

Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta

Analysis of Potential Drug Interactions of Antidiabetic Drug in Type 2 Diabetes Mellitus Inpatient at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital

Adinda Fitriani, Siwi Padmasari*

Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Jenderal Achmad Yani, Yogyakarta

Corresponding author: Siwi Padmasari; Email: siwipadmasari29@gmail.com

Submitted: 29-11-2021

Revised: 31-12-2021

Accepted: 05-01-2022

ABSTRAK

Kombinasi beberapa obat yang diterima pasien diabetes melitus selama terapi dapat memicu timbulnya masalah pada pengobatan salah satunya adalah interaksi obat. Kejadian interaksi obat menyebabkan tidak terkontrolnya kadar glukosa darah sehingga dapat mempengaruhi morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran potensi interaksi obat antidiabetik dan menganalisis hubungan jumlah penggunaan obat antidiabetik terhadap potensi kejadian interaksi obat pasien rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta periode Januari–Desember 2020. Penelitian ini merupakan penelitian analitik non-eksperimental dengan pengambilan sampel secara retrospektif. Sampel pada penelitian ini sebanyak 60 pasien. Analisis data dilakukan secara univariat untuk mendeskripsikan gambaran karakteristik pasien dan analisis bivariat menggunakan uji statistik *Chi-square* dilakukan untuk melihat hubungan antara jumlah penggunaan obat pertama kali saat pasien menjalani rawat inap dengan potensi kejadian interaksi obat. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh hasil bahwa mayoritas pasien berusia 61-80 tahun (55%) dengan jenis kelamin perempuan (53,3%). Pasien DM tipe 2 memiliki penyakit penyerta (88,3%) terbanyak yaitu ulkus diabetik (35,6%). Regimen terapi antidiabetik yang paling banyak adalah tunggal antidiabetik (68,3%) dengan mayoritas menggunakan metformin (45%) dan non-antidiabetik paling banyak digunakan adalah antibiotik seftriakson (16,7%). Pasien mayoritas mendapatkan jumlah obat ≥ 5 obat (66,7%). Pasien DM tipe 2 paling banyak mengalami potensi kejadian interaksi obat antidiabetik sebanyak 71,7% dengan obat antidiabetik yang paling sering menimbulkan interaksi adalah metformin. Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara jumlah penggunaan obat terhadap potensi kejadian interaksi obat $p=0,000$ ($<0,05$) dengan *odds ratio* 16,714.

Kata kunci: antidiabetik; interaksi obat; jumlah obat

ABSTRACT

The combination of several drugs received in type 2 diabetes mellitus patients during therapy can trigger problems in treatment, one of which is drug interactions. The occurrence of drug interactions causes uncontrolled blood glucose levels so that it can affect the patient's morbidity, mortality, and quality of life. The purpose of this study was to determine the description of potential incidence of antidiabetic drug interactions and to analyze the relationship between the amount of antidiabetic drug use and the potential incidence of drug interactions in inpatients at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital, Yogyakarta for the period January-December 2020. This research is a non-experimental analytical study and the data are taken retrospectively. Data analysis was performed univariately to describe the patient's characteristics and bivariate analysis using Chi-square statistical test was conducted to see the relationship between the number of first drug use when the patient was hospitalized and the potential for drug interactions. Based on the results of the study from 60 patients that met the inclusion criteria, it was found that majority of patients were aged 61-80 years (55%) with female gender (53.3%). Patients with type 2 diabetes mellitus had the most comorbidities (88.3%). The most common antidiabetic therapy regimen was single antidiabetic (68.3%) with the majority using metformin (45%) and the most widely used non-antidiabetic antibiotic was ceftriaxone (16.7%). The majority patients received 5 drugs (66.7%). Patients with type 2 diabetes mellitus experienced the most potential occurrences of antidiabetic drug interactions as much as 71.7% with the most frequent antidiabetic drug interaction was metformin. The conclusion of this study there was a relationship between the amount of drug use and the potential for drug interactions $p = 0.000$ (<0.05) with an odds ratio of 16.714.

Keywords: antidiabetic; drug interaction; amount of drug

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan serangkaian gangguan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh insufisiensi insulin parsial atau total. Hiperglikemia adalah kondisi dimana jumlah insulin menurun atau sel tidak mampu merespon insulin sehingga kadar glukosa dalam darah tinggi. Hiperglikemia merupakan ciri khas dari DM tipe 2¹. Jumlah penderita DM tipe 2 mengalami peningkatan yang signifikan setiap tahunnya, hal ini dibuktikan dengan angka kejadian DM tipe 2 di dunia. Berdasarkan data yang di publikasikan oleh *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019, penderita DM tipe 2 di dunia mencapai 463 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 578 juta jiwa². Berdasarkan Surveilans Terpadu Penyakit (STP) prevalensi kasus DM tipe 2 di Daerah Istimewa Yogyakarta, Rumah Sakit memiliki prevalensi lebih tinggi dibandingkan Puskesmas. Pada tahun 2017 jumlah kasus DM tipe 2 di Rumah Sakit sebesar 20.546 kasus sedangkan di Puskesmas sebesar 8.321 kasus³.

Pilihan pengobatan dengan antidiabetik oral dapat dilakukan dengan obat tunggal atau kombinasi obat. Penentuan dan pemilihan agen antidiabetik oral harus mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien termasuk penyakit dan komplikasi lainnya. Apabila pasien DM tipe 2 memiliki komplikasi penyakit lain maka dapat diberikan 2-3 jenis obat antidiabetik yang digunakan secara kombinasi. Kombinasi beberapa obat yang diterima selama terapi dapat memicu timbulnya masalah pada pengobatan salah satunya adalah interaksi obat⁴.

Interaksi obat dapat menyebabkan kadar glukosa darah tidak terkontrol sehingga mempengaruhi morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup pasien. Kejadian interaksi obat semakin meningkat dengan semakin banyaknya penggunaan obat dari berbagai komplikasi penyakit sehingga dapat menurunkan efektifitas obat dan berdampak pada kadar glukosa darah yang tidak terkontrol. Kontrol ketat kadar glukosa darah dapat mengurangi angka kematian DM tipe 2⁵. Persoalan terkait interaksi obat merupakan kejadian yang masih sering terjadi pada tatalaksana terapi penyakit DM tipe 2 sehingga dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan antara jumlah obat terhadap potensi interaksi obat pada pasien DM tipe 2.

METODE

Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah non-eksperimental analitik secara retrospektif untuk melihat gambaran kejadian potensi kejadian interaksi obat dan hubungan antara jumlah penggunaan obat terhadap potensi kejadian interaksi obat pada pasien DM tipe 2 rawat inap Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Penelitian ini dilakukan dengan melakukan penelusuran dokumen rekam medis pasien DM tipe 2 pada periode Januari–Desember 2020. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kesehatan Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta No.SKep/011/KEPK/III/2021.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian diambil pada periode Januari-Desember 2020 sebanyak 103 pasien. Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel dari populasi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 rawat inap dengan atau tanpa penyakit penyerta yang diberikan minimal 2 jenis obat, berusia 20-80 tahun dan memiliki data rekam medis lengkap. Berdasarkan rumus Slovin didapatkan sampel penelitian yang dibutuhkan adalah sebanyak 60 pasien ($d=10\%$).

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah aplikasi digital untuk melihat potensi interaksi obat menggunakan *Drug Interaction Checker*. Data obat yang diterima pasien berdasarkan rekam medis dimasukkan ke dalam aplikasi *Drug Interaction Checker*. Obat yang dimasukkan ke dalam aplikasi adalah semua obat yang diterima pasien baik obat antidiabetik maupun non-antidiabetik pada hari pertama pasien mendapatkan obat selama menjalani rawat inap. Data yang diambil setelah obat di analisis menggunakan aplikasi *Drug Interaction Checker* adalah rincian obat yang saling menimbulkan interaksi, tingkat keparahan, mekanisme interaksi obat dan pengatasan dari setiap interaksi yang terjadi. Interaksi obat yang diambil fokus pada interaksi antara obat dengan obat. Setelah potensi interaksi setiap obat yang telah diresepkan diperoleh, maka dilakukan penghitungan

Tabel I. Gambaran Karakteristik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Karakteristik Pasien	Jumlah Pasien (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	28	46,7
Perempuan	32	53,3
Usia (tahun)		
20-40	2	3,3
41-60	25	41,7
61-80	33	55
Penyakit Penyerta		
Ada	53	88,3
Tidak ada	7	11,7
Regimen Terapi Antidiabetik Oral		
Tunggal	41	68,3
Kombinasi 2 obat	18	30
Kombinasi 3 obat	1	1,7

jumlah obat yang digunakan pasien untuk dianalisis apakah terdapat hubungan antara jumlah obat yang diresepkan dengan kejadian interaksi obat. Apabila dalam satu obat terdapat lebih dari 1 zat aktif (multi komposisi) maka jumlah obat tetap dihitung 1 tablet.

Analisis Data

Data dianalisis dengan menggunakan program analisis statistika terkomputerisasi. Analisis data diawali dengan analisis univariat yang menggunakan analisis deskriptif untuk melihat gambaran secara ringkas terkait data karakteristik pasien. Data yang digunakan pada analisis deskriptif adalah karakteristik pasien yang meliputi usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, regimen terapi antidiabetik, jumlah obat yang diresepkan dan potensi interaksi obat. Hasil analisis univariat disajikan dalam bentuk jumlah dan frkuensi (persentase). Setelah dilakukan analisis univariat, kemudian dilakukan analisis bivariat yang bertujuan untuk melihat hubungan antara dua variabel yaitu variabel bebas berupa jumlah obat yang diresepkan pertama kali pada saat menjalani rawat inap dengan variabel terikat yaitu potensi terjadinya interaksi obat. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha < 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 60 pasien DM tipe 2 yang menjalani rawat inap dan telah memenuhi kriteria inklusi. Gambaran hasil data sebaran

karakteristik pasien dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, penyakit penyerta regimen terapi antidiabetik dan jumlah obat yang diresepkan disajikan pada tabel I. Berdasarkan tabel I diperoleh data bahwa usia pasien yang paling banyak menderita DM tipe 2 berada pada rentang usia 60–80 tahun (55%), berjenis kelamin perempuan (53,3%), memiliki penyakit penyerta lebih banyak (88,3%) dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa penyakit penyerta, menggunakan terapi antidiabetik oral tunggal (68,3%) dan diresepkan obat dengan jumlah ≥ 5 (66,6%).

Mayoritas pasien DM tipe 2 berada pada rentang usia 60 tahun. Hal ini berkaitan dengan penurunan fungsi organ pada lansia sehingga kepekaan terhadap insulin juga menurun sehingga menyebabkan kemampuan fungsi tubuh terhadap pengendalian glukosa darah yang tinggi kurang optimal⁶. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Kekenusa *et al* yang menyatakan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara usia dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 dengan nilai *odds ratio* sebesar 7,6. Perempuan memiliki risiko lebih besar terkena diabetes melitus tipe 2 dibandingkan laki-laki karena perempuan akan mengalami masa menopause dengan ditambah faktor-faktor lain seperti gaya hidup, kurangnya aktivitas fisik, dan faktor stress⁷. Perempuan yang telah mengalami menopause memiliki kadar hormon estrogen dan hormon progesteron yang lebih rendah. Hormon estrogen akan mempengaruhi pelepasan insulin pada sel beta pankreas sehingga mengganggu

Tabel II. Distribusi Potensi Kejadian Interaksi Obat Berdasarkan Penggunaan Obat Antidiabetik

Jenis Obat Antidiabetik Oral	Potensi Kejadian Interaksi Obat			
	Berpotensi (n)	Persentase (%)	Tidak Berpotensi (n)	Persentase (%)
Tunggal Antidiabetik Oral				
Metformin	16	26,7	11	18,3
Pioglitazon	5	8,3	5	8,3
Glimepirid	2	3,3	0	0
Akarbose	1	1,7	0	0
Glikuidon	1	1,7	0	0
Kombinasi 2 Antidiabetik Oral				
Metformin+Glimepirid	10	16,7	0	0
Metformin + Pioglitazon	5	8,3	0	0
Metformin + Akarbose	1	1,7	0	0
Glimepirid + Akarbose	1	1,7	0	0
Glikuidon + Pioglitazon	0	0	1	1,7
Kombinasi 3 Antidiabetik Oral				
Metformin + Pioglitazon + Akarbose	1	1,7	0	0

pengaturan homeostasis glukosa dalam darah⁸. Pasien DM tipe 2 seringkali menderita satu atau lebih penyakit kronis. Pasien dengan penyakit penyerta memiliki tingkat kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa penyakit penyerta⁹. Pasien DM tipe 2 paling banyak memiliki penyakit penyerta yaitu ulkus diabetikum karena kadar glukosa dalam darah yang tinggi sehingga kemampuan pembuluh darah menurun dalam kontraksi dan relaksasi yang menyebabkan terjadinya penurunan suplai oksigen dan melambatnya sirkulasi darah ke jaringan perifer sehingga plasma darah pasien DM tipe 2 menjadi sangat kental. Jika terdapat luka pada kulit pasien DM tipe 2 maka akan menjadi tempat berkembang biak bakteri anaerob yang menyebabkan luka susah sembuh sehingga luka menjadi lebih dalam (ulkus diabetikum) dan sering kambuh¹⁰. Pasien DM tipe 2 dengan ulkus diabetikum sedang hingga berat direkomendasikan menggunakan antibiotik seftriakson sebagai pilihan antibiotik empiris (bakteri tidak diketahui) atau definitif (bakteri diketahui)¹¹.

Jenis terapi antidiabetik oral yang paling banyak digunakan adalah jenis terapi antidiabetik oral tunggal sebesar 68,3%. Berdasarkan tabel II, penggunaan obat antidiabetik oral yang paling banyak digunakan adalah metformin sebesar 45%. Berdasarkan panduan dari *American Diabetes Association* yang merekomendasikan metformin sebagai lini

pertama dalam penanganan DM tipe 2 pada orang dewasa karena dapat mengendalikan kondisi hiperglikemia menjadi normal kembali dan dapat memperbaiki fungsi sel beta pankreas¹². Hasil ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Reinhard *et al*, mengenai potensi terjadinya interaksi obat antidiabetik oral dimana jenis terapi yang paling banyak diberikan kepada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah jenis terapi tunggal dan obat antidiabetik oral yang paling banyak diresepkan adalah metformin¹³.

Jumlah obat yang digunakan merupakan seluruh jumlah obat yang diresepkan pada pasien DM tipe 2 saat pertama kali mendapatkan obat pada saat menjalani rawat inap. Obat dalam bentuk kombinasi (multi komposisi) dalam satu tablet tetap dihitung sebagai satu tablet. Berdasarkan tabel III diketahui bahwa pasien paling banyak menggunakan ≥ 5 jenis obat yang mengandung obat antidiabetik dan non-antidiabetik sebesar 66,7%. Kombinasi beberapa obat tidak dapat dihindari dalam pengobatan pasien DM tipe 2 karena selain digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah, obat-obat tersebut juga digunakan sebagai upaya untuk mencegah terjadinya perburukan penyakit lain yang muncul pada pasien DM tipe 2. Peningkatan jumlah obat yang digunakan dapat meningkatkan risiko potensi kejadian interaksi obat¹⁴. Hasil penelitian ini serupa dengan

Tabel III. Hubungan Jumlah Peresepan Obat dengan Potensi Kejadian Interaksi Obat

Jumlah Peresepan Obat	Potensi Kejadian Interaksi Obat				<i>p value</i>	OR (95% CI)
	Berpotensi (n)	Persentase (%)	Tidak Berpotensi (n)	Persentase (%)		
≥5 jenis obat	36	90	4	10	0,000	16,714
<5 jenis obat	7	35	13	65		
Total	43	71,7	17	28,3		

penelitian yang dilakukan oleh Kurniasari yang menyatakan bahwa 75,9% pasien diabetes melitus tipe 2 mendapatkan resep ≥5 jenis obat¹⁵.

Potensi interaksi obat yang dikaji merupakan penggunaan obat antidiabetik dengan antidiabetik maupun non-antidiabetik pada saat pertama kali pasien mendapatkan obat selama masa rawat inap. Berdasarkan tabel III, diketahui bahwa pasien DM tipe 2 lebih berpotensi mengalami kejadian interaksi obat sebesar 71,7%. Kejadian interaksi obat dapat membahayakan atau mengancam jiwa pasien. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rachmadi & Refdanita yang menyatakan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 lebih banyak mengalami potensi kejadian interaksi obat sebesar 53,84%¹⁶. Hal ini dikarenakan interaksi obat dapat berakibat meningkatkan toksisitas atau menurunkan efektivitas obat yang berinteraksi terutama bila menyangkut obat dengan indeks terapi sempit¹⁷. Data pada tabel II menunjukkan bahwa potensi kejadian interaksi obat paling banyak terjadi pada penggunaan metformin tunggal sebesar 26,7%. Berdasarkan panduan dari Perkumpulan Endokrinologi Indonesia yang menyatakan bahwa metformin adalah obat lini pertama baik tunggal maupun kombinasi dalam pengobatan pasien DM tipe 2. Hal ini menjadikan metformin sebagai obat yang paling banyak diresepkan sehingga metformin menjadi jenis obat yang paling sering berpotensi mengalami interaksi obat¹⁸. Pada Tabel III diketahui bahwa potensi kejadian interaksi obat lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapatkan jumlah obat ≥5 obat sebesar 90%.

Berdasarkan analisis hubungan antara jumlah penggunaan obat terhadap potensi kejadian interaksi obat menggunakan analisis statistik *Chi-square* dengan tingkat kepercayaan 95%, terdapat 40 pasien (90%) termasuk dalam kategori mendapatkan jumlah obat ≥5 obat

dengan total 43 pasien (71,7%) mengalami potensi interaksi obat. Hasil uji statistik *Chi-square* menunjukkan nilai *p* sebesar 0,000 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara jumlah obat yang digunakan pada pasien DM tipe 2 dengan risiko potensi kejadian interaksi obat. Hasil perhitungan *odds-ratio* (OR) dengan tingkat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan jumlah obat ≥5 obat memiliki risiko 16,714 kali lebih tinggi mengalami potensi interaksi obat dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan jumlah obat <5 obat. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Guthrie *et al* yang menyatakan bahwa peresepan dengan jumlah obat ≥5 atau ≥10 dinamakan polifarmasi dan dapat meningkatkan risiko kejadian interaksi obat secara signifikan. Hal ini membuktikan bahwa kompleksnya terapi pada pasien diabetes melitus tipe 2 sejalan dengan peningkatan jumlah obat yang diberikan akan turut meningkatkan potensi terjadinya interaksi obat¹⁹. Klamahan dalam penelitian ini adalah tidak dilakukan analisis yang menghubungkan antara potensi kejadian interaksi obat dan jumlah obat yang diresepkan dengan ketercapaian luaran klinik pasien.

KESIMPULAN

Gambaran karakteristik pasien pada penelitian ini didominasi oleh pasien dengan rentang usia 60-80 tahun, berjenis kelamin perempuan, memiliki penyakit penyerta. Regimen terapi yang paling banyak diberikan pada pasien DM tipe 2 adalah antidiabetik oral tunggal dengan mayoritas obat antidiabetik yang dipilih adalah metformin sebagai lini pertama. Pasien DM tipe 2 yang menjalani rawat inap mayoritas diresepkan obat ≥ 5 jenis obat. Terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah obat yang di resepkan terhadap potensi terjadinya interaksi obat (*p*=0,000, OR= 16,714).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dinas Kesehatan Sleman, Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gamping, dan Universitas Jenderal Achmad Yani Yogyakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fadhilah F, Vanawati N. Comparison of Glucose Reduction in Urine Using Benedict Method Heated By Methylated Flame With 100°C Waterbath. *Indonesian Journal of Medical Laboratory Science and Technology*. 2019;1(2):44-51.
2. International Diabetes Federation. *International Diabetes Federation*.; 2019.
3. Dinkes DIY. Profil Kesehatan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta Tahun 2017. *Dinas Kesehatan DIY*. Published online 2017:1-224.
4. Fatimah RN. Diabetes Melitus Tipe 2. *J Majority*. 2015;4(2):93-101.
5. Argawati A. Evaluasi Pola Terapi Dan Outcome Klinik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Jaminan Kesehatan Nasional. *Universitas Gadjah Mada*. Published online 2015.
6. Poluan OA, Wiyono WI, Yamlean PVY. Identifikasi Potensi Interaksi Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap di Rumah Sakit Gunung Maria Tomohon Periode Januari - Mei 2018. 2020;9(1):38-46.
7. Kekenusa JS, Ratag BT, Wuwungan G. Analisis Hubungan antara Umur dan Riwayat Keluarga Menderita DM dengan Kejadian Penyakit DM Tipe 2 pada Pasien Rawat Jalan di Poliklinik Penyakit Dalam BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Journal Kesmas Universitas Sam Ratulangi Manado*. 2013;2(1):1-6.
8. Rahmawaty A, Hidayah PH. Hubungan Drug Related Problems (DRPs) Kategori Interaksi Obat pada Penggunaan Obat Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Cendekia Journal of Pharmacy STIKES Cendekia Utama Kudus*. 2020;4(1):80-88.
9. Hariani, Abd. Hady, Nuraeni Jalil, Surya Arya Putra. Hubungan Lama Menderita dan Komplikasi DM Terhadap Kualitas Hidup Pasien DM Tipe 2 di Wilayah Puskesmas Batua Kota Makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 2020;15(1):56-63.
10. Kusdiyah E, Makmur MJ, Berlian R, Aras P. Karakteristik Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Komplikasi Kronik Nefropati Diabetik dan atau Penyakit Pembuluh Darah Perifer pada Penderita Diabetes Melitus di RSUD Raden Mattaher Tahun 2018. *e-SEHAD*. 2020;1(1):19-32.
11. Agistia N, Mukhtar H, Nasif H. Efektifitas Antibiotik pada Pasien Ulkus Kaki Diabetik. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 2017;4(1):43.
12. American Diabetes Association. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 2016;1-2(January):662-671.e2.
13. Reinhard E, Kamaluddin MT, Melizah A. Potensi Terjadinya Interaksi Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Usia Lanjut. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 2019;2(3):205-210.
14. Gumantara MPB, Oktarlina RZ. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*. 2017;6(1):55-59.
15. Kurniasari MW. Evaluasi Interaksi Penggunaan Obat Hipoglikemia pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan Senopati Bantul Periode Agustus 2015. *Universitas Sanata Dharma*. 2015;151(1):10-17.
16. Rachmadi EP, Refdanita. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe Ii Rawat Inap Rumah Sakit X Periode Januari – Juni 2012. *Sainstech farma*. 2015;8(2):18-22.
17. Lestari PAR. Potensi Interaksi Obat Antidiabetik pada Pasien Diabetes Meitus Tipe 2. *Acta Holistica Pharmacia*. 2020;2(1):25-29.
18. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Konsesus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 di Indonesia 2015*.; 2015.
19. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995-2010. *BMC Medicine*. 2015;13(1):1-10.