

HUBUNGAN DRUG RELATED PROBLEMS (DRPs) KATEGORI INTERAKSI OBAT PADA PENGGUNAAN OBAT PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Annis Rahmawaty¹, Putri Hadianti Hidayah²
Program Studi S1 Farmasi, STIKES Cendekia Utama Kudus
annis.rahmawaty@yahoo.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) terjadi karena sebagian besar disebabkan oleh resisten insulin di dalam tubuh. Penggunaan obat baik kombinasi dan tunggal dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat. Interaksi obat merupakan bagian dari *Drug Related Problems* (DRPs). Interaksi obat terjadi jika obat yang dikonsumsi mengubah efek dari obat lain yang dapat menaikkan maupun menurunkan efek suatu obat. Pengambilan data melalui rekam medik pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang dilakukan secara *prospektif* dengan teknik pengambilan data secara total sampling sebanyak 31 pasien sesuai kriteria inklusi. Data dianalisa secara deskriptif dengan menggunakan literatur *Medscape*, *Stockley's Drug Interaction 8th edition*, *Drug Interaction Fact* dan kejadian interaksi obat dinilai menggunakan *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS). Analisa data menggunakan SPSS univariat dan bivariat menggunakan *Mann-whitney*. Dari 31 pasien DM tipe 2 didapatkan penggunaan obat antidiabetik kombinasi sebanyak 93,5% dan yang berpotensi mengalami interaksi obat sebesar 90,3%, Analisa data menggunakan *Mann-whitney* didapatkan nilai $P = 0,050$ yang berarti terdapat hubungan antara penggunaan obat oral kombinasi dan tunggal dengan DRPs kategori interaksi obat dengan obat. Pada penelitian ini didapatkan nilai $P = 0,050$ yang berarti terdapat hubungan antara profil penggunaan obat dengan DRPs kategori interaksi obat dengan obat.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe 2, *Drug Related Problems* (DRPs), Interaksi obat

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) occurs because it is mostly caused by insulin resistance in the body. Use of both combination and single drugs can be cause drug interaction. Drug interactions are part of Drug Related Problems (DRPs). Drug interactions occur if the drug consumed changes the effects of other drugs that can make increase or decrease of the drugs. The data was obtained through medical records of Diabetes Mellitus Type 2, The data was obtained prospectively with total sampling technique as many as 31 patients according to the inclusion criteria. The data was analyzed descriptively using Medscape literature, Stockley's Drug Interaction Edition, Drug Interaction Fact. The incidences of drug interactions were assessed using the Drug Interaction Probability Scale (DIPS). Data analysis utilizes Mann-Whitney SPSS univariate and bivariate. From 31 DM Type 2 patients, the combined use of antidiabetic drugs was 93.5% and those with the potential for drug interactions were 90.3%; the mechanism interaction of DM Type 2 drugs was pharmacodynamics at 71.4% and the severity of drug interactions mostly was moderate at 88%. Data analysis using Mann-Whitney obtained P value = 0.050. It implies there was a relationship between the use of combination drugs and single drugs with DRPs in the category of drug interactions. This study obtains P = 0.050 that means there is a relationship between the profile of drug use and DRPs on the category of drug with drug interactions.

Keywords : Diabetes Mellitus Type 2, Drug Related Problems (DRPs), Drug Interaction

LATAR BELAKANG

Prevalensi pasien DM tipe 2 pada tahun 2040 diusia 20 hingga 70 tahun diperkirakan akan meningkat sebanyak 214 miliar menjadi 642 miliar. Meningkatnya jumlah pasien DM tipe 2 dikarenakan perubahan gaya hidup yang tidak terkontrol (IDF, 2015). Indonesia merupakan negara dengan jumlah pasien DM tipe 2 terbanyak nomor 4 di dunia (Furdiyanti *et al.*, 2017), Prevalensi jenis kelamin pada pasien DM tipe 2 sebanyak 68,89% wanita lebih banyak dibandingkan dengan jumlah laki-laki 31,11% (Lira *et al.*, 2017).

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah yang disebabkan oleh gangguan sekresi ataupun kerja pada insulin (Risesdas, 2013). Bertambahnya usia, indeks massa tubuh, olahraga, riwayat DM dalam keluarga dan ketepatan dalam minum obat merupakan faktor-faktor yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah (Amir *et al.*, 2015).

Drug Related Problems (DRPs) adalah masalah terkait obat yang dapat mempengaruhi terapi pengobatan pasien dan berpotensi tidak tercapainya hasil terapi yang optimal (Furqani *et al.*, 2015). Interaksi obat dapat mempengaruhi keadaan klinis pasien dan dapat meningkatkan toksisitas pada pengobatan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi (Maindoka *et al.*, 2017). Efek suatu obat di dalam tubuh yang diubah oleh kehadiran obat lain dapat menyebabkan interaksi obat (Mahamudu *et al.*, 2017). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat pada penggunaan obat pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian secara prospektif dengan menggunakan metode *total sampling*. Penelitian ini menggunakan rekam medik pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sunan Kudus pada bulan Februari 2019 dan didapatkan sebanyak 31 pasien yang sesuai kriteria inklusi.

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah *Medscape*, *Stockley's Drug Interaction 8th edition*, *Drug Interaction Fact* dan kejadian interaksi obat yang dinilai menggunakan *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS). Analisis data menggunakan SPSS univariat dengan *frequencies* dan bivariat dengan *mann-whitney*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil karakteristik pasien DM tipe 2 yang diambil berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, status pernikahan terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Data karakteristik pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase
Subjek (N)	31	100%
Jenis Kelamin		
Perempuan	24	77,4%
Laki-laki	7	22,6%
Usia (Tahun)		
20-40	2	6,5%
41-60	20	64,5%
>60	9	29%

Pendidikan		
Tidak Sekolah	3	9,7%
SD	11	35,5%
SMP	11	35,5%
SMA	3	9,7%
Sarjana	3	9,7%
Pekerjaan		
Tidak Bekerja	11	35,5%
PNS	1	3,2%
Pegawai Swasta	4	12,9%
Buruh	7	22,6%
Pedagang	4	12,9%
Petani	4	12,9%
Pernikahan	31	100%
Menikah	-	-
Belum Menikah	-	-

Hasil penelitian di atas menggambarkan bahwa dalam penelitian ini sebagian besar pasien DM termasuk dalam usia produktif yaitu berusia 41-60 tahun, usia produktif biasanya memiliki kebiasaan gaya hidup yang tidak baik sehingga dapat menurunkan fungsi fisiologis manusia. Hal ini sejalan dengan penelitian Nurlaelah *et al.* (2015) dimana usia produktif yaitu usia 41-60 tahun dimana usia ini adalah usia terbanyak terkena DM tipe 2. Seseorang dengan usia produktif yang memiliki gaya hidup yang tidak baik akan lebih mudah terkena DM tipe 2 (Nugroho *et al.*, 2017).

Jenis kelamin pada pasien penelitian ini lebih banyak terjadi pada perempuan hal ini dikarenakan penggunaan insulin pada beberapa pasien dapat memberikan efek meningkat atau menurun oleh karena faktor hormon estrogen dan progesteron, hormone tersebut bekerja pada siklus menstruasi dan kehamilan perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yu *et al.* (2014) pada perempuan terdapat kondisi patofisiologis dari sindrom siklus bulanan sehingga memiliki kecenderungan obesitas dan memiliki peluang lebih banyak lemak. Indeks masa tubuh perempuan lebih besar sehingga pasien perempuan lebih beresiko terkena DM tipe 2 dari pada pasien laki-laki (Trisnawati & Setyorogo, 2013).

Pekerjaan mempengaruhi tingkat aktivitas fisik seseorang yang tidak bekerja akan lebih banyak terkena DM tipe 2 karena seseorang yang tidak bekerja justru memiliki aktivitas fisik yang lebih banyak seperti melakukan pekerjaan rumah sehingga lebih cenderung mengabaikan kesehatannya karena kesibukannya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Trisnawati & Setyorogo (2013) dimana risiko paling banyak orang yang terkena DM tipe 2 adalah kelompok yang tidak bekerja dimana yang termasuk kelompok tidak bekerja yakni ibu rumah tangga karena pekerjaan berkaitan dengan aktifitas fisik.

Kelompok yang tidak bekerja belum tentu tidak memiliki aktifitas fisik seperti ibu rumah tangga yang dapat melakukan banyak aktifitas fisik. Pada penelitian Mamangkey *et al.* (2014) faktor DM juga dapat dikarenakan pekerjaan dimana seseorang dengan kesibukan yang tinggi terkadang lebih cenderung memiliki pola hidup yang tidak teratur yang dapat menimbulkan gangguan kesehatan.

Status pernikahan pada pasien DM tipe 2 pada penelitian ini semuanya sudah menikah. Pernikahan merupakan faktor timbulnya masalah baru yang dapat menyebabkan timbulnya stres. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prasetyani & Sodikin (2017) dimana dari 69 pasien yang terdiagnosa DM tipe 2 semuanya berstatus menikah karena seseorang yang sudah menikah biasanya lebih banyak terkena masalah di keluarga sehingga menyebabkan stres.

Pengobatan DM tipe 2 sangat bervariasi tergantung bagaimana kondisi pasien tersebut. Profil penggunaan obat pada pengobatan pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sunan Kudus yakni terdapat pada tabel 2.

Tabel 2. Profil Penggunaan Obat DM tipe 2

Penggunaan Obat	Jumlah	Persentase
Tunggal	2	6,5%
Kombinasi	29	93,5%
Total	31	100%

Dari 31 pasien DM tipe 2 pada penelitian ini lebih banyak pasien yang menggunakan obat antidiabetik kombinasi yakni sebanyak 29 pasien (93,5%) dan sisanya menggunakan obat antidiabetik tunggal yakni sebanyak 2 pasien (6,5%). Penggunaan obat antidiabetik oral terbesar pada penelitian ini adalah penggunaan metformin sebanyak 50% dan gliquidone 50%. Penelitian Islam *et al.* (2017) pasien DM tipe 2 lebih banyak menggunakan metformin yakni sebanyak (14,73%) dan pasien yang menggunakan gliquidone sebanyak 4,65%. Penggunaan obat antidiabetik kombinasi pada penelitian ini lebih banyak pada penggunaan obat antidiabetik kombinasi metformin dengan insulin aspart dan penggunaan kombinasi metformin dengan glimepiride yakni sebanyak 24,1%. Pemakaian kombinasi obat antidiabetik ini dapat menurunkan kadar glukosa lebih baik.

Kombinasi insulin jenis *long acting insulin* dengan *rapid acting insulin* banyak digunakan yakni sebanyak 17,2%. Kombinasi 2 jenis insulin ini dapat memberikan penurunan kadar glukosa darah yang lebih baik karena penggunaan 2 jenis insulin ini dapat memenuhi kebutuhan insulin basal dan insulin pradijal (Inayah *et al.*, 2016). Insulin aspart merupakan insulin kerja cepat untuk menurunkan glukosa darah manusia dan memiliki onset yakni 15 sampai 30 menit. Insulin glargine merupakan insulin dengan kerja panjang dimana insulin glargine ini untuk memodifikasi struktur kimia insulin yang memungkinkan pelepasan lambat dan memiliki onset 4-5 jam (Malinda *et al.*, 2015).

Kejadian interaksi obat dengan obat yang terjadi pada pengobatan pasien DM tipe 2 terdapat pada tabel 3.

Tabel 3. Kejadian Interaksi Obat Pada Pengobatan Pasien DM tipe 2

Interaksi	Jumlah	Persentase
Terjadi Interaksi Obat	28	90,3%
Tidak Terjadi Interaksi	3	9,7%
Total	31	100%

Kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat dengan obat pada pasien DM tipe 2 diperoleh 28 pasien (90,3%) mengalami *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat dengan obat dan sisanya 3 pasien (9,7%) tidak mengalami *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat dengan

obat. Interaksi obat pada pengobatan DM tipe 2 ini dapat dilihat dengan menggunakan nilai dari *Drug Interaction Probability scale* (DIPS). Interaksi obat dengan obat pada pengobatan pasien Diabetes Melitus tipe 2 pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Interaksi Obat dengan Obat pada Pengobatan Pasien DM tipe 2

Interaksi Obat	Jumlah	Mekanisme	Tingkat Keparahan Nilai Keterangan	Efek	DIPS	
Metformin + Amlodipin	11(8,3%)	Farmakodinamik	Moderate	Amlodipin dapat menurunkan efek dari metformin. pemantauan glukosa.	7	Kemungkinan besar terjadi interaksi obat
Metformin + Nimodipin	1 (0,8%)	Farmakodinamik	Moderate	Nimodipin mengurangi efek metformin.	7	Kemungkinan besar terjadi interaksi obat
Metformin + Ranitidin	13(9,8%)	Farmakokinetik	Moderate	Ranitidin meningkatkan efek metformin	7	Kemungkinan besar terjadi interaksi obat
Metformin + Furosemid	1 (0,8%)	Unknown	Minor	Metformin menurunkan efek dari furosemid	4	Kemungkinan terjadi interaksi obat
Metformin + Phenitoin	1 (0,8%)	Farmakodinamik	Moderate	Phenitoin mengurangi efek metformin.	4	Kemungkinan terjadi interaksi obat
Insulin aspart + Metylprednisolone	1 (0,8%)	Farmakodinamik	Minor	Metylprednisolone menurunkan efek insulin aspart.	7	Kemungkinan besar terjadi interaksi obat
Insulin aspart + Metformin	16 (12,1%)	Farmakodinamik	Moderate	Meningkatkan efek satu sama lain secara sinergis. Diperlukan penyesuaian dosis pada saat memulai terapi.	7	Kemungkinan besar terjadi interaksi obat

Interaksi obat yang terjadi pada 1 pasien DM tipe 2 dapat berpotensi memiliki interaksi obat lebih dari 1 interaksi obat. Penggunaan antara metformin dan Insulin aspart banyak menyebabkan interaksi obat pada pengobatan pasien DM tipe 2. Pasien yang menggunakan insulin dengan metformin dapat menyebabkan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi karena pemakaian metformin dan insulin dapat meningkatkan efek satu sama lain secara sinergis sehingga diperlukan pemantauan terapi dan pemantauan glukosa darah (Roumie *et al.*, 2016). Nilai DIPS pada interaksi obat ini yaitu 7 yang berarti kemungkinan besar interaksi obat terjadi dengan mekanisme interaksi farmakodinamik dengan tingkat keparahan moderate (Medscape, 2019).

Pemakaian metformin dengan obat golongan *calcium channel blocker* seperti pemakaian dengan amlodipin dan nimodipin dapat mengakibatkan interaksi obat yakni amlodipin maupun nimodipin dapat menurunkan efek dari metformin dan mempunyai mekanisme interaksi farmakodinamik dengan tingkat keparahan

moderate. Penurunan tekanan darah oleh amlodipin disebabkan oleh penghambatan ion kalsium yang masuk kedalam vaskularis otot polos dan otot jantung (Lakshmi, 2012). Nilai DIPS dari interaksi obat ini yakni 7 yang berarti kemungkinan besar terjadinya interaksi obat.

Pemakaian metformin dengan ranitidin dapat meningkatkan efek dari metformin dan mengurangi ekskresi pada ginjal dan memiliki mekanisme interaksi farmakokinetik dengan tingkat keparahan moderate (Medscape, 2019). Pemakaian metformin dengan furosemid secara bersamaan akan meningkatkan kadar plasma metformin hingga 22% tanpa mengubah klirens dari metformin (Utami, 2013). Nilai DIPS dari pemakaian obat ini yaitu 7 yang berarti kemungkinan besar terjadinya interaksi obat.

Hasil analisis bivariat dianalisis untuk mengetahui hubungan antara penggunaan obat pada pengobatan pasien DM tipe 2 dengan *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat terdapat pada tabel 5.

Tabel 5. Hubungan *Drug Related Problems* (Drps) Kategori Interaksi Obat dengan penggunaan obat pada pengobatan pasien DM tipe 2

Kategori Penggunaan Obat	Interaksi Obat		Jumlah Interaksi	P Value
	Ada	Tidak		
Tunggal	1	1	2	0,050
Kombinasi	27	2	29	

Pada penelitian ini hubungan antara penggunaan obat kombinasi dan tunggal dengan *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat didapatkan nilai $P = 0,050$ ($P < 0,05$) hal ini menyatakan bahwa terdapat hubungan antara profil penggunaan obat tunggal dan kombinasi dengan *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sari (2015) dimana terdapat hubungan pemakaian antara obat antidiabetik tunggal dan kombinasi. Interaksi obat adalah salah satu faktor yang dapat mempengaruhi respon tubuh pada saat pengobatan, sehingga dapat terjadi penurunan fungsi fisiologi dan terkena berbagai penyakit kronis (Maindoka dkk., 2017).

Penelitian Handayani (2015) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara jumlah obat yang diresepkan dengan potensi interaksi obat. pasien yang mendapat jenis obat ≥ 5 dapat berpotensi terjadi interaksi obat. Pasien dengan resep polifarmasi dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat yang dapat merugikan terapi pasien baik rawat inap maupun rawat jalan (Herdaningsih *et al.*, 2016). Interaksi obat yang terjadi pada penelitian ini seperti pada penggunaan insulin dengan metylprednisolone mengakibatkan insulin dapat menurunkan efek dari metylprednisolone sehingga sangat berpengaruh dalam efektifitas pengobatan DM tipe. Penggunaan metformin dengan phenitoin juga dapat menurunkan efek dari metformin dan dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Medscape, 2019).

Interaksi lainnya terjadi pada obat golongan biguanid (metformin) berinteraksi dengan *ace inhibitor* (lisinopril, captopril) terjadi pada pasien DM yang juga menderita hipertensi. Obat golongan *ace inhibitor* (lisinopril, captopril) dapat meningkatkan toksisitas dari metformin dan dapat meningkatkan risiko hipoglikemia dan asidosis laktat (Medscape, 2019). Penggunaan furosemide secara

bersamaan dengan metformin pada penelitian ini dapat meningkatkan efek dari metformin sehingga dapat menimbulkan hipoglikemia. Metformin dan furosemide diekskresi pada tubular ginjal sehingga metformin dan furosemide akan bersaing pada transportasi umum tubular yang berpotensi menyebabkan efek metformin meningkat (Nurlaelah *et al.*, 2015).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pasien DM tipe 2 dalam penelitian ini didapatkan bahwa penggunaan obat antidiabetik kombinasi sebesar 93,5% dan yang berpotensi mengalami interaksi obat sebesar 90,3%. Terdapat hubungan antara penggunaan obat oral kombinasi dan tunggal dengan *Drug Related Problems* (DRPs) kategori interaksi obat pada penelitian ini didapatkan nilai $P=0,050$ ($P<0,05$) yang berarti terdapat hubungan antara profil penggunaan obat dengan DRPs kategori interaksi obat.

Saran

Perlu dilakukan monitoring penggunaan obat pada pasien khususnya pasien DM tipe 2 untuk mengatasi interaksi obat yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- Amir, S. M. J., Wungouw, H., & Pangemanan, D. (2015). Kadar glukosa darah sewaktu pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Bahu Kota Manado. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, Volume 3, 1.
- Furdiyanti, N. H., Luhurningtyas, F. P., Sari, R., & Yulianti. (2017). Evaluasi dosis dan interaksi obat antidiabetika oral pada pasien diabetes mellitus tipe II. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi*, 7.
- Furqani, W. H., Zazuli, Z., Nadhif, N., Saidah, S., Abdulah, R., & Lestari, K. (2015). Permasalahan terkait obat (Drug Related Problems/Drps) pada penatalaksanaan penyakit ginjal kronis dengan penyulit penyakit arteri koroner. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 4, 141–150. <https://doi.org/10.15416>
- Handayani, K. (2015). Analisis potensi interaksi obat diabetes melitus pada resep obat pasien rawat jalan di RSAL DR Mintohardjo. Skripsi. Jakarta : Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah.
- Herdaningsih, S., Muhtadi, A., Lestari, K., & Annisa, N. (2016). Potensi interaksi obat-obat pada resep polifarmasi: studi retrospektif pada salah satu Apotek di kota Bandung. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 5.
- IDF. (2015). *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition*. International Diabetes Federation.
- Inayah, Hamidy, M. Y., & Yuki, R. P. R. (2016). Pola penggunaan insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap di rumah sakit X Pekanbaru Tahun 2014. *JIK*, 10.
- Islam, Z., Rusdi, N. K., & Nurhasnah. (2017). Analisis perbedaan pengobatan diabetes melitus tipe II pada pasien bpjs dan pasien umum. *Media Farmasi*, 14.

- Isnaini, N., & Ratnasari. (2018). Faktor risiko mempengaruhi kejadian Diabetes mellitus tipe dua. *Jurnal Keperawatan dan Kebidanan Aisyiyah*, 14.
- Lakshmi, K. S., & Lakshmi, S. (2012). Simultaneous analysis of losartan potassium, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in bulk and in tablets by high-performance thin layer chromatography with uv-absorption densitometry. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*.
- Lira, C. P., Lolo, W. A., & Wewengkang, D. S. (2017). Potensi Drug Related Problems (DRPs) penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 di instalasi rawat inap rumah sakit Kalooran Gmim Amurang. *Pharmaconjurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT*, 4.
- Mahamudu, Y. S., Citraningtyas, G., & Rotinsulun, H. (2017). Kajian potensi interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi primer di instalasi rawat jalan RSUD Luwuk periode Januari – Maret 2016. *Pharmaconjurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT*, 6.
- Maindoka, F. S., Mpila, D., & Citraningtyas, G. (2017). Kajian interaksi obat pada pasien geriatri rawat inap di RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado. *Pharmaconjurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT*, 6.
- Malinda, H., Rahmawati, & Herman, H. (2015). Gambaran penggunaan obat antidiabetik pada pengobatan pasien diabetes melitus tipe II rawat jalan di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. *As-Syifa*, 7.
- Mamangkey, I. V., Kapantow, N. H., & Ratag, B. T. (2014). Hubungan antara tingkat pendidikan dan riwayat keluarga menderita dm dengan kejadian dm tipe 2 pada pasien rawat jalan di Poliklinik penyakit dalam BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi*.
- Nugroho, K. P. A., Gasong, D. N., & Baifeto, F. (2017). Faktor-faktor penyebab kejadian diabetes melitus tipe 2 Di Srikandi Wound Care (SWC) Semarang. *Naskah Publikasi Unibersitas Kristen Satya Wacana*.
- Nurlaelah, I., Mukaddas, alwiyah, & Faustine, I. (2015). Kajian interaksi obat pada pengobatan diabetes melitus (DM) dengan hipertensi di instalasi rawat jalan RSUD Undata periode Maret-Juni Tahun 2014. *journal of pharmacy*, 1, 35–41.
- Prasetyani, D., & Sodikin. (2017). Analisis faktor yang mempengaruhi kejadian diabetes melitus (DM) tipe 2. *Jurnal Kesehatan Al Irsyad (JKA)*, 10.
- Riskesdas. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Roumie, C., Min, J. young, Greevy, R. A., Grijalva, C. G., Hung, A. M., Liu, X., Griffin, M. R. (2016). Risk of hypoglycemia following intensification of metformin treatment with insulin versus sulfonylurea. *CMAJ*.
- Sari, I. N. (2015). Evaluasi drug related problems obat antidiabetes pada pasien geriatri dengan diabetes melitus tipe 2 di ruang rawat inap rumah sakit umum Pelabuhan periode Januari-Juni 2014. *Skripsi Jakarta Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah*.
- Trisnawati, S. K., & Setyorogo, soedjono. (2013). Faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe II di Puskesmas Kecamatan Cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5.

- Utami, M. G. (2013). Analisis potensi interaksi obat antidiabetik oral pada pasien di instalasi rawat jalan askes rumah sakit Dokter Soedarso Pontianak periode Januari- Maret 2013. Skripsi.
- Yu S, Guo X, Yang H, Zheng L and Sun X, (2014), An update on the prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in rural northeast China, BMC Public Health, 14:877 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/877>