral use, its relation with glycemic control and creatinine serum, as well as the relation with glycemic control and creatinine serum in type 2 DM patients with outpatient chronic kidney disease. The study design was cross sectional retrospectively using patient medical records. Glycemic control was seen from fasting blood glucose (GDP) and blood glucose 2 hours post prandial (GD2JPP). The results of statistical analysis showed that 83 medical record data that met the inclusion criteria indicated that there was no significant relation between the pattern of oral antidiabetic use and GDP (p -value = 0,546), but showed a significant relation between the pattern of oral antidiabetic use and GD2JPP (p -value = 0,008) and creatinine serum (p -value = 0,000). The results also showed that there was a significant relation between GD2JPP and creatinine serum (p -value = 0,009).

Keywords: *Diabetes, Glycemic Control, Creatinine Serum*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (meningkatnya kadar gula darah >200 mg/dL) yang terjadi karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau kedua-duanya¹. Diabetes mellitus menjadi masalah kesehatan yang biasa terjadi di masyarakat, karena penyakit ini dari tahun ke tahun jumlahnya meningkat. Pada tahun 2017

sekitar 425 juta orang menderita DM, 123 juta orang diantaranya adalah berusia diatas 65 tahun dan 37 juta orang berusia diantara 20-64 tahun². Indonesia menempati peringkat ke-6 dunia bersamaan dengan Amerika Serikat, Brazil, China, India dan Meksiko dengan jumlah estimasi orang sebesar 10 juta³. Prevalensi DM di Indonesia juga terjadi peningkatan 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018⁴.

Peningkatan prevalensi DM di Indonesia menyebabkan penggunaan obat antidiabetik meningkat yang dapat meningkatkan risiko kejadian efek samping obat. Putra *et al.*,⁵ menunjukkan bahwa dari 69 responden menyatakan 18,53% mengalami efek samping potensial mual (*Definite*) setelah penggunaan metformin dan 13,33% mengalami efek samping potensial mual (*Definite*) pula setelah mengkonsumsi glibepirid. Sebanyak 15,79% mengalami efek samping potensial berupa hipoglikemia (*Definite*) setelah mengkonsumsi glibenklamid.

Salah satu komplikasi mikrovaskuler kronik yang dapat terjadi pada pasien DM adalah gagal ginjal kronik⁶. Gagal ginjal kronik ditemui pada 35 - 45% pasien DM yang dapat menyebabkan terjadinya gagal ginjal terminal dan menjadi penyebab utama kematian tertinggi pada pasien DM⁷. Penelitian lain mengatakan bahwa dari 87 responden sebanyak 54 pasien menderita gagal ginjal kronik. Penyakit ini dapat menyebabkan kecacatan dan penyebab utama kematian pada pasien DM. Gagal ginjal tahap akhir sekitar 50% disebabkan oleh *nefropati diabetik* yang terjadi pada pasien DM^{8,9}.

Glomerulus Filtration Rate (GFR) disebut sebagai prediktor utama dalam diagnosa gagal ginjal kronik. Gagal ginjal kronik mengakibatkan peningkatan kadar serum kreatinin, hal ini dikarenakan kreatinin tidak akan mampu lagi difiltrasi dan dieksresikan secara sempurna oleh ginjal yang berdampak pada penurunan GFR. Selain itu, kadar glukosa darah dalam tubuh yang tinggi secara perlahan mampu merusak selaput filtrasi, karena adanya reaksi glukosa dengan protein sehingga mampu mengubah fungsi dan struktur sel termasuk membran basal glomerulus^{9,10}.

Penelitian mengenai kajian penggunaan antidiabetik terhadap kontrol glikemik banyak dilakukan dalam beberapa tahun ini. Namun, penelitian terkait penggunaan antidiabetik dengan melihat hubungan parameter serum kreatinin dengan

clinical outcome masih terbatas. Penelitian lain yang pernah dilakukan seperti perbandingan kadar serum kreatinin pada 2 kelompok pasien DM tipe 2 (terkontrol dan tidak terkontrol) yang hanya dilakukan pada pasien dengan jenis kelamin pria¹¹. Penelitian lain juga mengkaji profil kadar serum kreatinin pada semua pasien DM tipe 2 dan mengkajinya berdasarkan lamanya menderita DM tipe 2¹². Penelitian lainnya juga mengkaji serum kreatinin pada pasien DM tipe 2 dengan atau tanpa gagal ginjal kronik dan mengkaji tingkat kejadian mikroalbuminuria¹³. Tjitra *et al.*,¹⁴ juga melakukan penelitian pada pasien gagal ginjal kronik yang mengkaji faktor risiko terjadinya gagal ginjal kronik dimana hasilnya menunjukkan bahwa DM merupakan salah satu faktor risiko gagal ginjal kronik. Penelitian lain mengenai gagal ginjal kronik juga dilakukan oleh Alfonso *et al.*,¹⁵ yang mengkaji mengenai profil serum kreatinin pada pasien gagal ginjal kronik stadium 5 *non* dialisis. Dari beberapa penelitian yang pernah dilakukan dan dipublikasikan, terlihat bahwa kajian mengenai hubungan serum kreatinin dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik melalui pemantauan parameter kontrol glikemik yang lain dan pemantauan progresivitas penyakit gagal ginjal kronik melalui profil serum kreatinin masih perlu untuk dilakukan.

Dari beberapa hasil penelitian yang telah dilakukan terlihat bahwa penggunaan antidiabetik khususnya oral dapat berpengaruh terhadap serum kreatinin. Terdapat beberapa antidiabetik yang tidak aman digunakan pada pasien dengan gagal ginjal kronik seperti beberapa jenis sulfonilurea dan metformin. Metformin dieliminasi dalam bentuk utuh melalui renal terutama sekresi tubular mencapai 450 ml/menit dengan waktu paruh 1,5-8,7 jam serta 90% dosis diekskresikan melalui urin dalam bentuk utuh selama 12-24 jam¹⁶. Kadar maksimum metformin dalam darah akan meningkat, AUC meningkat namun jumlah

bersihan ginjal menurun pada gagal ginjal *moderate* atau sedang dibandingkan yang *mild* atau ringan¹⁷. Antidiabetik lain seperti tolbutamide (100% urin), glimepiride (80%), glipizide (70%), dan gliklazid (65% urin) sebagian besar dieliminasi melalui ginjal. Penggunaan obat-obatan yang sebagian besar di eliminasi melalui urin harus diberikan dengan dosis yang sesuai agar tidak terjadi peningkatan kadar obat di dalam darah yang dapat mengakibatkan risiko toksisitas. Toksisitas ini juga dapat menjadi salah satu risiko peningkatan progresivitas penyakit gagal ginjal kronik yang diderita ditandai dengan peningkatan serum kreatinin¹⁸.

Selain memastikan bahwa antidiabetik pada pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik diberikan dengan dosis yang sesuai, fokus lainnya adalah memastikan kontrol glikemik berupa kontrol gula darah tercapai. Alfari et al., (2012)¹¹ menyatakan bahwa serum kreatinin pasien DM tipe 2 yang tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 yang terkontrol dan terdapat perbedaan yang bermakna antar keduanya. Hasil lainnya juga menunjukkan bahwa kontrol glikemik juga memiliki hubungan terhadap serum kreatinin. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhinya adalah seperti dosis dan interval pemberian obat yang diberikan, jumlah obat lain yang diberikan, komorbid dan lainnya.

Konsep pemberian terapi yang efektif dan aman menjadi fokus utama dalam pemilihan terapi. Prediktor serum kreatinin pada pasien yang memiliki gagal ginjal kronik diyakini dapat memonitoring keamanan dari pengobatan yang dilakukan. Pemilihan antidiabetik yang efektif dalam mengontrol kadar gula darah dan memiliki efek samping yang minimal pada pasien dengan gagal ginjal kronik penting untuk dilakukan.

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan pola penggunaan antidiabetik oral terhadap kontrol glikemik dan serum kreatinin serta hubungan kontrol glikemik dan serum kreatinin. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan

lanjutan mengenai apa yang harus dimonitoring terkait efikasi dan efek samping antidiabetik.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan rancangan *cross sectional* dengan pengambilan data secara *retrospektif* menggunakan data rekam medik pasien DM tipe 2 dengan *gagal ginjal kronik* rawat jalan. Penelitian ini dilaksanakan di instalasi rekam medik RSUP Fatmawati, Jakarta pada bulan Januari sampai dengan Maret 2020.

Teknik *sampling* dalam penelitian ini adalah *Purposive Sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel dengan menentukan kriteria-kriteria tertentu¹⁹. Kriteria Inklusi dalam penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 dengan komplikasi gagal ginjal kronik, pasien dengan data rekam medis lengkap, pasien yang mendapatkan antidiabetik oral, dan berusia ≥ 18 tahun. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien yang mendapatkan terapi insulin, pasien ibu hamil dan menyusui, pasien yang menderita komplikasi tuberkulosis, HIV, gangguan mental dan gangguan fungsi hati.

Sebelum memulai penelitian, dilakukan penelusuran data di lokasi penelitian untuk menghitung jumlah sampel minimal yang dibutuhkan. Hasil dari penelusuran data diketahui bahwa jumlah populasi pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik yang melakukan kunjungan rawat jalan selama periode 2014-2019 adalah sebanyak 227 pasien. Maka, dilakukan perhitungan ulang jumlah sampel minimal menggunakan persamaan *Slovin*¹⁹. Dari hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel minimal yaitu 69 responden. Untuk mengantisipasi data rekam medik tidak lengkap, maka peneliti menambah jumlah sampel sebanyak 10% dari total sampel menjadi sebesar 76 responden.

Data dikumpulkan dengan cara mendata identitas dan profil pengobatan pasien seperti inisial pasien, usia, jenis kelamin, riwayat penggunaan antidiabetik

dan selain antidiabetik, riwayat penyakit, dan monitoring hasil laboratorium. Data serum kreatinin pasien dikumpulkan dan data untuk kontrol glikemik pasien hanya digunakan kadar gula darah puasa (GDP) dan kadar gula darah 2 jam *post prandial* (GD2JPP). Kontrol glikemik hanya dapat dilihat dari GDP dan GD2JPP dikarenakan data HbA1C tidak lengkap dan bahkan dari seluruh data pasien yang memenuhi inklusi, jarang dilakukan pemeriksaan HbA1C. Profil serum kreatinin dalam penelitian ini terbagi menjadi normal dan tidak normal. Normal jika serum kreatinin memenuhi rentang nilai 0,5-1,5 mg/dl dan tidak normal jika memenuhi rentang nilai >1,5 mg/dl. Untuk kontrol glikemik juga terbagi menjadi 2 kategori dalam penelitian ini, yaitu terkontrol dan tidak terkontrol. Terkontrol jika kadar GDP dan GD2JPP memenuhi rentang nilai yaitu untuk GDP <126 mg/dl dan GD2JPP <200 mg/dl dan dikatakan tidak terkontrol jika memenuhi rentang nilai yaitu GDP ≥126 mg/dl dan GD2JPP ≥200 mg/dl. Data dikumpulkan dalam sebuah form pengumpulan data. Hasil penelitian kemudian diubah dalam bentuk tabel dan dilakukan analisis statistik.

Analisis yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis univariat untuk melihat distribusi frekuensi dan persentase deskriptif Analisis bivariat dilakukan menggunakan Program IBM SPSS *version* 24 menggunakan uji *Chi square* dan *Spearman* dengan nilai *p-value* ($p < 0,05$) menunjukkan adanya hubungan.

Penelitian telah mendapatkan *ethical recommendation* dari Komisi Etik Unit Penelitian RSUP Fatmawati dengan nomor 3/KPP/I/2020 dan izin penelitian dari Direktur Umum, SDM dan Pendidikan RSUP Fatmawati dengan nomor DM 01.01/VIII.2/3/2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Dasar Pasien DM Tipe 2 Dengan Gagal Ginjal Kronik

Jumlah pasien rawat jalan yang mengalami DM tipe 2 dengan gagal ginjal

kronik di RSUP Fatmawati Jakarta periode Januari 2014 sampai Desember 2019 sebanyak 227 pasien. Responden yang memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini sebanyak 83 responden. Berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), komorbid dan jenis obat selain antidiabetik oral, terlihat penyakit DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik lebih banyak diderita pada usia >44 tahun sebesar 82 pasien (98,8%) dan usia 18-44 tahun sebesar 1 pasien (1,2%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Subhan (2018) yang menyatakan pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik tanpa menjalani hemodialisis lebih banyak terjadi pada usia > 40 tahun²⁰. Bertambahnya usia seseorang juga akan diikuti oleh penurunan fungsi ginjal seperti menurunkan kemampuan filtrasi sehingga meningkatkan serum kreatinin. Risiko ini akan semakin meningkat pada pasien yang menderita DM, dimana salah satu progresivitas penyakit dari DM adalah gagal ginjal kronik yang mengarah kepada gagal ginjal kronik²¹.

Pada usia yang sebagian besar > 44 tahun paling banyak memiliki nilai serum kreatinin 1,5-1,9 mg/dL (34,9%). Pada penelitian ini responden dengan nilai serum kreatinin yang tinggi terdapat pada usia antara 45-87 tahun. Serum kreatinin dengan nilai paling tinggi yaitu 6,5 mg/dL terjadi pada usia 75 tahun. Faktor usia dapat mempengaruhi kadar serum kreatinin, dimana terjadi peningkatan serum kreatinin seiring dengan bertambahnya usia²². Peningkatan kadar serum kreatinin yang tinggi menandakan mulai terjadinya penurunan fungsi ginjal yang akan mengarah ke gagal ginjal.

Dari hasil penelitian terlihat bahwa jumlah laki-laki sebesar 45 pasien (54,2%) dan perempuan sebesar 38 pasien (45,8%). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa jumlah laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan²³. Faktor yang mempengaruhi bahwa laki-laki banyak menderita DM tipe 2 adalah gaya hidup seperti merokok²⁴. Namun, hasil ini berbeda

Tabel I. Karakteristik Dasar Pasien DM Tipe 2 dengan Gagal Ginjal Kronik

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien (N = 83)	
	N	%
Usia		
18-44	1	1.2%
>44	82	98.8%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	45	54.2%
Perempuan	38	45.8%
Indeks Massa Tubuh		
Kurang (<18.5)	1	1.2%
Normal (18.5-22.9)	19	22.9%
Dengan Risiko (23-24.9)	14	16.9%
Obesitas I (25-29.9)	36	43.4%
Obesitas II (>30)	13	15.7%
Komorbid		
Makrovaskular	41	49.4%
Mikrovaskular	8	9.6%
Makrovaskular dan Mikrovaskular	23	27.7%
Tanpa Makrovaskular dan Mikrovaskular	11	13.3%
Obat Lain Selain ADO		
Jumlah obat < 5	44	53%
Jumlah obat ≥ 5	39	47%

Catatan : Makrovaskular = Hipertensi, Penyakit Jantung Koroner; Mikrovaskular = Neuropati, Retinopati

dengan beberapa penelitian lain dimana perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki^{10,25}. Hal ini dipengaruhi oleh komposisi lemak tubuh yang lebih tinggi pada perempuan.

Karakteristik juga dilihat berdasarkan IMT dimana terlihat bahwa IMT kurang sebesar 1 pasien (1,2%), IMT normal sebesar 19 pasien (22,9%), IMT dengan risiko sebesar 14 pasien (16,9%), IMT obesitas I sebesar 36 pasien (43,4%) dan IMT obesitas II sebesar 13 pasien (15,7%). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan pasien dengan nilai IMT tinggi memiliki risiko 2 kali lebih besar terkena penyakit DM tipe 2 dibandingkan dengan nilai IMT rendah²⁶. Semakin besar nilai IMT maka diperkirakan kadar gula darah juga akan semakin meningkat²⁷. Seseorang dengan berat badan berlebih menyebabkan respon sel beta

pankreas terhadap peningkatan glukosa darah mengalami penurunan, mengalami penurunan jumlah dan sensitifitas reseptor insulin yang terdapat pada sel di seluruh tubuh termasuk otot. Hal ini dikarenakan keadaan berat badan yang berlebih hingga mengarah ke obesitas dapat menghambat ambilan glukosa ke otot dan sel lemak²⁸.

Selain itu, karakteristik pasien berdasarkan komorbid terlihat bahwa pasien yang menderita komplikasi makrovaskular sebesar 41 responden (49,4%), komplikasi mikrovaskular sebesar 8 responden (9,6%), komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular sebesar 23 responden (27,7%) dan tanpa komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular sebesar 11 responden (13,3%). Hal ini didukung pula oleh hasil penelitian lain bahwa persentase pasien dengan komplikasi makrovaskular lebih banyak

dengan jenis komplikasi terbanyak adalah hipertensi dan penyakit jantung koroner^{29,30,31}. Kondisi pasien DM tipe 2 dengan komorbid menyebabkan peningkatan jumlah obat yang dikonsumsi oleh pasien. Hal ini terlihat dari karakteristik pasien berdasarkan penggunaan jenis obat selain antidiabetik oral. Pasien dengan jumlah obat < 5 sebesar 44 pasien (53%) dan jumlah obat ≥ 5 sebesar 39 pasien (47%).

Gambaran Pola Penggunaan Antidiabetik Oral

Berdasarkan hasil penelitian ini, dari 83 responden yang memenuhi kriteria inklusi, 49 responden menerima antidiabetik oral tunggal, 23 responden menerima antidiabetik oral kombinasi dua obat, 10 responden menerima antidiabetik oral kombinasi tiga obat dan 1 responden menerima antidiabetik oral kombinasi empat obat. Antidiabetik oral yang paling banyak digunakan adalah golongan sulfonilurea yaitu gliquidone sebanyak 27 responden (32,5%) dan gliklazida sebanyak 12 responden (14,5%). Penggunaan antidiabetik oral paling banyak kedua adalah golongan biguanid yaitu metformin sebanyak 5 responden (6%). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain dimana penggunaan antidiabetik oral lebih banyak pada penggunaan tunggal dibandingkan dengan penggunaan kombinasi dengan jenis terbanyak adalah gliquidone dan metformin³².

Gliquidone merupakan obat golongan sulfonilurea yang paling banyak dan aman digunakan oleh pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik. Hal ini dikarenakan gliquidone dieksresikan 95% melalui empedu dan 5% melalui ginjal. Gliquidone menurunkan kadar gula dalam darah dengan menstimulasi sel β pankreas sehingga menghasilkan insulin secara bebas tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi gula dalam darah akibatnya efek samping yang di timbulkan pada pasien dengan gagal ginjal kronik adalah terjadinya hipoglikemia karena eliminasi sulfonilurea melalui ginjal terhambat. Gliquidone memiliki waktu paruh kurang lebih 24 jam sehingga dikonsumsi 2-3

kali sehari dengan dosis yang dianjurkan berkisar 15-180 mg/hari. Kadar maksimal gliquidone dalam plasma dicapai setelah 2-3 jam setelah diminum, kemudian menurun kembali sampai 20% dalam 8 jam. Gliquidone diubah menjadi metabolit inaktif oleh liver, kemudian dieksresikan 95% melalui empedu dan 5% melalui ginjal³³.

Antidiabetik oral kedua tertinggi adalah golongan biguanid yaitu metformin. Metformin merupakan obat antidiabetik oral pilihan pertama yang diberikan pada awal terapi, karena dapat mengendalikan kondisi hiperglikemia menjadi normal, menurunkan efek toksik glukosa dan dapat memperbaiki fungsi sel β pankreas. Metformin bekerja menurunkan produksi glukosa hepatic (gluconeogenesis), memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan serapan glukosa perifer, dan menurunkan glukosa darah puasa dan postprandial. Metformin memiliki bioavailabilitas 59-60% dan diabsorpsi di usus halus, dengan kadar plasma puncak dicapai dalam waktu 2 jam. Metformin dieliminasi dalam keadaan yang tidak diubah melalui filtrasi glomerular dan sekresi tubular. Eliminasi metformin oleh renal terutama sekresi tubular mencapai hingga 450 ml/menit dengan rentang waktu paruh eliminasi berkisar antara 1,5 sampai 8,7 jam serta 90% dosis dieksresikan melalui urin dalam bentuk utuh selama 12-24 jam¹⁶. Penggunaan metformin dapat digunakan untuk penyakit gagal ginjal kronik stadium awal tetapi tidak disarankan digunakan pada stadium empat dan lima³⁴.

Pemberian metformin pada pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik harus memperhatikan efek yang mungkin akan terjadi. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) merupakan salah satu efek yang harus diperhatikan ketika menggunakan metformin sebagai terapi pada pasien DM tipe 2 dengan gagal ginjal kronik. MALA disebabkan oleh adanya peningkatan produksi laktat dan penurunan eliminasi laktat. Kadar metformin yang meningkat dapat menyebabkan turunnya glukogenesis dan metabolisme laktat sehingga terjadi

Tabel II. Gambaran Penggunaan Antidiabetik Oral pada Pasien DM Tipe 2 dengan Gagal Ginjal Kronik

Jenis Obat	Jumlah Pasien (N = 83)	
	N	%
Tunggal		
Acarbose	3	3.6%
Gliklazida	12	14.5%
Glimepiride	1	1.2%
Gliquidone	27	32.5%
Metformin	5	6.0%
Pioglitazone	1	1.2%
Total	49	59%
Kombinas Dua Obat		
Acarbose + Gliklazida	2	2.4%
Acarbose + Gliquidone	2	2.4%
Acarbose + Metformin	4	4.9%
Acarbose + Pioglitazone	1	1.2%
Gliklazida + Metformin	2	2.4%
Gliklazida + Pioglitazone	4	4.9%
Glimepiride + Metformin	3	3.6%
Gliquidone + Metformin	3	3.6%
Gliquidone + Pioglitazone	1	1.2%
Metformin + Pioglitazone	1	1.2%
Total	23	27.8%
Kombinasi Tiga Obat		
Acarbose+Glibenclamide+Metformin	1	1.2%
Acarbose+Gliklazida+Metformin	2	2.4%
Acarbose+Glimepiride+Metformin	2	2.4%
Acarbose+Gliquidone+Metformin	2	2.4%
Acarbose+Gliquidone+Pioglitazone	1	1.2%
Acarbose+Pioglitazone+Metformin	1	1.2%
Gliklasida+Metformin+Pioglitazone	1	1.2%
Total	10	12%
Kombinasi Empat Obat		
Acarbose+Gliklasida+Metformin+ Pioglitazone	1	1.2%
Total	1	1.2%
Total	83	100%

akumulasi laktat. Kejadian MALA bersifat akut dan tingkat keparahannya tidak berhubungan dengan kadar metformin dalam plasma, tetapi berhubungan dengan faktor risiko asidosis laktat seperti sepsis, dehidrasi berat, gangguan hati³⁵.

Hubungan Pola Penggunaan Antidiabetik Oral Dengan Kontrol Glikemik

Efikasi pada penelitian ini dilihat dari parameter kontrol glikemik berupa gula darah puasa (GDP) dan gula darah 2 jam post prandial (GD2JPP) yang tercantum di rekam

Tabel III. Hubungan Pola Penggunaan Antidiabetik Oral Dengan Kontrol Glikemik Pada Pasien DM Tipe 2 dengan Gagal Ginjal Kronik

Penggunaan Antidiabetik Oral	Efikasi Kontrol Glikemik				p-Value
	Terkontrol		Tidak Terkontrol		
	N	%	N	%	
GDP					
Tunggal	33	39.8%	16	19.3%	0.546
Kombinasi	25	30.1%	9	10.8%	
Total	58	69.9%	25	30.1%	
GD2JPP					
Tunggal	37	44.6%	12	14.5%	0.008
Kombinasi	33	39.8%	1	1.2%	
Total	70	84.3%	13	15.7%	

Catatan : GDP (Gula Darah Puasa), GD2JPP (Gula Darah 2 Jam *Post Prandial*)

medik. Profil kontrol glikemik dan hubungan pola penggunaan antidiabetik oral dengan kontrol glikemik dapat dilihat pada Tabel III.

Berdasarkan hasil analisis statistik mengenai hubungan pola penggunaan antidiabetik oral dengan kontrol glikemik berupa GDP menggunakan uji *Chi square*, terlihat bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pola penggunaan antidiabetik oral dengan GDP ($p=0,546$). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan pada pola penggunaan antidiabetik oral dengan GDP³⁶. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh pemeriksaan gula darah pada saat puasa (10-12 jam puasa) menyebabkan kadar gula di dalam tubuh mengalami penurunan. Sehingga, kadar gula darah puasa yang terdeteksi cenderung rendah dan masih tergolong dalam rentang normal.

Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh GD2JPP. Berdasarkan hasil analisis statistik mengenai hubungan penggunaan pola penggunaan antidiabetik oral dengan kontrol glikemik GD2JPP menggunakan analisis *Chi square*, terlihat bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pola penggunaan antidiabetik oral dengan kontrol glikemik GD2JPP ($p=0,008$). Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menyatakan pola

penggunaan antidiabetik oral tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kontrol glikemik GD2JPP³⁷.

Pola penggunaan antidiabetik oral baik tunggal maupun kombinasi sebagian besar menyebabkan kontrol glikemik baik GDP maupun GD2JPP masuk ke dalam kategori terkontrol. Dari Tabel III juga terlihat bahwa jumlah terbanyak kategori kadar gula darah terkontrol baik GDP maupun GD2JPP adalah pada penggunaan antidiabetik tunggal. Hal ini juga dijelaskan dalam hasil penelitian lain yang menyatakan bahwa jenis atau pola penggunaan antidiabetik oral baik tunggal maupun kombinasi menunjukkan efikasi yang sama dalam mengontrol kadar gula darah. Faktor yang harus diperhatikan adalah dosis antidiabetik, monitoring kadar gula darah yang dilakukan secara intensif dan faktor pendukung lain seperti pola hidup. Faktor-faktor ini diperkirakan dapat mempengaruhi kontrol glikemik pasien DM tipe 2 dengan penggunaan antidiabetik oral. Selain itu, pemberian obat dengan dosis yang tidak tepat seperti dosis kurang dapat mengakibatkan ketidaktercapaian efek terapi sedangkan dosis berlebih dapat menyebabkan risiko munculnya toksisitas menjadi meningkat. Penentuan regimen obat yang digunakan juga harus mempertimbangkan tingkat keparahan DM yang diderita serta kondisi kesehatan pasien termasuk komplikasi penyakit^{28,38}.

Tabel IV. Hubungan Pola Penggunaan Antidiabetik Oral Dengan Profil Serum Kreatinin Pada Pasien DM Tipe 2 dengan Gagal Ginjal Kronik

Penggunaan Antidiabetik Oral	Serum Kreatinin				<i>p-Value</i>
	Normal		Tidak Normal		
	N	%	N	%	
Tunggal	10	12%	39	47%	0.000
Kombinasi	20	24.1%	14	16.9%	
Total	30	36.1%	53	63.9%	

Hubungan Pola Penggunaan Antidiabetik Oral Dengan Profil Serum Kreatinin

Profil serum kreatinin pada penelitian ini dilihat dari serum kreatinin yang tercantum di rekam medik dan hasil ini dapat dilihat pada Tabel IV.

Hasil analisis statistik mengenai hubungan pola penggunaan antidiabetik oral dengan serum kreatinin menggunakan analisis *Chi square* menunjukkan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara pola penggunaan antidiabetik oral dengan serum kreatinin ($p=0,000$). Hasil ini sejalan dengan penelitian lain yang menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara pola penggunaan antidiabetik dengan kadar serum kreatinin³⁷. Faktor-faktor yang diperkirakan dapat mempengaruhi kadar serum kreatinin adalah dosis, kejadian interaksi obat, polifarmasi dan komorbid. Dosis yang diberikan tidak sesuai dapat menyebabkan kadar serum kreatinin berisiko meningkat.

Pemberian dosis yang tidak tepat pada pasien dengan gagal ginjal kronik dapat menyebabkan risiko toksisitas obat atau ketidaktercapaian efek terapi menjadi meningkat. Pada pasien dengan gagal ginjal kronik, proses ekskresi dan metabolisme obat pada ginjal akan mengalami gangguan yang dapat menyebabkan akumulasi dari jumlah obat didalam tubuh. Selain itu jumlah protein plasma mengalami penurunan yang signifikan dimana penurunan ini dapat berdampak pada proses farmakokinetik dari suatu obat khususnya pada proses distribusi dan eliminasi obat sehingga diperlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gagal ginjal kronik³⁹.

Faktor komorbid juga dicurigai dapat mempengaruhi kadar serum kreatinin. Komorbid menyebabkan kompleksitas pengobatan pada pasien menjadi meningkat. Kompleksitas pengobatan dapat mengarah kepada polifarmasi yang berisiko menimbulkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat dapat menyebabkan timbulnya masalah terapi obat seperti munculnya efek yang tidak diharapkan seperti meningkatnya keparahan pada penyakit gagal ginjal kronik yang diderita pasien. Hal ini dapat mempengaruhi ketercapaian efek terapi dan keamanan pengobatan²⁹.

Adanya komplikasi yang diderita juga menyebabkan jumlah obat yang diterima juga lebih banyak yang dapat meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat yang mengakibatkan kerusakan pada fungsi ginjal. Seperti penggunaan antihipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzim Inhibitor* (ACEI) dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) dengan obat golongan NSAID. NSAID menginduksi penghambatan sintesis prostaglandin dan prostasiklin menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan peningkatan reabsorpsi natrium dan air serta penurunan eksresi natrium pada ginjal yang dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah^{40,41}.

Hubungan Kontrol Glikemik Dengan Profil Serum Kreatinin

Pada penelitian ini hubungan antara kontrol glikemik dengan profil serum kreatinin dilakukan menggunakan analisis *Spearman* dan dapat di lihat pada Tabel V.

Hasil analisis statistik mengenai hubungan control glikemik berupa GDP

Tabel V. Hubungan Kontrol Glikemik Dengan Profil Serum Kreatinin pada Pasien DM tipe 2 dengan Gagal Ginjal Kronik

Efikasi Kontrol Glikemik		Serum Kreatinin
Gula Darah Puasa (GDP)	r	0.066
	p	0.553
	n	83
Gula Darah 2 Jam Post Prandial (GD2JPP)	r	0.286
	p	0.009
	n	83

Catatan : Koefisien Korelasi (r), Nilai Signifikan (p), Jumlah Sampel (n)

terhadap profil serum kreatinin menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan ($p=0,553$). Hasil dari uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai sebesar 0,066 dimana menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang sangat lemah. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara kontrol glikemik GDP dengan profil serum kreatinin⁴².

Hasil analisis statistik mengenai hubungan kontrol glikemik berupa GD2JPP dengan profil serum kreatinin menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($p=0,009$). Hasil dari uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai sebesar 0,286 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi yang cukup kuat. Artinya semakin besar kadar GD2JPP yang mengindikasikan semakin tidak terkontrolnya kadar GD2JPP maka semakin besar pula kadar serum kreatinin yang mengindikasikan semakin besar kerusakan ginjal yang terjadi. Hal ini terlihat pada Tabel VI bahwa rata-rata nilai serum kreatinin tertinggi terdapat pada kelompok pasien yang memiliki kontrol glikemik baik GDP maupun GD2JPP yang tidak terkontrol. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh sebelumnya yang menyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kontrol glikemik GD2JPP dengan kadar serum kreatinin⁴³.

Ketidaktercapaian kontrol glikemik dalam penelitian dapat disebabkan beberapa faktor yang mempengaruhi seperti obesitas, dimana berdasarkan penelitian lain

menyatakan adanya hubungan antara obesitas dan kadar gula. Obesitas dapat meningkatkan resistensi insulin yang dapat menghalangi ambilan glukosa ke dalam otot dan sel lemak sehingga glukosa dalam darah menjadi meningkat²⁸.

Faktor lain yang dapat mempengaruhi kontrol glikemik dengan profil serum kreatinin adalah keadaan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) pada pasien DM tipe 2 akan menyebabkan perubahan dalam dinding pembuluh darah menjadi lemah dan rapuh, sehingga terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil sehingga terjadi *aterosklerosis* yang dapat menyebabkan timbulnya komplikasi mikrovaskuler seperti retinopati, nefropati, dan neuropati. Buruknya sirkulasi pada sebagian besar organ dapat menyebabkan hipoksia dan cedera pada jaringan, serta merangsang terjadinya reaksi peradangan pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah. Akibat adanya *aterosklerosis* ini adalah penyempitan lumen pembuluh darah dan menurunnya kecepatan aliran darah yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke ginjal sehingga dapat menimbulkan gangguan pada proses filtrasi di glomerulus dan penurunan fungsi ginjal⁴³.

Faktor berikutnya yang dicurigai dapat mempengaruhi kadar glikemik dan profil serum kreatinin adalah interaksi obat. Interaksi terjadi karena meningkatnya penggunaan obat (polifarmasi) pada pasien dengan komplikasi penyakit lain. Interaksi

Tabel VI. Nilai Rerata Profil Serum Kreatinin Berdasarkan Kategori Kontrol Glikemik

Kontrol Glikemik	N	Serum Kreatinin	
		Median (Minimum-Maksimum)	Rerata±SD
GDP			
Terkontrol	58	1,7 (0,5-6,5)	1,753±1,078
Tidak Terkontrol	25	1,9 (0,7-6,3)	2,184±1,358
GD2JPP			
Terkontrol	70	1,6 (0,5-6,5)	1,726±1,068
Tidak Terkontrol	13	2,1 (1,5-6,3)	2,731±1,414

obat dapat mengubah efikasi dan meningkatkan toksisitas suatu obat sehingga menyebabkan efek terapi tidak tercapai⁴⁴.

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi landasan dalam pemilihan antidiabetik oral yang sesuai dengan profil kadar gula darah dan tingkat keparahan dari gagal ginjal yang diderita. Dengan mengetahui hubungan serum kreatinin dengan kontrol glikemik, diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam penyesuaian dosis obat pada regimen pengobatan. Selain itu, diharapkan monitoring dapat dilakukan secara ketat pada kontrol glikemik sebagai parameter efikasi pengobatan dan serum kreatinin atau GFR sebagai parameter tingkat keparahan gagal ginjal yang diderita. Sehingga, diharapkan pengobatan yang diberikan dapat mencapai *clinical outcome* dengan profil keamanan yang tinggi untuk gagal ginjal penderita atau sebagai upaya pencegahan peningkatan progresivitas gagal ginjal.

KESIMPULAN

Hasil analisis bivariat dengan *Chi square* menunjukkan adanya hubungan pola penggunaan antidiabetik oral dengan kadar gula darah 2 jam *post prandial* (p -value=0,008) dan profil serum kreatinin (p -value=0,000). Kadar gula darah 2 jam *post prandial* juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dengan profil serum kreatinin (p -value=0,009) dengan taraf kepercayaan 95%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB PERKENI; 2015.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition*. International Diabetes Federation; 2017.
3. Decroli E. *Diabetes Mellitus Tipe 2*. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
5. Putra RJS, Achmad A, Pramestitie HR. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharm J Indones*. 2017;2(2):45-50.
6. Smeltzer SC. *Keperawatan Medikal-Bedah (Brunner & Suddarth) Edisi 12*. EGC; 2014.
7. Pratama AAY. Korelasi Lama Diabetes Melitus Terhadap Kejadian Nefropati Diabetik : Studi Kasus Di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang. *J Media Med Muda*. 2013;2(1).
8. Putri RI. Faktor Determinan Nefropati Diabetik Pada Penderita Diabetes Mellitus di RSUD Dr. M. Soewandhie Surabaya. *J Berk Epidemiol*. 2015;3(1):109-121.

9. Gimeno-Orna JA, Blasco-Lamarca Y, Campos-Gutierrez B, Molinero-Herguedas E, Lou-Arnal LM, García-García B. Risk of mortality associated to chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A 13-year follow-up. *Nefrologia*. 2015;35(5):487-492.
10. I Gusti Ayu Putu Widia Satia Padma, Ida Ayu Made Sri Arjani INJ. Gambaran Kadar Kreatinin Serum Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. *Garuda J*. 2017;5(6):107-117.
11. 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.
12. Hartini H WF. Gambaran Kadar Ureum Dan Kreatinin Serum Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 Di Rumah Sakit Santa Maria Pekanbaru. *J Sains dan Teknol Lab Med*. 2019;2(1):2.
13. Prayuda MR. Hubungan Kadar Kreatinin Serum dengan Rasio Albumin/Kreatinin Urin Sewaktu pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Published online March 3, 2015.
14. Tjitra E, Tana L, Suharyanto Halim F, et al. Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik : Studi Kasus Kontrol di Empat Rumah Sakit di Jakarta Tahun 2014 Risk Factors For Chronic Kidney Disease : A Case Control Study In Four Hospitals In Jakarta In 2014.
15. Alfonso AA, Mongan AE, Memah MF. Gambaran kadar ureum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *J e-Biomedik*. 2016;4(2):2-7.
16. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: A narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1284-1300.
17. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Am Diabetes Assoc*. Published online 2011.
18. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015;11(4):840-848. doi:10.5114/aoms.2015.53304
19. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Keempat*. CV Sagung Seto; 2011.
20. Subhan TA. Perbedaan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada Pasien Gagal Ginjal Kronik dengan DM dan Tanpa DM yang Menjalani Hemodialisis Rutin di RSUD Dr. Moewardi. *J Chem Inf Model*. 2018;53(9):1689-1699.
21. Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2010;1(2):48.
22. Suryawan DGA, Arjani IAMS, Sudarmanto IG. Gambaran Kadar Ureum Dan Kreatinin Serum Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Terapi Hemodialisa Di RSUD Sanjiwani Gianyar. *Meditory J*. 2016;4(1):145-153.
23. Sholikhah AI, Prawirohardjono W. Gambaran Pola Penggunaan Metformin Terhadap Kadar Kreatinin Serum Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit" X". *Soc Clin Pharm Indones J*. 2019;4(2):66-74.
24. Kurniawaty, Evi; Yanita B. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. *Majority*. 2016;5(2):27-31. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1073>
25. Magdalena S. Perbandingan Efektivitas Penggunaan Monoterapi Metformin dan Kombinasi Metformin Dengan Sulfonilurea Pada Pasien Diabetes Melitus Di Ruang Rawat Inap RS Dr.H.Marzoeki Mahdi Bogor. *Skripsi*. Published online 2018.
26. Isnaini N, Ratnasari R. Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *J Kebidanan dan*

- Keperawatan Aisyiyah*. 2018;14(1):59-68.
27. Adnan M, Mulyati T, Isworo JT. Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) Dengan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2 Rawat Jalan Di RS Tugurejo Semarang. *J Gizi*. 2013;2(April):18-25.
 28. Masi G, Oroh W. Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Diabetes Melitus Di Wilayah Kerja Puskesmas Ranomut Kota Manado. *e-journal Keperawatan*. 2018;6(1):1-5.
 29. Oktaviani E, Wahyono D. Evaluasi Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien DM Tipe 2 dengan Gangguan Fungsi Ginjal Rawat Jalan Di RSUP Dr . Sardjito Yogyakarta , Indonesia. *Pros Rapat Pleno dan Semin APTFI II*. 2017;(November):17-18.
 30. Lathifah NL. The Relationship Between Duration Disease and Glucose Blood Related to Subjective Compliance in Diabetes Mellitus. *J Berk Epidemiol*. 2017;5(2):231-239. doi:10.20473/jbe.v5i22017.218-230
 31. Yuhelma, Hasneli I Y, Annis N F. Identifikasi dan Analisis Komplikasi Makrovaskuler dan Mikrovaskuler pada Pasien Diabetes Mellitus. *J Online Mhs*. 2015;2(1):569-579. Accessed November 5, 2020. <https://www.semanticscholar.org/paper/Identifikasi-dan-Analisis-Komplikasi-Makrovaskuler-Yuhelma-Hasneli/a935157ab787054badbcebee85b00b0aa20ebed9?p2df>
 32. Muyasyaroh SN. Evaluasi Interaksi Obat Pada Pengobatan Penyakit Diabetes Melitus (Dm) Tipe 2 Dengan Komplikasi Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Islam Kabupaten Klaten Periode 2017 Oleh: Siti Nur Muyasyaroh 20144093a Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.; 2018.
 33. Ulfa NM, Ernawati I, Purwanti P, Kurniawanto R, Indrawati A. Profil Penggunaan Obat Antianemia, Antihipertensi, dan Antidiabetik pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik di Salah Satu Rumah Sakit Wilayah Surabaya Selatan. *Pharm J Farm Indones (Pharmaceutical J Indones)*. 2019;16(2):296.
 34. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1431-1437.
 35. Defronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-29.
 36. Udayani NNW, Meriyani H. Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien DM Tipe 2 Di UPT. Puskesmas Dawan II Kabupaten Klungkung Periode November 2015- Pebruari 2016. *J Ilm Medicam*. 2016;2(2):47-52. Accessed September 16, 2020. <http://www.journal.farmasisaraswati.a.c.id/index.php/mento/article/view/anti-diabetik-oral>
 37. Bamanikar Professor S, Bamanikar S, Bamanikar A, Arora A. Study of Serum urea and Creatinine in Diabetic and non-diabetic patients in in a tertiary teaching hospital. *J Med Res*. 2016;2(1):12-15. Accessed September 16, 2020. www.medicinearticle.com
 38. Agarwal AA, Jadhav PR, Deshmukh YA. Prescribing pattern and efficacy of anti-diabetic drugs in maintaining optimal glycemic levels in diabetic patients. *J Basic Clin Pharm* ✎. 5.
 39. Getachew H, Tadesse Y, Shibeshi W. Drug dosage adjustment in hospitalized patients with renal impairment at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Nephrol*. 2015;16(1).
 40. Landefeld K, Gonzales H, Sander GE. Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Clin Case Reports*. 2016;6(7):10-12.
 41. Sihotang RC, Ramadhani R, Tahapary DL. Efikasi dan Keamanan Obat Anti

- Diabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Penyakit Ginjal Kronik. *J Penyakit Dalam Indones.* 2018;5(3):150.
42. Mahara ND. Hubungan Kadar Kreatinin Serum Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rsud Dr. Sayidiman Kabupaten Magetan. Published online 2016.
43. Chutani A, Pande S. Correlation of serum creatinine and urea with glycemic index and duration of diabetes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A comparative study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2017;7(9):914-919.
44. Hakim L. *Farmakokinetik Klinik.* Bursa Ilmu Yogyakarta; 2013.