



Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada Pasien Diabetes Melitus di RS Multazam Kota Gorontalo

Andi Makkulawu^{1*}, Juliyanti Akuba²

^{1,2}Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo,
Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, Indonesia

* Penulis Korespondensi. Email: Kulawu9877@ung.ac.id

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah yang tinggi karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin yang cukup. Penatalaksanaan terapi obat DM memerlukan jangka waktu yang lama, dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan dapat menimbulkan *Drug Related Problems* (DRPs). DRPs sering terjadi sehingga menyebabkan pengobatan kurang optimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis dan persentase DRPs berdasarkan pemberian obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus dengan atau tanpa penyakit. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif secara retrospektif. Teknik pengambilan data berupa *purposive sampling* dan didapatkan 24 sampel yang sesuai kriteria inklusi penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa golongan obat antidiabetik adalah biguanida (metformin), sulfonilurea (glimepirid, gliclazid, gliquidon, dan glibenklamid), inhibitor α -glukosidase (acarbose, miglitol), tiazolidindion (rosiglitazone, troglitazone, pioglitazone), meglitinida (repaglinide), dan turunan fenilalanin (nateglinide), serta insulin dan berdasarkan identifikasi potensi DRPs dengan kategori secara berturut-turut yaitu tepat obat (obat tanpa indikasi 20%, indikasi tanpa obat 20%, kombinasi obat tidak tepat 6.67%, pemilihan obat tidak tepat 6.67%), kategori tepat dosis (dosis terlalu tinggi 13.33% dan dosis terlalu rendah 0%) dan kategori interaksi obat 33.33%.

Kata Kunci:

DRPs; Diabetes Melitus; RSU Multazam

Diterima:
13-09-2022

Disetujui:
29-11-2022

Online:
15-12-2022

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a disease marked by high blood glucose level due t the body cannot release or use sufficient insulin. The management of DM medication therapy requires a long period of time, it can affect life quality of patient and can cause Drug Related Problems (DRPs). The DRPs is frequently occurred and causing less optimum medication. The research aimed to find out the type and percentage of DRPs based on anti-diabetes medication at diabetes mellitus patients with or without disease. This was descriptive research which was done retrospectively. The technique of determining sample/ data applied purposive sampling and obtained 24 samples that were appropriate with research inclusion criteria. The research finding showed that group of anti-diabetic medication ecompassed biguanide (metformin), sulfonilurea (glimepiride, gliclazide, gliquidone, and glibenclamide), inhibitor α -glucosidase (acarbose, miglitol), thiazolidinedione (rosiglitazone, troglitazone, pioglitazone), meglitinide (repaglinide), and phenylalanine derivoate (nateglinide), as well as insulin while based on identification of DRPs potential with following order category was namely right drug (drug without indication for 20%, indication without drug for 20%, combination of wrong drug for 6.67%, wrong drug selection for 6.67%), right dose category (too high dose for 13.33% and too low dose for 0%), and drug interaction category for 33.33%.

Keywords:

DRPs; Diabetes Mellitus; Multazam Hospital

Received:

2022 -09-13

Accepted:

2022 -11-29

Online:

2022 -12-15

1. Pendahuluan

Drug Related Problems (DRPs) merupakan suatu keadaan yang berkaitan dengan terapi obat dan secara nyata atau potensial dapat mengganggu hasil klinis dari kesehatan pasien yang diharapkan. Adanya masalah yang berkaitan dengan terapi obat mampu mempengaruhi adanya mortalitas dan morbiditas kualitas hidup dari pasien dan dapat menimbulkan dampak pada ekonomi ataupun sosial dari pasien tersebut [9].

Suatu terapi obat yang benar dan baik yang berhubungan dengan pemilihan ataupun pemberian obat dapat memberikan keuntungan bagi pasien, baik dari segi biaya yang harus dikeluarkan, dari segi kesehatan ataupun dari kesembuhan penyakit yang diderita, maupun adanya potensi interaksi yang mungkin terjadi, serta adanya kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat tersebut dan terutama sekali untuk pasien yang harus mengkonsumsi obat dalam waktu yang cukup lama, ataupun bahkan seumur hidupnya, salah satunya terjadi pada penyakit diabetes melitus. Diabetes melitus (DM) adalah salah satu kelompok penyakit metabolik ditandai oleh adanya hiperglikemia yang diakibatkan oleh kegagalan dalam aksi insulin, sekresi insulin, ataupun keduanya. DM dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yakni, DM tipe 1, DM tipe 2, DM Gestasional dan DM tipe lain [3].

Di Indonesia prevalensi diabetes di provinsi Gorontalo menempati tingkat ke 11 yaitu dengan tingkat 1.5%. Berdasarkan laporan hasil data dari Dinas Kesehatan Provinsi Gorontalo pada tahun 2015 dan tahun 2016 bahwa tercatat jumlah penderita diabetes melitus pada kasus baru di Gorontalo terjadi penurunan dari 1389 orang menjadi 1202 orang, sedangkan kasus lama yang tercatat terjadi peningkatan dari 2424 menjadi 2481 orang, sedangkan jumlah angka kematian akibat diabetes tercatat terjadi penurunan dengan jumlah kematian 103 orang menjadi 96 orang. Namun, pada tahun 2018 berdasarkan laporan hasil Dinas Kesehatan Provinsi Gorontalo tercatat jumlah penderita diabetes melitus yang diberikan pelayanan sesuai standar yaitu 4415 orang [6].

Berdasarkan pengambilan data awal rekam medik pasien DM di RS Multazam kota Gorontalo bahwa obat yang sering digunakan adalah metformin. Metformin merupakan obat golongan biguanida. Penggunaan obat pada pasien DM yang disertai salah satu penyakit penyerta yaitu hipertensi terdapat obat yang diberikan metformin dan captopril. Penggunaan captopril bersama metformin kemungkinan dapat meningkatkan efek metformin yang dapat menyebabkan jumlah kadar gula dalam darah terlalu rendah karena ACE inhibitor dapat mempotensiasi efek hipoglikemik obat antidiabetik oral. Kombinasi obat tersebut terjadi interaksi farmakokinetik kategori moderate yang dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Dan terdapat juga pasien DM dengan penyakit penyerta vertigo diberikan obat flunarizin dengan dosis 10 mg dalam 2x1. Flunarizin diberikan dengan dosis umum 5-10 mg dalam sehari dan diberikan pada malam hari untuk meminimalisir efek sedatif. Maka pada obat tersebut merupakan potensi obat yang kurang tepat serta dosis yang diberikan berlebihan. Seorang pasien yang menerima dosis obat yang terlalu tinggi dan mengalami efek toksik yang tergantung dosis atau konsentrasi menunjukkan pasien mengalami DRPs [5,7,13].

Berdasarkan keterangan dan penjelasan tersebut melihat tingkat kesalahan pengobatan di Indonesia cukup tinggi dan untuk provinsi Gorontalo penyakit diabetes melitus dari tahun ketahun mengalami peningkatan khususnya pada rumah sakit Multazam. Dan mengingat bahaya yang dapat ditimbulkan akibat DM ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sangat serius dan pengobatan diabetes melitus umumnya memerlukan waktu yang lama dan sering menggunakan pengobatan yang lebih dari satu obat, hal ini berpotensi untuk terjadinya DRPs. Maka dilakukan penelitian tentang identifikasi DRPs pada pasien diabetes melitus dengan kategori tepat obat, tepat dosis, dan interaksi obat untuk mengurangi terjadinya *medication error* atau agar tercapai suatu keberhasilan terapi. Serta dapat membantu meningkatkan kualitas pelayanan dirumah sakit khususnya di Rumah Sakit Multazam kota Gorontalo.

2. Metode

Penelitian ini dilakukan di ruang rekam medik rumah sakit Multazam Kota Gorontalo dan dilaksanakan pada bulan Mei 2019. Penelitian ini merupakan studi observasional (non-eksperimental) dengan *cross-sectional* yang merupakan suatu bentuk dengan rancangan deskriptif yang dilakukan secara retrospektif yaitu penelitian berdasarkan rekam medis pasien diabetes melitus rawat inap dengan tujuan untuk mengidentifikasi *Drug Related Problem* (DRPs) pada pasien diabetes melitus pada tahun 2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling*, yaitu dengan mengambil sampel dengan karakteristik tertentu data semua pasien diabetes melitus yang menggunakan obat antidiabetik baik dengan atau tanpa penyakit penyerta yang menjalani rawat inap di rumah sakit Multazam Kota Gorontalo sebagai sampel dalam penelitian ini yaitu dengan teknik pengambilan sampel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Data meliputi nomor registrasi, jenis kelamin, umur, diagnose utama, terapi (nama obat, dosis, aturan pakai, rute pemberian, dan sediaan) pada pasien diabetes melitus dengan atau tanpa penyakit penyerta di RS Multazam Kota Gorontalo.

3. Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini menggunakan data dari rekam medik pasien Diabetes Melitus (DM) dengan atau tanpa penyakit penyerta di RS Multazam Kota Gorontalo. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh populasi pasien DM di RS Multazam Kota Gorontalo Periode Januari-Desember 2018 sebanyak 180 pasien. Sampel yang akan diambil menggunakan *purposive sampling* didapatkan sejumlah 24 pasien.

Tabel 1. Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

| Jenis Kelamin | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---------------|---------------|----------------|
| Laki-laki | 11 | 45.83 |
| Perempuan | 13 | 54.17 |
| Total | 24 | 100 |

Berdasarkan tabel 1 distribusi pasien berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini pasien DM dengan atau tanpa penyakit penyerta didapatkan pasien perempuan sebanyak 13 pasien yaitu 54.17% lebih banyak dari pada pasien laki-laki sebanyak 11 pasien yaitu 45.83%. Pada kasus diabetes melitus lebih banyak terdapat pada perempuan dibandingkan laki-laki karena hal ini kemungkinan pada perempuan terjadi masa pramenopause dan menopause dengan ditambah faktor-faktor lain seperti gaya hidup, kurang aktifitas fisik, faktor stress, dan lain sebagainya. Dan sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Trisnawati dan Setyorogo tentang faktor resiko DM berdasarkan jenis kelamin yang terbesar adalah perempuan yang dikaitkan dengan

komponen hormonal tubuh dalam peningkatan indeks masa tubuh melalui sindrom bulanan. Selain itu juga sesuai dengan analisis data Riskesdas bahwa wanita lebih beresiko mengidap diabetes melitus karena secara fisik wanita peningkatan indeks masa tubuh lebih besar. Adanya perbedaan jumlah antara pasien laki-laki dan perempuan tidak menandakan bahwa perempuan lebih beresiko menderita DM dikarenakan jenis kelamin bukanlah suatu faktor risiko terjadinya DM [2,11,14].

Tabel 2. Karakteristik Berdasarkan Usia

| Kriteria | Rentang Usia (Tahun) | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|------------------|----------------------|---------------|----------------|
| Dewasa | 18-45 | 2 | 8.34 |
| Usia Pertengahan | 46-59 | 9 | 37.50 |
| Lanjut Usia | 60-74 | 11 | 45.83 |
| Lansia Tua | 75-80 | 2 | 8.34 |
| Total | | 24 | 100 |

Berdasarkan tabel 2 di atas bahwa kelompok usia 60-74 tahun yaitu 45.83%, dan kelompok usia 46-59 tahun sebanyak yaitu 37.50%, selanjutnya kelompok usia 18-45 tahun dengan usia 75-80 sebanyak 2 pasien yaitu 8.34%. Dimana pada usia ini umur sangat erat kaitannya dengan terjadinya kenaikan kadar glukosa darah, sehingga semakin meningkat usia maka prevalensi DM dan gangguan toleransi glukosa semakin tinggi. Penuaan merupakan proses perubahan anatomis, biokimia, dan fisiologis tubuh yang dapat menyebabkan perubahan pada sel-sel lainnya juga, terjadi perubahan homeostatis serta perubahan pada fungsi organ yang telah mengalami penurunan. Proses penuaan yang dapat menyebabkan penurunan fungsi tubuh dalam memetabolisme glukosa, terjadinya gangguan pada fungsi pancreas dan kerja insulin serta berkurangnya kemampuan sel β pancreas dalam memproduksi dan mensekresi insulin

Tabel 3. Karakteristik Diagnosis dan Penyakit Penyerta Mengalami Potensial DRPs

| Diagnosis | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---|---------------|----------------|
| Diabetes Melitus | 7 | 29.16 |
| Diabetes Melitus + Hipertensi | 4 | 16.66 |
| Diabetes Melitus + TB (Tuberculosis) | 2 | 8.33 |
| Diabetes Melitus + SNH (Storke Non Hemoroid) | 2 | 8.33 |
| Diabetes Melitus + Abses | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + GEA (Gastroenteritis Akut) | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + Hidronifrosis | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + LBP (Low Back Pain) | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + TF (Typhoid Fever) | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + Hipertensi + VV (Vertigo Vestibular) | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + Hipertensi + TB (Tuberculosis) Paru | 1 | 4.17 |
| Diabetes Melitus + Hipertensi + Anemia | 1 | 4.17 |
| Diabetic Foot | 1 | 4.17 |
| Total | 24 | 100 |

Berdasarkan hasil pengelompokan diagnosis dan penyakit penyerta pada tabel 3 dapat dilihat pasien DM dan DM dengan penyakit penyerta di RS Multazam Kota

Gorontalo, dimana mengalami penyakit penyerta 1-3 penyakit penyerta. Untuk DM tanpa penyakit penyerta sebanyak 29.16%, dan untuk penderita DM disertai penyakit penyerta terbanyak adalah pasien DM+Hipertensi yaitu 16.66%. Penyakit penyerta yang sering terjadi pada pasien diabetes melitus adalah hipertensi. Penyakit hipertensi pada pasien diabetes melitus adalah komplikasi makroangiopati (kelainan pada pembuluh darah besar) ini terjadi karena mengerasnya atau tidak elastisnya pembuluh darah sehingga menyebabkan tekanan darah tinggi [4].

Tabel 4. Karakteristik Berdasarkan Penggunaan Obat antidiabetik

| Golongan Obat Antidiabetes | Nama Obat | Jumlah | Persentase (%) |
|----------------------------|---------------------|-----------|----------------|
| Insulin | Novorapid | 5 | 12.50 |
| | Levemir | 8 | 20 |
| | Lartus | 1 | 2.50 |
| Biguanida | Metformin | 12 | 30 |
| | Sulfonilurea | | |
| | Glimepirid | 4 | 10 |
| | Gliclazid | 1 | 2.50 |
| | Gliquidon | 1 | 2.50 |
| | Glibenklamid | 1 | 2.50 |
| Kombinasi | Metformin + | 5 | 12.50 |
| | Levemir + | | |
| | Novorapid | | |
| | Glimepirid + | 2 | 5 |
| | Levemir | | |
| Total | | 40 | 100 |

Berdasarkan tabel 4 diatas bahwa penggunaan obat antidiabetes yang paling banyak digunakan pada terapi Diabetes melitus yaitu Insulin. Insulin merupakan terapi diabetes melitus yang tepat untuk mencapai target gula darah dibandingkan cara lainnya. Idealnya pemberian insulin sesuai dengan keadaan fisiologis tubuh, terapi insulin diberikan sekali untuk kebutuhan basal dan tiga kali dengan insulin pradiial untuk kebutuhan setelah makan. Namun demikian, terapi insulin yang diberikan dapat divariasikan sesuai dengan kenyamanan penderita selama terapi insulin mendekati kebutuhan fisiologis [10].

Tabel 5. Obat Tanpa Indikasi

| Nama Obat | Kondisi Pasien | Jumlah | Persentase (%) |
|-------------------|---|----------|----------------|
| Ranitidin | Pasien tidak mengeluhkan penyakit lambung | 3 | 60 |
| Omeprazole | Pasien tidak mengeluhkan penyakit lambung | 1 | 20 |
| Sukralfat | Pasien tidak mengeluhkan penyakit lambung | 1 | 20 |
| Total | | 5 | 100 |

Berdasarkan tabel 5 diatas dapat dilihat bahwa distribusi DRPs potensial Obat tanpa indikasi pada pasien diabetes melitus dengan atau tanpa penyakit penyerta yaitu pada pemberian obat ranitidine namun pasien tidak mengalami keluhan penyakit lambung terdapat 3 pasien yaitu 60%, pemberian obat omeprazole namun pasien tidak mengalami keluhan penyakit lambung sebanyak 1 pasien (20%), dan pemberian obat

sukralfat namun pasien tidak mengalami keluhan penyakit lambung sebanyak 1 pasien (20%)

Tabel 6. Indikasi Tanpa Obat

| Penyebab Kasus | Kondisi Pasien | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---|--|---------------|----------------|
| Pasien DM memiliki kadar glukosa >120-140 mg/dL yang melewati batas normal, namun tidak ada terapi yang diberikan | Pasien memerlukan Obat Antidiabetes | 5 | 71.42 |
| Pasien mengeluh nyeri pada luka, namun tidak ada terapi yang diberikan | Pasien memerlukan Obat Antinyeri | 1 | 14.29 |
| Pasien memiliki kadar kolesterol yang melebihi kadar normal, namun tidak ada terapi yang diberikan | Pasien memerlukan obat antidisplidemia | 1 | 14.29 |
| Total | | 7 | 100 |

Berdasarkan tabel 6 hasil penelitian dari data rekam medik pasien yang mengalami potensial DRPs kategori indikasi tanpa obat terdapat 3 kasus. Dimana indikasi tanpa obat adalah kejadian ketika ada kebutuhan untuk mengobati indikasi sebelumnya yang tidak diobati, indikasi tanpa obat merupakan kondisi pasien yang membutuhkan terapi tunggal maupun kombinasi obat untuk menghasilkan efek atau potensiasi, kondisi kronis yang membutuhkan kelanjutan terapi obat, kondisi baru yang membutuhkan obat dan kondisi yang berisiko sehingga membutuhkan obat untuk mencegahnya. Pasien akan mendapat resiko tinggi apabila tidak mendapatkan terapi obat [12].

Tabel 7. Pemilihan Obat yang Tidak Tepat

| Jenis Obat | Penyebab kasus | Jumlah Pasien |
|------------------|---|---------------|
| Captopril | Pasien mendapatkan terapi captopril sedangkan pasien tersebut mengalami keluhan batuk | 1 |
| Total | | 1 |

Berdasarkan tabel 7 diatas bahwa terdapat potensial terjadinya DRPs pemilihan obat yang tidak tepat terdapat pada 1 pasien yaitu pasien mengalami diagnosis diabetes melitus disertai tuberculosis dan pasien diberikan terapi obat captopril (antihipertensi), dimana captopril ini memiliki salah satu efek samping yaitu batuk sedangkan pasien tersebut mengalami batuk yang diakibatkan dari penyakitnya.

Tabel 7. Kombinasi Obat yang tidak Tepat

| Jenis Obat Kombinasi | Penyebab kasus | Jumlah Pasien |
|-------------------------------------|--|---------------|
| Glimepirid + Insulin Levemir | Pemberian kombinasi kedua jenis obat tersebut dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa yang cukup besar | 4 |
| Total | | 4 |

Berdasarkan tabel 7 diatas bahwa terdapat 4 pasien yang mengalami potensial terjadi DRPs kombinasi obat yang tidak tepat yaitu pasien diberikan kombinasi obat glimepirid dan insulin levemir, dimana pemberian kedua jenis obat tersebut dapat menyebabkan penurunan kadar glukosa yang cukup besar [2].

Tabel 8. Dosis Terlalu Tinggi

| Nama Obat | Dosis yang Diberikan | Dosis Sesuai Standar | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|--------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------------|
| Glimepirid | 12 mg/ hari | 8 mg/hari [7] | 1 | 33.33 |
| | | 2 x 5 mg/ hari atau | | 66.67 |
| Flunarizine | 10 mg/ 12 jam | 10mg/hari [8] | 2 | |
| Total | | | 3 | 100 |

Berdasarkan tabel 8 diatas dapat diketahui untuk potensial terjadi DRPs dengan dosis lebih yaitu pada obat glimepirid 1 pasien (33.33%), dan flunarizine 2 pasien (66.67%).

Tabel 9. Interaksi Obat

| Tingkat Keparahan | Obat yang Berinteraksi | Jumlah Pasien | Persentase (%) |
|---------------------------|---|---------------|----------------|
| Interaksi Minor | Metformin dengan Nifedipin (Farmakokinetik) | 1 | 11.11 |
| Interaksi Moderate | Metformin dengan Ranitidin (Farmakokinetik) | 1 | 11.11 |
| | Metformin dengan Captopril (Unknown) | 1 | 11.11 |
| | Metformin dengan Insulin Novarapid (Farmakodinamik) | 5 | 55.56 |
| | Glimepirid dengan aspirin (Unknown) | 1 | 11.11 |
| Interaksi Mayor | - | - | - |
| Total | | 9 | 100 |

Berdasarkan tabel 8 data hasil penelitian terdapat kasus dari data rekam medik pasien penderita DM, bahwa pasien tersebut mendapatkan terapi obat metformin dengan insulin novorapid, dimana metformin ini berinteraksi dengan insulin secara sinergis dapat memberikan efek potensiasi hipoglikemik insulin, akibatnya resiko

hipoglikemia menjadi lebih besar ketika digunakan bersamaan. Aspirin dapat menstimulasi sekresi insulin atau meningkatkan konsentrasi plasma dari glimepirid dengan menggantinya dari situs pengikatan protein dan menghambat metabolismenya yang beresiko hipoglikemia. maka waktu pemberian kedua obat tidak diberikan secara bersamaan, aspirin dapat diberikan malam hari atau 5-9 jam setelah pemberian glimepirid, dan monitoring kadar glukosa darah pasien [15].

4. Kesimpulan

Dari Identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) pada Pasien diabetes melitus dengan atau tanpa penyakit penyerta di Instalasi Rawat Inap RS Multazam Kota Gorontalo dapat disimpulkan bahwa Golongan obat antidiabetik adalah biguanida, sulfonilurea, inhibitor α -glukosidase, tiazolidindion, dan turunan fenilalanin serta insulin. Untuk kategori tepat obat (obat tanpa indikasi terdapat 20%, indikasi tanpa obat 20%, kombinasi obat yang tidak tepat 6.67%, pemilihan obat yang tidak tepat 6.67%). Untuk kategori tepat dosis (dosis terlalu tinggi 13.33% dan dosis terlalu rendah 0%). Untuk kategori interaksi obat terdapat 33.33%.

Referensi

- [1]. ADA (American Diabetes Association). 2009. *Diabetes Care*. Standart of Medical Care in Diabetes-2009. Volume 32, S13-S61
- [2]. ADA (American Diabetes Association). 2015. *Standards Of Medical Care In Diabetes-2015*. Bearegard St.
- [3]. American Diabetes Association (ADA). 2016. *Standards of medical care in diabetes*. American Diabetes Association: USA
- [4]. Carlisle, B.A., dan Koda-Kimble, M.A. *Diabetes Mellitus in Young*, L.Y. (Eds), 2005. *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs, 7th ed*, Lippincott Williams and Wilkins
- [5]. Cipolle, J.R., Strand, L., dan Morley, C.P. 2008. *Pharmaceutical Care Practice the Clinician's Guide*. Edisi ke 2. McGraw-Hill: New York-Toronto
- [6]. Dinkes Provinsi Gorontalo. 2018. *Laporan Hasil Jumlah Penderita Diabetes Melitus*. Dinkes Gorontalo: Kota Gorontalo
- [7]. Lacy, C.F., Armstrong LL., Goldman M.P., dan Lance L. 2012. *Drug Information Handbook*. 17th Edition. Lexi Comp: New York
- [8]. Martindal. 2009. *Pharmacotherapy Handbook 7th edition*, Mc Graw Hill, New York. Maret: Surakarta.
- [9]. Pharmaceutical Care Network Europe. 2006. *PCNE Classification For Drug Related Problem*. Vol 51. PCNE: Europe
- [10]. PERKENI. 2011. *Petunjuk Praktis Pengelolaan DM Tipe 2*. Perkumpulan Endrokinologi: Jakarta
- [11]. RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar). 2007. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia*: Jakarta
- [12]. Strand, L.M., Morley.1998. *Drug Related Problem: Their Sructure and Function DICP Ann Pharmacotherapy*. The Mc Grow Hill Companies
- [13]. Tatro. D.S. 2009. *Drug Interaction Fact, The Authory on Drug Interaction*, Wolters Kluwer HealthTjay, T.H., & Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting (Khasiat Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya)*, Elex Media Komputindo Kelompok Kompas- Gramedia, Jakarta [14]. Tanto, Chris and Ni Made Hustini. 2014. *Hipertensi Kapita Selekt Kedokteran Essentials of Medicine Edisi IV*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI

- [14]. Trisnawati dan Setyorogo. 2013. *Faktor Resiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe II Di Puskesmas Kecamatan Cengkayang Jakarta Barat Tahun 2012.*
- [15]. Wollen dan Bailey, 1988, *Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin, Biochem Pharmacol.*