

MAJALAH KEDOKTERAN
SRIWIJAYA



ISSN 0852-3835

MKS, Th. 43 No. 1, Januari 2011

MKS, Th. 43, No. 1, Januari 2011



MAJALAH KEDOKTERAN SRIWIJAYA
ISSN 0852-3835

- Penanggung Jawab** : Prof. dr. Zarkasih Anwar, SpA(K)
- Pemimpin Umum** : dr. Erial Bahar, MSc
- Ketua Penyunting** : Prof. dr. Hermansyah, SpPD-KR
- Wakil Ketua Penyunting** : dr. Syarif Husin, MS
- Anggota Penyunting** : Prof. Dr. dr. H.M.T. Kamaluddin, MSc
Prof. dr. H. Rusdi Ismail, SpA(K)
Prof. dr. KHM. Arsyad, DABK, Sp.And
Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, M.MedEd, SpOG(K)
Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park, PhD
Prof. dr. Akmal Sya'roni, DTM, SpPD-KTI
Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, KKV
Prof. dr. Theresia L. Toruan, SpKK(K)
Prof. dr. Hardi Darmawan, DTM&H, MPH, FR, RSTM
Prof. dr. Tan Malaka, MOH, PhD
Dr. dr. Yuwono, M. Biomed
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
- Pelaksana Tata Usaha** : Masito Meiliani, A.Md
- Alamat Redaksi** : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jln. Dr. Moh. Ali Kompleks RSMH Palembang 30126
Telp. 0711-352342, Fax. 0711-373438
Email : jurnal/kunsri@yahoo.co.id

Daftar Isi

Artikel Penelitian

Prevalensi Gen TEM pada Extended-Spectrum Beta-Lactamases Producing Enterobacteriaceae. <i>Yuwono</i>	3098
Pola Mutasi HVR-1 D-Loop DNA Mitokondria Pada Jaringan <i>Giant Cell Tumor Tulang</i> Di Dalam Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE). <i>Muzakkie, Ismail Bastomi</i>	3103
Rasionalitas Penggunaan Antidiabetika Oral Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Klinik Pt Pertamina (Persero) Region II Sumbagsel. <i>Theodorus, HMT, Kamaluddin, Likoh</i>	3110
Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Tindakan Seksio Sesarea Di RSUP Dr.Muhammad Hoesin Palembang Periode 1 September-31 Desember 2009. <i>Bahrin, Indawan Kasim</i>	3118
Teratogenitas Plumbum Terhadap Perkembangan Pralahir Mencit (<i>Mus musculus L.</i>) Swiss Webster. <i>Sri Nita, Joko Marwoto, Lucia Maria Santoso</i>	3123
Perubahan Struktur Mikroskopis Ovarium Akibat Pemberian Monosodium Glutamat Pada Mencit (<i>Mus Musculus</i>) Betina Dewasa. <i>Indri Seta Septadina</i>	3129
Perbandingan Efektifitas Ikan Cupang (<i>Betta sp</i>) dan Ikan Nila (<i>Oreochromis sp</i>) Dalam Menurunkan Populasi Larva <i>Aedes aegypti</i> Sebagai Upaya Pencegahan Demam Berdarah Dengue. <i>Dian Wahyuni, R.M.Suryadi Tjekyan, Eti Hastuti</i>	3135
Analisa Hubungan Tingkat Kepuasan Dengan Karakteristik Pasien yang Berobat di Puskesmas A Kotamadya Palembang <i>Muhammad Aziz</i>	3140
Tinjauan Pustaka	
Penggunaan Two Way Anova = Analisis Variansi Dua Arah Dalam Penelitian Kedokteran. <i>R.M. Suryadi Tjekyan</i>	3147
Enuresis Nokturnal. <i>Rahmayan¹, Melina Imran, Triwan²</i>	3157
Perlakuan Salah Dan Penelantaran Terhadap Anak. <i>Sari Mulia, Rismarini, Mutiara Budi Azhar</i>	3164
Vitamin D Dan Pengaruhnya Terhadap Infeksi Tuberkulosis. <i>Ariesti Karmila, Muhammad Nazi, Yuwono</i>	3171

Rasionalitas Penggunaan Antidiabetika Oral Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Klinik PT Pertamina (Persero) Region II Sumbagsel

Theodorus¹, HMT. Kamaluddin¹, Likoh²

1. Staf Pengajar Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, 30126, Indonesia
2. Pendidikan Profesi Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, 30126, Indonesia

Abstrak

Masalah pengobatan irasional sudah menjadi masalah di dunia, tidak terkecuali di Klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel, dan memiliki dampak penurunan kualitas pengobatan yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas; meningkatkan biaya pengobatan; meningkatkan efek yang tidak diinginkan; dampak psikososial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antidiabetika oral pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di klinik tersebut. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif berupa studi penggunaan obat yang dilakukan di Klinik PT. Populasi dan sampel penelitian diambil dari rekam penderita diabetes mellitus yang menggunakan antidiabetika oral dari bulan Januari-Desember 2010. Variabel-variabel penelitian adalah pola penggunaan, dosis, frekuensi pemberian, waktu pemberian, kontraindikasi, interaksi, follow up, jenis, dan keefektifan. Penelitian ini mendapatkan bahwa penderita diabetes mellitus diterapi dengan glimepiride 2 mg dan 4 mg satu kali per hari dalam bentuk kombinasi dengan metformin 1000 mg satu kali per hari. Obat yang paling sering dikombinasikan dengan antidiabetika oral adalah golongan OAINS. Dosis dan frekuensi pemberian tepat terdapat pada 51,5% dan 65,6%. Interaksi yang menimbulkan efek merugikan terdapat pada 65,0%. Kontraindikasi tidak terdapat pada sampel. Keefektifan penggunaan antidiabetika oral hanya terdapat pada 8,7%. Follow up, berupa penggantian atau penambahan obat dengan dosis, frekuensi yang tepat pada pengobatan yang tidak efektif dan/atau tidak aman, terdapat pada 37,0%. Antidiabetika oral generik (generik dan generik bermerek) digunakan pada 36,6% sampel. Penggunaan antidiabetika oral tidak rasional. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk meningkatkan penggunaan antidiabetika oral yang rasional.

Kata kunci: rasionalitas, antidiabetika oral, penderita diabetes mellitus tipe 2

Abstract

Irrational use of drugs has been a problem worldwide, including in clinic of PT Pertamina. Irrational use of drugs reduces the quality of drug therapy leading to increase mortality and morbidity, cost, unwanted effects, and psychosocial impacts. The aim of this research is to determine the rationality of oral antidiabetic drugs use in patient with type 2 diabetes mellitus at the clinic of PT Pertamina. Drug utilization study has been done in this study. Data were obtained at clinic of PT Pertamina. The population and samples were obtained from medical record of patient with diabetes mellitus who used oral antidiabetic drugs from January to December 2010. The variables were the pattern of drugs use, dose, frequency, time of administration, contraindications, interactions to another drugs, follow up, generic or brand name of drugs, and the efficacy. This study identified that most patients received glimepiride 2 mg and 4 mg in once a day in combination with metformin 1000 mg once a day. The drugs which were the most often combined with oral antidiabetic drugs were NSAIDs. Precise dose and frequency of administration were in 51,5% and 65,6% samples. Adverse effects existed in 65,0% samples. There was no contraindication. The efficacy existed only in 8,7% samples. The follow up was 37,0% samples. Generic oral antidiabetic drugs were 36,6% samples. Oral antidiabetic drugs usage was irrational. Hopefully the results of this study will serve as a basis for the rationality of oral antidiabetic drugs can be increased.

Key words: rational, oral antidiabetic drugs, patient with diabetes mellitus

No. REG. PUBLIKASI DOSEN UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL.	23 Oktober 2014
No REG	04 09 06 01 11 01 - 0438



1. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang menempati angka prevalensi tertinggi di dunia saat ini, dan akan cenderung meningkat di masa yang akan datang. Berdasarkan laporan dan perkiraan World Health Organization (WHO) dan International Diabetes Federation (IDF), prevalensi DM adalah 2,8% pada tahun 2000 dan akan menjadi 4,4% pada tahun 2030. Jumlah total populasi dengan DM akan meningkat dari 171 juta pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030.¹ Laporan tersebut juga menyatakan bahwa Indonesia berada di posisi keempat prevalensi DM terbanyak di dunia setelah India (31,7 juta orang), Cina (20,8 juta), dan AS (17,7 juta orang). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, diperoleh bahwa prevalensi DM total adalah 5,7%; proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%. Dan daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8%.² Prevalensi DM di Palembang pada tahun 2009 yang dilaporkan oleh Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Selatan adalah 28,72%.³

DM tipe 2 adalah sekumpulan gangguan yang dicirikan dengan resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa; dan biasanya terjadi seiring dengan meningkatnya usia, terutama pada pasien obesitas. Terjadinya DM tipe 2 adalah suatu interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang berperan penting pada perjalanan penyakit, terutama tingginya asupan kalori yang akan menjadi obesitas dan gaya hidup yang santai.^{4,5}

Pengobatan DM tipe 2 meliputi kontrol gula darah, penanganan kondisi yang berhubungan dengan DM tipe 2 (obesitas, hipertensi, dislipidemia, penyakit kardiovaskular) dan penanganan komplikasi dari DM. Pengobatan dari diabetes mellitus tipe 2 meliputi perubahan gaya hidup dan intervensi farmakoterapi agar dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan target dari pengobatan diabetes meliputi HbA_{1c} kurang dari 7%, gula darah puasa 70-130 mg/dL, dan gula darah *postprandial* kurang dari 180 mg/dL.^{6,7} Pengobatan diabetes secara farmakologi pada DM tipe 2 dapat dibagi menjadi obat-obatan yang bekerja sebagai *insulin sensitizer* yang bekerja pada hepar (*biguanide*), *insulin sensitizer* yang bekerja pada jaringan perifer (*thiazolidinedione*), *insulin secretagogous* (*sulfonylurea*, *meglitinide*, *gliptin*), dan memperlambat absorpsi karbohidrat (*α -Glucosidase Inhibitors*).⁸⁻¹⁰

Secara umum pengobatan rasional adalah pengobatan yang efektif dan aman. Menurut WHO terdiri dari beberapa langkah, yaitu menentukan dengan tepat apa yang menjadi masalah pasien (*diagnosis*). Menentukan tujuan dari terapi; memilih obat yang telah terbukti keefektifan dan keamanannya; menentukan dosis serta frekuensi dan cara pemberian obat; obat yang diberikan tidak kontraindikasi

dengan hasil *diagnosis*; jika obat yang diberikan lebih dari satu, interaksi obat tidak merugikan. Memulai terapi, sebagai contoh dengan menulis resep yang akurat dan memberikan kepada pasien informasi dan intruksi yang jelas. Dan melakukan *monitoring* pada hasil pengobatan.¹¹

Pengobatan yang diterapkan baik oleh pasien maupun dokter dan tempat pelayanan kesehatan tidaklah selalu memenuhi kriteria pengobatan rasional, secara umum yaitu efektif dan aman, dan dapat diklasifikasikan sebagai pengobatan yang irasional. Secara umum pengobatan irasional ditunjukkan dengan beberapa hal, antara lain penggunaan obat saat obat tersebut tidak diindikasikan; penggunaan obat yang salah untuk kondisi yang spesifik; penggunaan obat yang belum pasti keamanannya; penggunaan obat yang keefektifannya belum terbukti; tidak memberikan obat-obatan yang tersedia, aman, dan efektif; penggunaan obat yang tepat dengan cara pemberian, dosis, dan lama pemberian yang tidak tepat; penggunaan obat-obat mahal yang tidak berguna.¹²

Masalah pengobatan yang irasional sudah menjadi masalah dunia dan memiliki dampak penurunan kualitas pengobatan yang akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas; meningkatkan biaya pengobatan, meningkatkan efek yang tidak diinginkan, seperti efek samping obat dan timbulnya resistensi obat; dampak psikososial, seperti pasien menjadi percaya bahwa "satu obat untuk setiap penyakit". Peresapan dengan jumlah obat yang banyak (*polifarmasi*), penggunaan obat secara injeksi dan kepatuhan pasien yang rendah adalah masalah pengobatan irasional di Indonesia.^{13,14}

2. Metode Penelitian

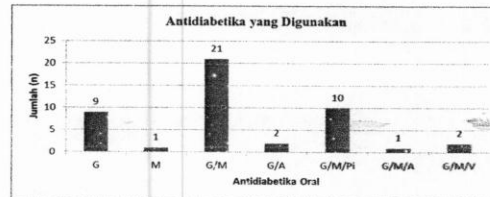
Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif berupa studi penggunaan obat yang dilakukan di Klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel. Sampel penelitian yang akan diambil adalah rekam medik penderita DM tipe 2 yang menggunakan antidiabetika oral dan memenuhi kriteria inklusi dari Januari sampai Desember 2010. Sampel diambil dengan menggunakan *Consecutive Sampling*. Kriteria inklusi yaitu rekam medik penderita DM tipe 2 yang menggunakan antidiabetika dengan adanya beberapa keterangan, yaitu tanggal penderita berobat; nama antidiabetika yang diberikan; dosis, frekuensi pemberian, dan waktu pemberian; usia penderita > 18 tahun sedangkan kriteria eksklusi adalah rekam medik seluruh penderita DM tipe 2 yang memiliki keterangan bahwa pasien tersebut hanya berobat sekali di klinik tersebut. Variabel penelitian adalah diabetes mellitus tipe 2, obat antidiabetik oral, pola penggunaan antidiabetika oral, dosis, frekuensi pemberian, waktu pemberian, kontraindikasi, interaksi, *follow up* jika penggunaan antidiabetika oral ternyata tidak efektif dan/atau tidak aman, jenis (*generik* atau *paten*), keefektifan.

3. Hasil

Selama periode penelitian telah didapatkan penderita diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan antidiabetika oral adalah 50 sampel. Dari 50 sampel yang didapatkan, sebanyak 46 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian terdiri dari 25 (54,3%) laki-laki dan 21 (45,7%) perempuan. Usia sampel yang didapatkan dapat dilihat pada Tabel 1. Terdapat 101 antidiabetika oral yang digunakan, dalam bentuk tunggal maupun kombinasi (lihat gambar 1).

Tabel 1. Umur penderita diabetes mellitus tipe 2

Usia (Tahun)	Jumlah (n)	Persentase (%)
40-45	1	2,2
46-51	4	8,7
52-57	6	13,0
58-63	15	32,6
64-69	13	28,3
70-75	6	13,0
76-81	1	2,2
Total	46	100



G = Glimpepiride, M = Metformin, A = Akarbose, Pi = Pioglitazone, V = Vildagliptin

Gambar 1. Antidiabetika yang digunakan, tunggal maupun kombinasi

Tabel 2. Pemeriksaan laboratorium penderita diabetes mellitus tipe 2

Pemeriksaan Laboratorium	Tunggal		Kombinasi				Total n(%)	
	G n (%)	M n(%)	G/M n(%)	G/A n(%)	G/M/A n(%)	G/M/Pi n(%)		G/M/V n(%)
Kadar GDP* (mg/dL)								
≤ 130	6 (13,0)	1 (2,2)	11 (23,9)	0 (0,0)	1 (2,2)	2 (4,3)	0 (0,0)	21 (45,7)
131 – 249	1 (2,2)	0 (0,0)	9 (19,6)	1 (2,2)	0 (0,0)	8 (17,4)	1 (2,2)	20 (43,5)
≥ 250	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	5 (10,9)
Kadar GPP** (mg/dL)								
< 180	3 (6,5)	0 (0,0)	3 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,0)
180 – 350	4 (8,7)	1 (2,2)	16 (34,8)	1 (2,2)	1 (1,0)	10 (21,7)	1 (2,2)	34 (73,9)
> 350	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	6 (13,0)
Kadar HbA_{1c} (%)								
< 7,0	4 (8,7)	0 (0,0)	5 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (19,6)
7,0 – 12,0	3 (6,5)	1 (2,2)	14 (30,4)	2 (4,3)	1 (2,2)	8 (17,4)	1 (2,2)	30 (65,2)
> 12,0	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (2,2)	7 (15,2)

Pada Tabel 3 dapat dilihat dosis antidiabetika yang diberikan dalam bentuk tunggal maupun kombinasi.

Pada Tabel 4 dapat dilihat frekuensi pemberian antidiabetika oral.

Pada Tabel 5 dapat dilihat interaksi antara antidiabetika oral dengan obat lain. Glimpepiride digunakan bersama dengan obat-obat, bukan termasuk antidiabetika oral, yang

dapat menimbulkan interaksi sebanyak 113 (33,5%). Metformin digunakan bersama dengan obat-obat, bukan termasuk antidiabetika oral, yang dapat menimbulkan interaksi sebanyak 43 (13,8%) obat. Pioglitazone dan akarbose digunakan 3 (3,8%) bersama dengan obat-obat, bukan antidiabetika oral, yang dapat menimbulkan interaksi. Vildagliptin tidak digunakan bersama dengan obat-obat, bukan antidiabetika oral, yang dapat menimbulkan interaksi.

1. Pendahuluan

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang menempati angka prevalensi tertinggi di dunia saat ini, dan akan cenderung meningkat di masa yang akan datang. Berdasarkan laporan dan perkiraan World Health Organization (WHO) dan International Diabetes Federation (IDF), prevalensi DM adalah 2,8% pada tahun 2000 dan akan menjadi 4,4% pada tahun 2030. Jumlah total populasi dengan DM akan meningkat dari 171 juta pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030.¹ Laporan tersebut juga menyatakan bahwa Indonesia berada di posisi keempat prevalensi DM terbanyak di dunia setelah India (31,7 juta orang), Cina (20,8 juta), dan AS (17,7 juta orang). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, diperoleh bahwa prevalensi DM total adalah 5,7%; proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%. Dan daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8%.² Prevalensi DM di Palembang pada tahun 2009 yang dilaporkan oleh Dinas Kesehatan Provinsi Sumatra Selatan adalah 28,72%.³

DM tipe 2 adalah sekumpulan gangguan yang dicirikan dengan resistensi insulin, penurunan sekresi insulin, dan peningkatan produksi glukosa; dan biasanya terjadi seiring dengan meningkatnya usia, terutama pada pasien obesitas. Terjadinya DM tipe 2 adalah suatu interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang berperan penting pada perjalanan penyakit, terutama tingginya asupan kalori yang akan menjadi obesitas dan gaya hidup yang santai.^{4,5}

Pengobatan DM tipe 2 meliputi kontrol gula darah, penanganan kondisi yang berhubungan dengan DM tipe 2 (obesitas, hipertensi, dislipidemia, penyakit kardiovaskular) dan penanganan komplikasi dari DM. Pengobatan dari diabetes mellitus tipe 2 meliputi perubahan gaya hidup dan intervensi farmakoterapi agar dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan target dari pengobatan diabetes meliputi HbA_{1c} kurang dari 7%, gula darah puasa 70-130 mg/dL, dan gula darah *postprandial* kurang dari 180 mg/dL.^{6,7} Pengobatan diabetes secara farmakologi pada DM tipe 2 dapat dibagi menjadi obat-obatan yang bekerja sebagai *insulin sensitizer* yang bekerja pada hepar (biguanide), *insulin sensitizer* yang bekerja pada jaringan perifer (thiazolidinedione), *insulin secretagogous* (sulfonylurea, meglitinide, gliptin), dan memperlambat absorpsi karbohidrat (*α-Glucosidase Inhibitors*).⁸⁻¹⁰

Secara umum pengobatan rasional adalah pengobatan yang efektif dan aman. Menurut WHO terdiri dari beberapa langkah, yaitu menentukan dengan tepat apa yang menjadi masalah pasien (diagnosis). Menentukan tujuan dari terapi; memilih obat yang telah terbukti keefektifan dan keamanannya; menentukan dosis serta frekuensi dan cara pemberian obat; obat yang diberikan tidak kontraindikasi

dengan hasil diagnosis; jika obat yang diberikan lebih dari satu, interaksi obat tidak merugikan. Memulai terapi, sebagai contoh dengan menulis resep yang akurat dan memberikan kepada pasien informasi dan intruksi yang jelas. Dan melakukan *monitoring* pada hasil pengobatan.¹¹

Pengobatan yang diterapkan baik oleh pasien maupun dokter dan tempat pelayanan kesehatan tidaklah selalu memenuhi kriteria pengobatan rasional, secara umum yaitu efektif dan aman, dan dapat diklasifikasikan sebagai pengobatan yang irasional. Secara umum pengobatan irasional ditunjukkan dengan beberapa hal, antara lain penggunaan obat saat obat tersebut tidak diindikasikan; penggunaan obat yang salah untuk kondisi yang spesifik; penggunaan obat yang belum pasti keamanannya; penggunaan obat yang keefektifannya belum terbukti; tidak memberikan obat-obatan yang tersedia, aman, dan efektif; penggunaan obat yang tepat dengan cara pemberian, dosis, dan lama pemberian yang tidak tepat; penggunaan obat-obat mahal yang tidak berguna.¹²

Masalah pengobatan yang irasional sudah menjadi masalah dunia dan memiliki dampak penurunan kualitas pengobatan yang akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas; meningkatkan biaya pengobatan, meningkatkan efek yang tidak diinginkan, seperti efek samping obat dan timbulnya resistensi obat; dampak psikososial, seperti pasien menjadi percaya bahwa "satu obat untuk setiap penyakit". Peresepan dengan jumlah obat yang banyak (polifarmasi), penggunaan obat secara injeksi dan kepatuhan pasien yang rendah adalah masalah pengobatan irasional di Indonesia.^{13,14}

2. Metode Penelitian

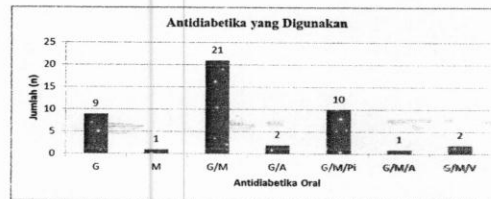
Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif berupa studi penggunaan obat yang dilakukan di Klinik PT Pertamina (Persero) Marketing & Trading Region II Sumbagsel. Sampel penelitian yang akan diambil adalah rekam medik penderita DM tipe 2 yang menggunakan antidiabetika oral dan memenuhi kriteria inklusi dari Januari sampai Desember 2010. Sampel diambil dengan menggunakan *Consecutive Sampling*. Kriteria inklusi yaitu rekam medik penderita DM tipe 2 yang menggunakan antidiabetika dengan adanya beberapa keterangan, yaitu tanggal penderita berobat; nama antidiabetika yang diberikan; dosis, frekuensi pemberian, dan waktu pemberian; usia penderita > 18 tahun sedangkan kriteria eksklusi adalah rekam medik seluruh penderita DM tipe 2 yang memiliki keterangan bahwa pasien tersebut hanya berobat sekali di klinik tersebut. Variabel penelitian adalah diabetes mellitus tipe 2, obat antidiabetik oral, pola penggunaan antidiabetika oral, dosis, frekuensi pemberian, waktu pemberian, kontraindikasi, interaksi, *follow up* jika penggunaan antidiabetika oral ternyata tidak efektif dan/atau tidak aman, jenis (generik atau paten), keefektifan.

3. Hasil

Selama periode penelitian telah didapatkan penderita diabetes mellitus tipe 2 yang menggunakan antidiabetika oral adalah 50 sampel. Dari 50 sampel yang didapatkan, sebanyak 46 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian terdiri dari 25 (54,3%) laki-laki dan 21 (45,7%) perempuan. Usia sampel yang didapatkan dapat dilihat pada Tabel 1. Terdapat 101 antidiabetika oral yang digunakan, dalam bentuk tunggal maupun kombinasi (lihat gambar 1).

Tabel 1. Umur penderita diabetes mellitus tipe 2

Usia (Tahun)	Jumlah (n)	Persentase (%)
40-45	1	2,2
46-51	4	8,7
52-57	6	13,0
58-63	15	32,6
64-69	13	28,3
70-75	6	13,0
76-81	1	2,2
Total	46	100



G = Glimpepiride, M = Metformin, A = Akarbose, Pi = Pioglitazone, V = Vildagliptin

Gambar 1. Antidiabetika yang digunakan, tunggal maupun kombinasi

Tabel 2. Pemeriksaan laboratorium penderita diabetes mellitus tipe 2

Pemeriksaan Laboratorium	Tunggal		Kombinasi				Total n(%)	
	G n (%)	M n(%)	G/M n(%)	G/A n(%)	G/M/A n(%)	G/M/Pi n(%)		G/M/V n(%)
Kadar GDP* (mg/dL)								
≤ 130	6 (13,0)	1 (2,2)	11 (23,9)	0 (0,0)	1 (2,2)	2 (4,3)	0 (0,0)	21 (45,7)
131 – 249	1 (2,2)	0 (0,0)	9 (19,6)	1 (2,2)	0 (0,0)	8 (17,4)	1 (2,2)	20 (43,5)
≥ 250	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	5 (10,9)
Kadar GPP** (mg/dL)								
< 180	3 (6,5)	0 (0,0)	3 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,0)
180 – 350	4 (8,7)	1 (2,2)	16 (34,8)	1 (2,2)	1 (1,0)	10 (21,7)	1 (2,2)	34 (73,9)
> 350	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	6 (13,0)
Kadar HbA_{1c} (%)								
< 7,0	4 (8,7)	0 (0,0)	5 (10,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (19,6)
7,0 – 12,0	3 (6,5)	1 (2,2)	14 (30,4)	2 (4,3)	1 (2,2)	8 (17,4)	1 (2,2)	30 (65,2)
> 12,0	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (2,2)	7 (15,2)

Pada Tabel 3 dapat dilihat dosis antidiabetika yang diberikan dalam bentuk tunggal maupun kombinasi.

Pada Tabel 4 dapat dilihat frekuensi pemberian antidiabetika oral.

Pada Tabel 5 dapat dilihat interaksi antara antidiabetika oral dengan obat lain. Glimpepiride digunakan bersama dengan obat-obat, bukan termasuk antidiabetika oral, yang

dapat menimbulkan interaksi sebanyak 113 (33,5%). Metformin digunakan bersama dengan obat-obat, bukan termasuk antidiabetika oral, yang dapat menimbulkan interaksi sebanyak 43 (13,8%) obat. Pioglitazone dan akarbose digunakan 3 (3,8%) bersama dengan obat-obat, bukan antidiabetika oral, yang dapat menimbulkan interaksi. Vildagliptin tidak digunakan bersama dengan obat-obat, bukan antidiabetika oral, yang dapat menimbulkan interaksi.

Tabel 3. Pola penggunaan dosis antidiabetika oral

Dosis Antidiabetika Oral (mg)	Jumlah (n)	Persentase (%)
Glimepiride		
1	3	6,7
2	12	26,7
3	6	13,3
4	12	26,7
6	1	2,2
8	11	24,4
Metformin		
250	3	7,7
500	8	20,5
850	1	2,6
1000	11	28,2
1350	1	2,6
1500	9	23,1
1700	6	15,4
Pioglitazone		
15	1	10,0
30	9	90,0
Akarbose		
100	1	33,3
200	2	66,7
Vildagliptin		
50	2	100,0

Pada penelitian ini ditemukan dari kombinasi obat yang dikombinasikan dengan glimepiride beberapa obat yang menimbulkan interaksi potensiasi terbesar yaitu paracetamol, meloxicam dan etodolac. Sedangkan pemberian captopril dan ciprofloxacin menimbulkan interaksi yang cukup rendah. Sedangkan obat-obatan yang dapat menimbulkan interaksi antagonis pada pemberian kombinasi dengan glimepiride yang cukup potensial yaitu phenypropanolamin, hidrochlortiazid, bisoprolol, phenytoin dan ciprofloxacin.

Obat yang dikombinasikan dengan metformin dan menimbulkan interaksi potensiasi pada metformin adalah captopril, lansoprazole, rabeprazole, ramipril, dan ciprofloxacin. Obat yang dikombinasikan dengan metformin dan menimbulkan interaksi antagonis yaitu phenypropanolamin, hidrochlortiazid, bisoprolol, phenytoin dan tamsulosin.

Obat yang dikombinasikan dengan pioglitazone dan menimbulkan interaksi antagonis adalah gabapentin, sebanyak 2 kombinasi, dan methylprednisolone sebanyak 1 kombinasi.

Obat yang dikombinasikan dengan akarbose dan menimbulkan interaksi antagonis adalah hidrochlortiazid.

Tabel 4. Pola penggunaan frekuensi pemberian antidiabetika oral

Frekuensi Pemberian Antidiabetika Oral	Jumlah (n)	Persentase (%)
Glimepiride		
Satu kali per hari	34	75,6
Dua kali per hari	11	24,4
Metformin		
Satu kali per hari	19	48,8
Dua kali per hari	16	41,0
Tiga kali per hari	4	10,2
Pioglitazone		
Satu kali per hari	9	90,0
Dua kali per hari	1	10,0
Akarbose		
Dua kali per hari	3	100,0
Vildagliptin		
Satu kali per hari	2	100,0

Tabel 5. Interaksi antidiabetika oral dengan obat lain

Interaksi Antidiabetika Oral dengan Obat Lain	Jumlah (n)	Persentase (%)
Glimepiride		
Tidak ada	225	66,5
Potensiasi	75	22,2
Antagonis	34	10,1
Potensiasi dan antagonis	4	1,2
Metformin		
Tidak ada	247	85,2
Potensiasi	14	4,8
Antagonis	26	9,0
Potensiasi dan antagonis	3	1,0
Pioglitazone		
Tidak ada	76	96,2
Antagonis	3	3,8
Akarbose		
Tidak ada	44	93,6
Antagonis	3	6,4
Gliptin		
Tidak ada	11	100,0

Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya kontraindikasi antidiabetika oral terhadap keadaan atau penyakit dari sampel tersebut.

Pada Tabel 6 diperlihatkan jenis antidiabetika oral yang digunakan, yaitu generik atau paten.

Tabel 6. Jenis antidiabetika yang digunakan, yaitu generik atau paten

Jenis Antidiabetika	Glimepiride n (%)	Metformin n (%)	Pioglitazone n (%)	Akarbose n (%)	Vildagliptin n (%)	Total n (%)
Oral						
Generik	4 (4,0)	23 (22,8)	10 (9,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (36,6)
Paten	41 (40,6)	18 (17,8)	0 (0,0)	3 (3,0)	2 (2,0)	64 (63,4)
Total	45 (44,5)	41 (40,6)	10 (9,9)	3 (3,0)	2 (2,0)	101 (100,0)

4. Pembahasan

Kelompok jenis kelamin laki-laki merupakan kelompok terbanyak, yaitu 25 (54,3%) sampel. Kelompok jenis kelamin wanita terdapat pada 21 (45,7%) sampel. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian MONICA pada tahun 2011 di Perancis dan penelitian yang dilakukan oleh Tri Murti Andayani yang menemukan diabetes mellitus tipe 2 lebih banyak diderita laki-laki dibandingkan perempuan.^{14,15}

Kelompok umur 58 – 63, dan 64 – 69 tahun merupakan kelompok umur dengan jumlah diabetes mellitus terbanyak, yaitu 32,6% dan 28,3%. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Riskedas tahun 2007 yang mendapatkan kelompok umur penderita diabetes mellitus tipe 2 terbanyak adalah 55 – 64 tahun.¹⁶

Gula darah puasa ≤ 130 mg/dL, gula darah *post-prandial* < 180 mg/dL, dan HbA_{1c} < 7,0% adalah rekomendasi American Diabetes Association (ADA) sebagai sasaran tatalaksana diabetes mellitus.^{6,7} Hasil penelitian gula darah puasa mendapatkan presentase gula darah puasa yang mencapai sasaran (45,7%) lebih kecil dibandingkan yang tidak mencapai sasaran (54,3%). Gula darah *post-prandial* sampel yang < 180 mg/dL adalah sebesar 6 (13,0%) sampel, sedangkan yang ≥ 180 mg/dL adalah sebesar 40 (87,0%) sampel.

HbA_{1c} sampel yang < 7,0% adalah sebesar 9 (19,6%) sampel, sedangkan HbA_{1c} yang ≥ 7% adalah sebesar 37 (80,4%) sampel. Hasil penelitian kontrol HbA_{1c} ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Laurentia Mihardja dan Bi Yan, dkk yang menemukan kontrol HbA_{1c} pada pasien diabetes mellitus adalah rendah.^{17,18}

Pada tabel 7 diperlihatkan keefektifan penggunaan antidiabetika oral dan jenis antidiabetika, tunggal atau kombinasi. Keefektifan terapi diabetes mellitus dapat dinilai dari gula darah puasa, gula darah *post-prandial*, dan HbA_{1c}. Penggunaan antidiabetika oral yang efektif terdapat pada 4 (8,7%) sampel, sedangkan penggunaan antidiabetika oral yang tidak efektif terdapat pada 42 (91,3%) sampel. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Peter C Y Tong yang mendapatkan banyak penderita diabetes mellitus yang tidak mencapai tujuan terapi.

Penggunaan antidiabetika tunggal yang efektif adalah 6,5%, yaitu pada 3 sampel, sedangkan penggunaan antidiabetika tunggal yang tidak efektif adalah 17,4%, yaitu pada 8 sampel. Penggunaan antidiabetika kombinasi yang efektif adalah 2,2%, yaitu hanya pada 1 sampel, sedangkan penggunaan antidiabetika kombinasi yang tidak efektif adalah 73,9%, yaitu pada 34 sampel.

Tabel 7. Keefektifan penggunaan antidiabetika oral dan jenis antidiabetika, tunggal atau kombinasi

Keefektifan Penggunaan ADO	Tunggal			Kombinasi				Total n (%)
	G n (%)	M n (%)	G/M n (%)	G/A n (%)	G/M/A n (%)	G/M/Pi n (%)	G/M/V n (%)	
Efektif	3 (6,5)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,6)
Tidak efektif	6 (13,0)	1 (2,2)	20 (43,5)	2 (4,3)	1 (2,2)	10 (21,7)	2 (4,3)	42 (65,2)
Total	9 (19,5)	1 (2,2)	21 (45,7)	2 (4,3)	1 (2,2)	10 (21,7)	2 (4,3)	46 (100,0)

ADO: Antidiabetika oral, G = Glimepiride, M = Metformin, A = Akarbose, Pi = Pioglitazone, V = Vildagliptin

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bi Yan, dkk menemukan bahwa kontrol gula darah yang tidak adekuat lebih banyak pada pasien yang menerima kombinasi insulin dan antidiabetika oral (97%) dibandingkan yang hanya menerima antidiabetika oral (71%), dan lebih banyak pada pasien dengan

antidiabetika oral kombinasi (81–96 %) dibandingkan antidiabetika tunggal (75%).¹⁸

Dosis antidiabetika diperlihatkan pada tabel 8. Dosis glimepiride sebanyak 33 (73,3%) sampel menerapkan dosis glimepiride harian tergolong dosis tepat. Penerapan dosis berlebihan terdapat pada 12 (26,7%)

sampel. Berdasarkan teori, dosis glimepiride harian yang dianjurkan adalah 1 mg, 2 mg, 3 mg, dan 4 mg dengan dosis maksimum 8 mg.⁴

Dosis metformin sebanyak 15 (38,5%) sampel menerapkan dosis metformin harian tergolong dosis kurang. Penerapan dosis tepat terdapat pada 15 (38,5%) sampel. Berdasarkan teori, Dosis metformin harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah 500 mg dan 850 mg sebagai dosis awal dan 1500-2500 mg per hari sebagai dosis pemeliharaan, dosis maksimum 2500 mg/hari.^{4,5}

Dosis pioglitazone sebanyak 10 (100,0%) menerapkan dosis harian pioglitazone tergolong dosis kurang. Berdasarkan teori, dosis pioglitazone harian sebagai dosis pemeliharaan yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah 45 mg per hari.¹⁹

Dosis akarbose sebanyak 3 (100,0%) mendapatkan dosis yang tepat. Berdasarkan teori, dosis akarbose harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah 25 mg, dosis awal, dan 50-100 mg, dosis pemeliharaan. Dosis maksimum akarbose pada pasien dengan berat badan lebih dari 60 kg adalah 450 mg/hari dan pada pasien dengan berat badan kurang dari 60 kg adalah 300 mg/hari.¹⁹

Dosis vildagliptin sebanyak 2 (100,0%) sampel yang menerapkan dosis harian vildagliptin tergolong dosis tepat. Berdasarkan teori, dosis vildagliptin harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah 25 mg per hari, dosis awal, dan 50-100 mg per hari, dosis pemeliharaan.

Tabel 9. Efek yang timbul pada interaksi antidiabetika oral

Efek yang timbul	Glimepiride	Metformin	Pioglitazone	Akarbose	Vildagliptin
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Merugikan	113 (75,8)	43 (53,8)	3 (23,1)	3 (50,0)	0 (0,0)
Menguntungkan	36 (24,2)	34 (54,2)	10 (76,9)	3 (50,0)	2 (100,0)
Total	149 (100,0)	77 (100,0)	13 (100,0)	6 (100,0)	2 (100,0)

Frekuensi pemberian akarbose tergolong kurang pada 3 (100,0%) sampel. Berdasarkan teori, frekuensi pemberian akarbose harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah tiga kali per hari.¹⁹

Frekuensi pemberian vildagliptin tergolong tepat pada 2 (100,0%) sampel. Berdasarkan teori, frekuensi pemberian vildagliptin harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah satu kali atau dua kali per hari.¹⁹

Tabel 9 memperlihatkan efek yang timbul pada interaksi antidiabetika oral.

Tabel 8. Dosis Antidiabetika oral

Dosis Antidiabetika	Jumlah (n)	Persentase (%)
Glimepiride		
Tepat	33	73,3
Berlebihan	12	26,7
Metformin		
Tepat	15	38,5
Kurang	24	61,5
Pioglitazone		
Kurang	10	100,0
Akarbose		
Tepat	3	100,0
Vildagliptin		
Tepat	2	100,0

Frekuensi pemberian glimepiride tergolong pemberian tepat adalah 34 (75,6%) sampel dan berlebihan terdapat pada 11(24,4%). Berdasarkan teori, frekuensi glimepiride harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah satu kali per hari.¹⁹

Frekuensi pemberian metformin tergolong tepat adalah 20 (51,3%) sampel dan kurang pada sampel. Berdasarkan teori, frekuensi pemberian metformin harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah satu kali atau dua kali per hari dosis awal, dan dua kali atau tiga kali per hari, dosis pemeliharaan.¹⁹

Frekuensi pemberian pioglitazone yang tergolong tepat adalah 9 (90,0%) sampel dan kurang pada 1 (10,0%) sampel. Berdasarkan teori, frekuensi pemberian pioglitazone harian yang dianjurkan pada penderita diabetes mellitus adalah satu kali per hari.¹⁹

Rasionalitas penggunaan antidiabetika oral ditentukan dengan melihat dosis, frekuensi pemberian, waktu pemberian, kontraindikasi, ada atau tidaknya kontraindikasi, ada tidaknya efek merugikan sebagai hasil interaksi antara antidiabetika oral dengan obat-obat lain, keefektifan pengobatan tersebut, biaya pengobatan dari jenis, generik atau paten, dan ada atau tidaknya *follow up* bila pengobatan tidak efektif dan/atau tidak aman. Pada Tabel 10 terdapat rasionalitas yang telah ditentukan dari variabel di atas.

Tabel 10. Rasionalitas Penggunaan Antidiabetika oral

Variabel yang dinilai	Ra	Keterangan
Dosis	R	53,5 % tepat
Glimepiride	R	73,3% tepat
Metformin	TR	38,5 % tepat
Pioglitazone	TR	0,0 % tepat
Akarbose	R	100,0 % tepat
Vildagliptin	R	100,0% tepat
Frekuensi Pemberian	R	65,7 % tepat
Glimepiride	R	75,6 % tepat
Metformin	R	51,3 % tepat
Pioglitazone	R	90,0 % tepat
Akarbose	TR	0,0% kurang
Vildagliptin	R	100,0% tepat
Waktu Pemberian	NA	
Kontraindikasi	R	100,0 % tidak ko
Glimepiride	R	100,0 % tidak ko
Metformin	R	100,0 % tidak ko
Pioglitazone	R	100,0 % tidak ko
Akarbose	R	100,0 % tidak ko
Vildagliptin	R	100,0 % tidak ko
Interaksi	TR	65,6 % efek merugikan
Glimepiride	TR	75,8 % efek merugikan
Metformin	TR	55,8 % efek merugikan
Pioglitazone	R	23,1 % efek merugikan
Akarbose	R	50,0 % efek merugikan
Vildagliptin	R	0,0 % efek merugikan
Keefektifan	TR	91,3 % tidak efektif
Jenis	R	36,6 % obat generik
Follow up	TR	63,0 % tidak ada follow up

Ra : Rasionalitas, R : Rasional, TR: Tidak rasional, ko: kontraindikasi.

5. Kesimpulan

Penggunaan antidiabetika pada penderita diabetes mellitus tidak rasional. Setiap dokter, baik yang bekerja di puskesmas, rumah sakit, maupun di tempat praktek swasta, diharap mengerti tujuan terapi diabetes mellitus, yaitu mengontrol metabolik, menurunkan angka morbiditas kardiovaskular (mikrovaskular dan makrovaskular) dan mortalitas dari komplikasi akut dengan terapi yang menggunakan pendekatan terapi rasional artinya, tepat dosis dan frekuensi pemberian, benar waktu pemberian, cukup lama pemberian, tidak ada kontraindikasi, tidak ada efek merugikan yang timbul, dan ada follow up.

Daftar Acuan

1. International Diabetes Foundation. Diabetes atlas ed: 3rd. Belgium; 2007.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan R.I. Laporan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional. Jakarta, Indonesia; 2007.

3. Dinas Kesehatan Palembang. Profil kesehatan sumatra selatan 2010, angka kesakitan secara absolut di provinsi sumatera selatan tahun 2009. Palembang, Indonesia; 2010.
4. Fauci AS, Eugener B, Dennis LK, Stephen LH, Dan LL, Larry JJ, et al. Harrison's principles of internal medicine 17th Ed. New York, United States: The McGraw-Hill Companies; 2008.
5. Buse JB, Polonsky KS, Charles FB. Type 2 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Shlomo M, Kenneth SP, & Reed PL, editors. Williams textbook of endocrinology 11th Ed. New York, United States: Saunders; 2008.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2006. Diabetes Care. 2006; 29: 4 - 42.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care. 2006; 29: 1963 - 72.
8. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2000; 133: 73 - 4.
9. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA. 2002; 287: 360 - 72.
10. Lebovitz HE. 2001. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001; 30: 909 - 33.
11. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing. Geneva: Department of Clinical Pharmacology University of Groningen and WHO Action Programme on Essential Drugs; 2010.
12. Laing RO. Rational drug use: an unsolved problem. Trop Doct. 1990; 20: 101 - 3.
13. WHO, SEARO (South East Asia Regional Office). Essential drugs and pharmaceuticals situations in Indonesia and the national programs on promoting rational use and effective management of drugs. New Delhi: WHO; 1995.
14. WHO. Review of drug programs in Indonesia. Geneva: WHO; 1989.
15. Gourdy P, Ruidavents JB, Ferrieres J, Ducimetiere P, Amouyel P, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three french regions - The Monica study 1995-97. Diabetes metab 2011; 27:347 - 58.
16. Andayani T M. Analisis biaya terapi diabetes mellitus di rumah sakit Dr. Sardjito Yogyakarta. Majalah Farmasi Indonesia 2006; 17(3): 130 - 5.
17. Muthmainah N, Emawati S, Sutrisna EM. Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalansi rawat inap Rumah Sakit X Jepara tahun 2007. Surakarta: Jurusan Farmasi UMS; 2008.
18. Mihardja L. Faktor yang berhubungan dengan pengendalian gula darah pada penderita diabetes

mellitus di perkotaan Indonesia. *Maj Kedokt Indon* 2009; 59(9): 418-24.

19. Yan B, Jin-hua Y, Zhi-hong L, Yan-bing L, Long-yi Z, et al. Inadequate glycaemic control and antidiabetic therapy among inpatients with type 2 diabetes in Guangdong Province of China. *Chinese Medical Journal* 2006; 121(8): 677 – 8.
20. Medscape.com (internet). Antidiabetic information from Medscape Reference. C1994 – 2011 (diakses pada 10 Agustus 2011). URL: <http://www.Medscape.Reference.com.html>.

