

## GAMBARAN INTERAKSI OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL (OHO) DENGAN OBAT LAIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS (DM) TIPE II DI APOTEK IMPHI PERIODE OKTOBER 2014 SAMPAI MARET 2015

Submitted : 28 Nov 2015

Edited : 15 Des 2015

Accepted : 21 Des 2015

Aries Meryta, Mega Efrilia, Pra Panca Bayu Chandra

Akademi Farmasi IKIFA  
Email : ariesmeryta@gmail.com

### ABSTRACT

*Increasing complications of diabetes mellitus (DM) have tendency to amount of drug use, which can increase the risk of drug interaction. Drug interaction is a situation arising of administrations more than one drug at the same time that effects each drug can be interfere each other and or both are mutually and or undesirable side effect may a rise which could potentially harm and or doesn't give clinically significant effect. This research aims to determinate the potential interactions and mechanisms of drug interactions and impacts based on the severity of the effect of therapy in patients type II of diabetes mellitus (DM) at Imphi's Pharmacy in the period October 2014 until March 2015. The research used descriptive evaluative and retrospective method based on recipe sheets. Data analysis have done by screening of drug interaction and using drug interaction from software lexicomp and drug interaction stockley. The results showed that there are 28 recipe sheets (16,37%) from 171 recipe sheets of 110 patients that potentially occur pharmacodynamic mechanism of drug interaction with as many as 36 events (64,29%) as well as the mechanisms of drug interaction based on the severity of the effect of moderate kind of therapy as much as 40 events.*

**Keywords :** drug interaction, oral hypoglycemic drug, type II of diabetes mellitus (DM).

### PENDAHULUAN

Kesehatan merupakan keadaan sejahtera dari badan, jiwa dan sosial yang memungkinkan setiap orang hidup produktif secara sosial dan ekonomis. Berdasarkan definisi tersebut seseorang dikatakan sehat apabila kondisi jasmani dan rohaninya dalam keadaan baik<sup>(1)</sup>.

Kesehatan dan pola hidup mempunyai keterkaitan yang besar. Umumnya masyarakat dengan rutinitas padat yang berada di wilayah perkotaan diharuskan untuk melakukan segala hal secara cepat dan instan, termasuk dalam pemilihan makanan dan minuman. Pemilihan makanan dan minuman yang tidak tepat seperti kebiasaan mengonsumsi makanan cepat saji (*fast food*), minuman bersoda serta makanan dengan kandungan kalori, gula, lemak, protein, dan garam yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan berat badan, bahkan dalam kondisi terburuk berakibat

kegemukan (*overweight*). Selain itu, kurangnya aktivitas fisik seperti olahraga dapat memberikan dampak buruk bagi kesehatan terutama risiko untuk terserang penyakit kronis yang salah satunya merupakan penyakit DM<sup>(2,3)</sup>.

DM, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang bercirikan tingginya kadar glukosa dalam darah (*hiperglikemia*) yang tingkatannya diatur oleh hormon insulin yang diproduksi oleh pankreas. Selain itu, penyakit ini berhubungan dengan metabolisme glukosa, karbohidrat, lemak dan protein di dalam tubuh yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya yang dapat menyebabkan komplikasi<sup>(2-5)</sup>.

Data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengungkapkan, beban global DM pada tahun 2000 adalah 135 juta, dimana beban ini diperkirakan akan terus meningkat menjadi 366

juta orang pada 25 tahun yang akan datang. Pada tahun 2025, Asia diperkirakan mempunyai populasi diabetes terbesar di dunia, yaitu 82 juta orang dan akan meningkat menjadi 366 juta orang pada 25 tahun yang akan datang. Di Indonesia, jumlah penderita diabetes mengalami kenaikan sebesar 152% sehingga menempatkan Indonesia menjadi urutan ke-4 terbesar jumlah penderita DM di dunia, dimana 90% dari populasi DM adalah DM tipe II<sup>(2,6-7)</sup>.

Tindakan umum untuk penanganan DM yaitu dengan melakukan diet seperti diet pembatasan kalori, gerak badan seperti olahraga, serta berhenti merokok. Tetapi tindakan seperti itu dirasakan kurang efektif dalam mengendalikan glukosa darah. Oleh karena itu, penggunaan OHO sangat efektif dilakukan<sup>(4)</sup>.

Dalam kondisi parah penderita DM dapat menimbulkan komplikasi yang bersifat akut dan kronis. Komplikasi yang bersifat akut terjadi bila kadar glukosa mengalami kenaikan atau penurunan drastis dalam waktu yang singkat seperti hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, koma hiperosmoler non-ketotik dan koma lakto asidosis. Sedangkan untuk komplikasi kronis merupakan kelainan pembuluh darah yang akhirnya bisa menyebabkan angiopati diabetik seperti makroangiopati yang umumnya merupakan penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer serta mikroangiopati yang umumnya merupakan penyakit retinopati, nefropati, dan neuropati. Oleh karena itu, penggunaan OHO sering dikombinasi dengan obat lain yang cenderung dapat meningkatkan risiko interaksi obat antara obat satu dengan lainnya<sup>(4,8-11)</sup>.

Prevalensi interaksi obat secara keseluruhan adalah 50-60%. Obat-obatan yang mempengaruhi farmakokinetik atau farmakodinamik menunjukkan prevalensi sekitar 5-9%. Jika jumlah obat-obatan yang digunakan pasien semakin tinggi, maka potensi interaksi obat akan semakin tinggi<sup>(12)</sup>.

Interaksi obat merupakan keadaan yang ditimbulkan dari pemberian lebih dari satu obat dalam waktu bersamaan, dimana efek masing-masing obat dapat saling mengganggu dan atau keduanya saling menguntungkan dan atau efek samping yang tidak diinginkan dapat timbul yang berpotensi membahayakan dan atau tidak

memberikan efek yang signifikan secara klinis. Cara berlangsungnya interaksi obat yaitu interaksi kimiawi, kompetisi untuk protein plasma, induksi enzim dan inhibisi enzim. Interaksi obat umumnya terjadi pada obat dengan obat lainnya, makanan dan minuman<sup>(4,13-14)</sup>.

Interaksi dapat disebabkan oleh mekanisme farmakokinetik atau mekanisme farmakodinamik. Interaksi terkadang dapat disebabkan oleh lebih dari satu mekanisme, meskipun biasanya salah satu mekanisme lebih dominan<sup>(14)</sup>.

Apotek merupakan unit pelayanan kesehatan yang memegang peranan penting dalam penyediaan obat-obatan yang dibutuhkan oleh masyarakat, salah satunya obat DM. Resep dokter merupakan bukti tertulis dan otentik dalam melakukan pemantauan interaksi obat yang terjadi antara OHO dengan obat lain. Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang gambaran interaksi OHO dengan obat lain pada pasien DM tipe II di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.

## BAHAN DAN METODE

Sampel dari penelitian ini adalah seluruh lembar resep penggunaan OHO dengan kombinasi terapi lainnya yang ada di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah seluruh lembar resep yang mengandung OHO baik tunggal atau kombinasi dengan obat lain dengan aturan pemakaian yang jelas di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.

Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah seluruh lembar resep yang mengandung OHO baik tunggal atau kombinasi dengan obat lain tanpa aturan pemakaian yang jelas di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.

### Cara Pengumpulan Data

Mengumpulkan seluruh lembar resep di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015, kemudian mencatat resep-resep yang mengandung OHO dengan kombinasi terapi lainnya.

### Cara Pengolahan Dan Analisis Data

Langkah-langkah yang dilakukan untuk mengolah dan menganalisis data yaitu sebagai berikut:

1. Mengumpulkan seluruh lembar resep obat yang masuk di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.
2. Mendata lembar resep yang mengandung OHO dengan kombinasi terapi lainnya di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.
3. Menganalisis interaksi obat yang terjadi baik sesama OHO maupun OHO dengan kombinasi terapi lainnya berdasarkan *drug interaction fact* dari *software lexicomp* sebagai referensi utama dan *drug interaction stockley* sebagai referensi pendamping untuk memperoleh interaksi obat mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik yang ada di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.
4. Menghitung persentase interaksi obat mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik serta menyajikannya dalam bentuk gambar.
5. Menghitung persentase interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan efek interaksi serta menyajikannya dalam bentuk gambar.
6. Menghitung persentase pasien berdasarkan jenis kelamin yang mendapat terapi OHO dengan kombinasi terapi lainnya di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015.
7. Menghitung persentase profil penggunaan obat pada pasien DM tipe II yang mendapat terapi OHO dengan kombinasi terapi lainnya di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015 serta menyajikannya dalam bentuk gambar.

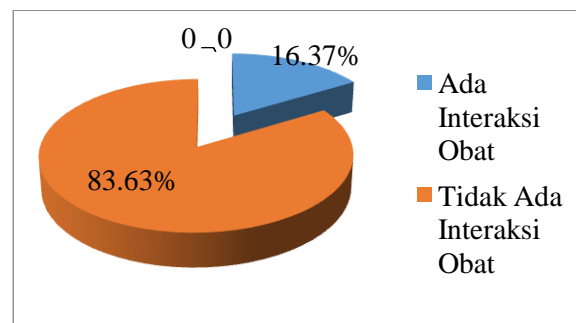
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai gambaran interaksi OHO dengan obat lain pada pasien DM tipe II di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015 dilakukan dengan cara mendata seluruh lembar resep yang mengandung OHO dengan kombinasi terapi lainnya untuk memperoleh data pasien DM tipe II berdasarkan jenis kelamin serta profil penggunaan obat yang digunakan.

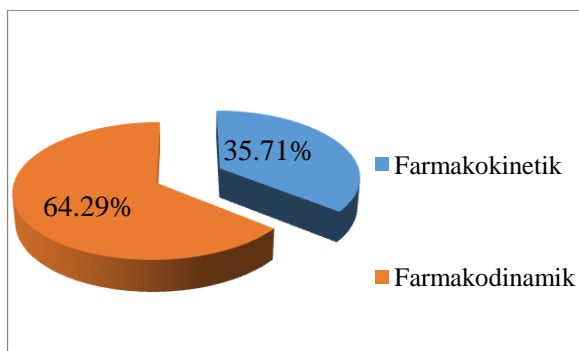
Berdasarkan kriteria inklusi penelitian yang telah ditentukan, maka diperoleh 171 lembar resep dari 110 pasien sebagai subjek penelitian awal. Setelah itu, dilakukan analisis berdasarkan *drug*

*interaction fact* dari *software lexicomp* dan *drug interaction stockley* untuk memperoleh interaksi obat mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik beserta dampak klinis yang terjadi berdasarkan tingkat keparahan efek interaksi pada pasien DM tipe II, kemudian diperoleh 28 lembar resep sebagai subjek penelitian akhir.

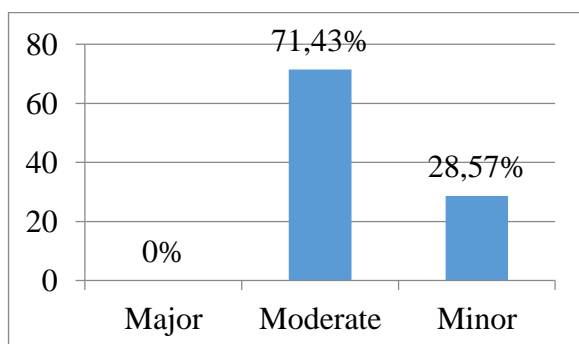
Pembahasan interaksi obat yang terjadi pada penggunaan sesama OHO dan OHO dengan kombinasi terapi lainnya pada pasien DM tipe II di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015 akan dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu jumlah interaksi obat, jenis mekanisme interaksi obat dan tingkat keparahan efek interaksi. Data yang diperoleh berdasarkan hasil penelitian, dari 171 lembar resep terdapat 28 lembar resep (16,37%) yang berpotensi mengalami interaksi obat dan 143 lembar resep (83,63%) yang tidak berpotensi mengalami interaksi obat, dimana dari 28 lembar resep yang berpotensi mengalami interaksi obat terdapat 56 mekanisme interaksi obat yang terdiri dari mekanisme farmakokinetik sebanyak 20 kejadian (35,71%) dan mekanisme farmakodinamik sebanyak 36 kejadian (64,29%) serta dari 56 mekanisme interaksi obat yang terjadi terdapat 40 mekanisme interaksi obat termasuk ke dalam tingkat keparahan efek interaksi moderate (71,43%) dan sebanyak 16 mekanisme interaksi obat termasuk ke dalam tingkat keparahan efek interaksi minor (28,57%) dan untuk mekanisme interaksi obat termasuk ke dalam tingkat keparahan efek interaksi major tidak teridentifikasi (0%).



**Gambar 1.** Data Resep Dengan Terapi OHO Berdasarkan Kejadian Interaksi Obat



**Gambar 2.** Data Jenis Mekanisme Interaksi Obat Dengan Terapi OHO



**Gambar 3.** Data Jenis Tingkat Keparahan Efek Interaksi Dengan Terapi OHO

Adanya kejadian interaksi obat terhadap resep yang mengandung OHO yang dikombinasi dengan terapi lainnya disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya adalah pemilihan obat yang belum tepat. Hal tersebut terjadi karena kemungkinan obat-obat yang sudah ada memiliki mekanisme kerja yang belum sesuai dengan pola penyakit pasien DM tipe II sehingga dalam pemilihan obat kemungkinan dokter perlu melakukan pertimbangan khusus terutama dalam pemberian lebih dari satu jenis obat. Keadaan klinis pasien juga mempengaruhi pertimbangan dokter dalam pemberian obat, untuk mencapai keberhasilan efek terapi. Selain itu, banyaknya komplikasi penyakit penyerta yang dialami pasien DM tipe II sehingga dokter memberikan terapi pengobatan lebih dari satu obat yang dapat meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat.

Jenis mekanisme interaksi obat pada penelitian ini antara lain mekanisme farmakokinetik dan mekanisme farmakodinamik. Mekanisme farmakokinetik adalah setiap proses yang mempengaruhi penanganan nasib obat dalam tubuh yang meliputi tahapan absorpsi, distribusi,

metabolisme dan ekskresi. Mekanisme farmakodinamik adalah setiap proses yang dilakukan obat terhadap tubuh yang meliputi mekanisme kerja obat, efek terapeutik, efek obat yang tidak diinginkan, efek toksik dan lain-lain yang biasanya terjadi jika efek farmakologi dua obat bersifat aditif atau berlawanan, sinergisme dan antagonisme<sup>(4,12,14)</sup>.

Berikut ini adalah contoh dari beberapa jenis interaksi yang terjadi, diantaranya contoh interaksi farmakokinetik yaitu penggunaan secara bersamaan antara gliclazid dengan kalsium karbonat yang dapat mengakibatkan peningkatan absorpsi dan kecepatan dari gliclazid. Dalam hal ini terjadi interaksi absorpsi obat yang dapat mengubah tingkat dan kecepatan penyerapan obat lain yaitu gliclazid. Jika kecepatan absorpsi gliclazid meningkat maka konsentrasi stabil akhir gliclazid akan menurun sehingga efek terapi yang dihasilkan dari gliclazid dalam merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas yang nantinya dapat menurunkan kadar glukosa yang tinggi menjadi lebih cepat atau meningkat. Hal tersebut kemungkinan dapat mengganggu konsentrasi maksimal, konsentrasi minimal dan AUC yang berdampak pada kurva farmakokinetik gliclazid dalam tubuh pasien DM tipe II. Pemantauan kadar glukosa yang dilakukan secara berkala terhadap penggunaan kombinasi gliclazid dengan kalsium karbonat dirasakan hal yang paling tepat dalam menanggulangi interaksi obat yang terjadi<sup>(9,12)</sup>.

Selain contoh interaksi farmakokinetik, interaksi farmakodinamik juga terjadi dalam penggunaan OHO dengan kombinasi terapi lainnya. Berikut contoh interaksi farmakodinamik yang terjadi yaitu metformin diberikan secara bersamaan dengan captopril dapat mengakibatkan peningkatan potensi terjadinya hipoglikemi dan asidosis laktat. Dalam hal ini terjadi interaksi obat reaksi antagonis karena dengan diberikannya kombinasi metformin dengan captopril tidak memberikan efek secara sinergis serta menghasilkan efek kombinasi antara kedua obat antara metformin dengan captopril yang lebih rendah dibandingkan efek masing-masing obat. Selain itu, keuntungan efek farmakologi yang dimiliki metformin yaitu reaksi hipoglikemi yang rendah dalam penanganan DM tipe II menjadi buruk dalam hal ini bila dikombinasikan dengan captopril, metformin dapat berdampak pada

peningkatan potensi terjadinya hipoglikemi. Pada metformin potensi terjadinya asidosis laktat dapat meningkat dengan adanya kombinasi dengan captopril, karena bila diberikan secara tunggal dengan dosis lebih dari 1700 mg/hari metformin sudah berpotensi asidosis laktat. Hal ini dapat memperburuk efek samping dari metformin. Pemantauan kadar glukosa dan kadar bikarbonat yang dilakukan secara berkala terhadap penggunaan kombinasi metformin dengan captopril dirasakan hal yang paling tepat dalam menanggulangi potensi interaksi obat yang terjadi<sup>(9,12)</sup>.

Tingkat keparahan efek interaksi ini diperoleh dengan menganalisis secara seksama terhadap 56 mekanisme interaksi obat yang terjadi, kemudian dibagi menjadi 3 tingkat keparahan yaitu, major, moderate dan minor.

Tingkat keparahan major adalah efek yang terjadi secara potensial mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan yang bersifat menetap. Tingkat keparahan moderate adalah efek dapat menyebabkan perubahan status klinis dan penambahan pengobatan. Tingkat keparahan minor adalah efek yang biasanya ringan dan tidak memerlukan tambahan pengobatan<sup>(11)</sup>.

Tingkat keparahan efek interaksi yang dihasilkan dalam penelitian ini adalah tingkat keparahan efek interaksi moderate dan tingkat keparahan efek interaksi minor. Berikut ini contoh dari beberapa tingkat keparahan efek interaksi yang terjadi. Untuk tingkat keparahan efek interaksi moderate contohnya yaitu pemberian secara bersamaan antara glimepirid dengan furosemid yang dapat menyebabkan penurunan terhadap efek farmakologi yang dimiliki glimepirid yang berupa merangsang sekresi insulin di kelenjar pankreas sehingga mekanisme yang dimiliki glimepirid dalam menurunkan kadar glukosa yang tinggi menjadi kurang optimal. Pemantauan penggunaan kedua obat secara bersamaan dan pemantauan kadar glukosa yang dilakukan secara berkala pada penggunaan kombinasi antara glimepirid dengan furosemid dirasakan hal yang penting untuk dilakukan<sup>(9,26)</sup>.

Selain contoh tingkat keparahan efek interaksi moderate, contoh untuk tingkat keparahan efek interaksi minor yaitu pemberian secara bersamaan antara glibenclamid dengan meloxicam yang dapat menurunkan efek

farmakologi yang dimiliki glibenclamid dalam menurunkan kadar glukosa yang tinggi sehingga kurang efektif bila penggunaannya diberikan secara bersamaan dengan meloxicam. Pemantauan penggunaan kedua obat secara bersamaan dan pemantauan kadar glukosa yang dilakukan secara berkala pada penggunaan kombinasi antara glibenclamid dengan meloxicam dirasakan hal yang penting untuk dilakukan<sup>(9,26)</sup>.

Pada penelitian ini tidak diperoleh interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan efek interaksi jenis major. Tingkat keparahan efek interaksi jenis major diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Nur L yaitu interaksi jenis major terjadi pada pemberian secara bersamaan antara glibenclamid dengan valsartan dimana dengan adanya glibenclamid dapat mengurangi efek utama dari valsartan. Valsartan termasuk ke dalam golongan angiotensin II reseptor antagonists. Rekomendasi yang dapat dilakukan yaitu dengan melakukan penggantian obat untuk meminimalisir risiko interaksi obat yang terjadi serta melakukan pemantauan kadar glukosa dan tensi secara berkala<sup>(25)</sup>.

Perbedaan antara minor level signifikansi 3 dengan minor level signifikansi 5 terletak pada level dokumentasi. Untuk minor level signifikansi 3 mempunyai level dokumentasi *established*, *probable*, atau *suspected* dengan contoh interaksi obat yang diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Nur L yaitu pemberian secara bersamaan metformin dengan natrium levotiroksin yang dapat mengurangi efek metformin dalam menurunkan produksi glukosa di hati. Sedangkan untuk minor level signifikansi 5 mempunyai level dokumentasi *possible* dan *unlikely* dengan contoh interaksi obat yang diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Umul AB yaitu pemberian secara bersamaan meloxicam dengan warfarin yang dapat meningkatkan risiko pendarahan terutama di saluran cerna. Rekomendasi yang dapat dilakukan dari kedua jenis interaksi obat yang terjadi adalah dengan melakukan pemantauan kombinasi obat secara berkala untuk meminimalisir risiko yang dapat terjadi<sup>(25-26)</sup>.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai gambaran interaksi OHO dengan obat lain pada

pasien DM tipe II di Apotek Imphi periode Oktober 2014 sampai Maret 2015, maka dapat disimpulkan

- a. Data pasien DM tipe II berdasarkan jenis kelamin untuk laki-laki sebanyak 54 pasien (49,09%) dan perempuan sebanyak 56 pasien (50,91%).
- b. Profil penggunaan obat yang diperoleh yaitu OHO sebanyak 242 obat (34,47%) dan Non-OHO sebanyak 460 obat (65,53%) yang terdiri dari sistem kardiovaskular dan hematopoietik sebanyak 207 obat (29,49%), obat untuk saluran cerna sebanyak 51 obat (7,26%), vitamin dan mineral sebanyak 48 obat (6,84%), sistem saraf pusat sebanyak 39 obat (5,56%), antiinfeksi (sistemik) sebanyak 39 obat (5,56%), saluran kemih kelamin sebanyak 16 obat (2,28%), sistem muskuloskeletal sebanyak 14 obat (1,99%), hormon, endokrin lain dan kontrasepsi sebanyak 10 obat (1,42%), nutrisi sebanyak 9 obat (1,28%), sistem pernapasan sebanyak 9 obat (1,28%), preparat kulit sebanyak 8 obat (1,14%), alergi dan sistem imun sebanyak 7 obat (1%), preparat mata sebanyak 2 obat (0,28%) dan cairan elektrolit sebanyak 1 obat (0,14%).
- c. Interaksi obat secara farmakokinetik terjadi sebanyak 20 kejadian (35,71%).
- d. Interaksi obat secara farmakodinamik terjadi sebanyak 36 kejadian (64,29%).
- e. Jenis mekanisme interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan interaksi terbagi menjadi moderate sebanyak 40 kejadian (71,43%) dan minor sebanyak 16 kejadian (28,57%).

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Undang Undang Kesehatan Jilid I, Cetakan IV. Jakarta: Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan Pusdiknakes Bakti Husada; 2005, h 50-1.
2. Herlambang. Menaklukan Hipertensi dan Diabetes. Jakarta: Tugu Publisher; 2013, h 100-1.
3. Susanti. Profil Peresepan Antidiabetika Oral Pada Pasien Rawat Jalan di Apotek ASKES Rumah Sakit Umum Universitas Kristen Indonesia Pada Periode Mei sampai Juli 2012 (Karya Tulis Ilmiah). Jakarta: Akademi Farmasi Ikifa; 2012, h 50-1.
4. Tan HT, Kirana R. Obat Obat Penting, Edisi VI. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2007, h 911-1.
5. Ridha E. Kajian Aspek Farmakokinetik Klinik Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Dengan Gangguan Fungsi Ginjal di Poliklinik Khusus Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Muhammad Djamil Padang. Padang; 2011, h 14-1.
6. David R, David W, John B. Kedokteran Klinis, Edisi VI. Jakarta: Erlangga; 2007, h 100-1.
7. Christin BR. Analisis Drug Related Problem (DRP) Pada Penderita Rawat Inap Dengan Diagnosa Diabetes Mellitus Tipe II Dengan Stroke Iskemik di Rumah Sakit X Sidoarjo. Sidoarjo; 2013, h 11-1.
8. Prapti U, *et al.* Terapi Jus Untuk Diabetes Mellitus: Jakarta: Argon Media Pustaka; 2006, h 54-1.
9. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik; 2005, h 89-1.
10. Suzanna N: Diabetes Mellitus Tipe II dan Tatalaksana Terkini, Volume XXVII, Nomor II. 2014; [8 tayangan]. Diambil dari: [http://cme.medicinus.co/file.php/1/LEADING\\_ARTICLE\\_Diabetes\\_Mellitus\\_Tipe\\_2\\_dan\\_tata\\_laksana\\_terkini.pdf](http://cme.medicinus.co/file.php/1/LEADING_ARTICLE_Diabetes_Mellitus_Tipe_2_dan_tata_laksana_terkini.pdf). Diakses 25 Februari, 2015.
11. Maria FYA. Evaluasi Drug Theraphy Problems Obat Hipoglikemia Kombinasi Pada Pasien Geriatri Diabetes Mellitus Tipe II di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Sardjito Yogyakarta Periode Januari sampai Juni 2009 (Skripsi). Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma; 2010, h 123-1.
12. Syamsudin. Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinis. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 2011, h 144-1.
13. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakologi Jilid II. Jakarta: Yayasan Pendidikan Ikifa Bakti Husada; 2010, h 146-1.
14. Philip W, Marc M, Melanie S, *et al.* Farmasi Klinis Oxford, Edisi I. Diterjemahkan oleh Maria CNSH, Lilian RM, Caecilia M. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2014, h 627-1.
15. Bertram GK, Susan BM, Anthony JT. Farmakologi Dasar dan Klinik, Volume II, Edisi XII. Diterjemahkan oleh Brahm UP. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2014, h 1326-1.

16. Sarwono W. Pertanyaan Pasien dan Jawabannya Tentang Diabetes. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007, h 100-1.
17. Ernawati. Penatalaksanaan Keperawatan Diabetes Mellitus Terpadu Dengan Penerapan Teori Keperawatan Self Care Orem. Jakarta: Mitra Wacana Media; 2013, h 185-1.
18. Amir S, Ari E, Arini S, *et al.* Farmakologi dan Terapi, Edisi V. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007, h 931-1.
19. David A, Kathleen MB, Daryl KG, *et al.* Biokimia Harper, Edisi XXVII. Diterjemahkan oleh Brahm UP. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2009, h 707-1.
20. Michael JN. At a Glance Farmakologi Medis, Edisi V. Diterjemahkan oleh Juwalita S. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2006, h 100-1.
21. Pradana S. Hidup Sehat Dengan Diabetes. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007, h 100-1.
22. Triana H. Hidup Sehat Tanpa Diabetes Cara Pintar Mendeteksi, Mencegah dan Mengobati Diabetes. Yogyakarta: Notebook; 2014, h 200-1.
23. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakologi Jilid III. Jakarta: Yayasan Pendidikan Ikifa Bakti Husada; 2010, h 113-1.
24. I Gusti MGJ, Erna H. Hubungan Faktor Risiko Umur, Jenis Kelamin, Kegemukan dan Hipertensi Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II di Wilayah Kerja Puskesmas Mataram. Mataram; 2014, h 6-1.
25. Nur L. Interaksi Obat Pada Pasien DM Tipe II Gakin Rawat Jalan di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih Periode Juli Sampai Desember 2011 (Skripsi). Jakarta: Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Professor Dokter Hamka; 2012, h 103-1.
26. Umul AB. Interaksi Obat Pada Pasien Geriatri Osteoarthritis Jaminan Pribadi Rawat Jalan di Rumah Sakit Islam Jakarta Cempaka Putih Periode Juli Sampai Desember 2011 (Skripsi). Jakarta: Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Professor Dokter Hamka; 2013, h 89-1