

Studi Kejadian Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Algoritma Naranjo pada Pasien Prolanis di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung

Study Of Antidiabetic Medicine Side Effects Based On Naranjo Algorithm In Prolanic Patients At Sukajadi Health Center Bandung City

¹Asha Annisa Nur Azwarini, ²Fetri Lestari, ³Tati Nurhayati

^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹ashaannisaa@gmail.com, ²fetrilestari@gmail.com, ³tatiruslani@yahoo.com

Abstract. Diabetes mellitus is a metabolic disease group with characteristic of hyperglycemia due to insulin secretion disorder, insulin action, or both. High prevalence of diabetes mellitus patients in Indonesia may lead to increased use of antidiabetic drugs which also increase side effects. In terms of potential drug side effects, Naranjo algorithm is one of official assessment used in Indonesia. This research was conducted to stud the side effects that occur in diabetes mellitus patients and also the use of antidiabetic drugs based on the Naranjo Algorithm. This research is a non-experimental study conducted with a retrospective study. Inclusion criteria was diabetes mellitus type 2 outpatient recorded at Sukajadi Health Center in Bandung City, with or without complications, and receiving oral medication therapy of anti-diabetic and or insulin. Structured interviews were performed toward 30 respondents. Results showed that 8 respondents felt the side effects of hypoglycemia, nausea, itching, tremor, drowsiness, flatulence, and bloating included in the category of probable. In general, it can be interpreted that the side effects that occur in patients are closely related to the use of antidiabetic drugs such as metformin, glimepiride, acarbose, and insulin.

Keywords: Naranjo algorithm, side effects, diabetes mellitus

Abstrak. Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Melihat tingginya prevalensi penderita diabetes melitus di Indonesia, yang dapat menyebabkan peningkatan penggunaan obat antidiabetes yang berpengaruh pada kejadian efek samping. Sehingga perlu dilakukan pengkajian penggunaan obat dalam aspek efek samping obat antidiabetes menggunakan Algoritma Naranjo, yaitu skala resmi dipakai di Indonesia untuk pengkajian potensi efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian efek samping yang terjadi pada pasien diabetes melitus dan kaitannya dengan penggunaan obat antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo. Penelitian ini termasuk dalam penelitian non experimental yang dilakukan dengan pendekatan studi retrospektif dengan kriteria inklusi pasien prolanis yang terdata di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung yang menderita penyakit diabetes melitus tipe 2 rawat jalan dengan atau tanpa komplikasi yang menerima terapi obat oral anti diabetes dan/ insulin. Penelitian ini dilakukan dengan cara wawancara terstruktur sebanyak 30 responden, 8 responden diantaranya merasakan efek samping sehingga dilakukan perhitungan skor Algoritma Naranjo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 8 responden merasakan efek samping berupa hipoglikemia, mual, gatal, tremor, mengantuk, flatulensi dan kembung termasuk dalam kategori *probable*/mungkin. Secara umum dapat diartikan efek samping yang terjadi pada pasien sangat berkaitan dengan penggunaan obat antidiabetes seperti metformin, glimepiride, acarbose dan insulin.

Kata kunci: Algoritma Naranjo, efek samping, diabetes mellitus

A. Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2015:6). Saat ini penelitian

epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe-2 di berbagai penjuru dunia. Mereka memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global, kenaikan jumlah penyandang DM di

Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (PERKENI, 2015:1).

Mengingat tingginya prevalensi penderita DM di Indonesia, sehingga perlu dilakukan pengkajian penggunaan obat dalam aspek efek samping (*Adverse Drug Reaction*) obat antidiabetes, karena ADR yang timbul dari suatu pengobatan dapat menurunkan kualitas hidup pasien, baik dari segi fisik ataupun ekonomi, untuk itu harus dilakukan pemantauan atau monitoring ADR. Berdasarkan sebuah penelitian terhadap penggunaan obat antidiabetes, diketahui bahwa efek samping dari obat antidiabetes merupakan masalah serius yang seharusnya dapat ditanggulangi (Putra, dkk. 2017).

Pengkajian efek samping penggunaan obat dilakukan dengan Algoritma Naranjo. Algoritma Naranjo merupakan skala yang resmi dipakai di Indonesia untuk pengkajian potensi efek samping. Algoritma ini mengukur potensi efek samping melalui kuesioner dengan skala tertentu yang menunjukkan besar potensi efek samping pada suatu terapi. Algoritma Naranjo dipilih karena dapat menganalisis kejadian efek samping secara kuantitatif (Putra, dkk. 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dapat dirumuskan suatu masalah yaitu bagaimana tingkat kejadian efek samping pada pasien DM dan apa kaitannya dengan penggunaan obat antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo pada pasien Prolanis DM di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat kejadian efek samping pada pasien DM dan kaitannya dengan penggunaan obat antidiabetes berdasarkan Algoritma Naranjo. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat memberi masukan atau informasi khususnya untuk Puskesmas dalam menangani dan mengurangi kejadian efek samping obat antidiabetes serta sebagai bahan evaluasi penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes mellitus.

B. Landasan Teori

Drug Related Problems (DRPs) merupakan situasi tidak ingin dialami oleh pasien yang disebabkan oleh terapi obat sehingga dapat berpotensi menimbulkan masalah bagi keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki. Suatu kejadian dapat disebut DRPs bila memenuhi komponen-komponen. Komponen tersebut adalah kejadian tidak diinginkan yang dialami pasien berupa keluhan medis, gejala, diagnosis, penyakit, dan ketidakmampuan (*disability*) serta memiliki hubungan antara kejadian tersebut dengan terapi obat dimana hubungan ini dapat berupa konsekuensi dari terapi obat atau kejadian yang memerlukan terapi obat sebagai solusi maupun preventif (Cipolle *et al.*, 2004).

Menurut Wiffen dkk reaksi obat merugikan (*Adverse Drug Reactions*, ADR; juga dikenal sebagai ‘efek samping’, ‘kejadian obat merugikan’, atau ‘bencana obat’) sering menyebabkan morbiditas di rumah sakit dan dalam komunitas. ADR menimbulkan biaya yang signifikan, baik secara keuangan maupun berkaitan dengan kualitas hidup. Untuk pengkajian efek samping digunakan analisis kausalitas. Menurut BPOM

Monitoring Efek Samping Obat 2012 Analisis kausalitas merupakan proses evaluasi yang dilakukan untuk menentukan atau menegakkan hubungan kausal antara kejadian efek samping yang terjadi atau teramati dengan penggunaan obat oleh pasien.

Tersedia beberapa algoritma atau alat untuk melakukan analisis kausalitas terkait KTD (Kejadian Tidak Diinginkan)/ ESO (Efek Samping Obat). Pendekatan yang dilakukan pada umumnya adalah kualitatif sebagaimana Kategori Kausalitas yang dikembangkan oleh *World Health Organization* (WHO), dan juga gabungan kualitatif dan kuantitatif seperti Algoritma Naranjo. Di dalam formulir pelaporan ESO (Efek Samping Obat) atau formulir kuning, tercantum tabel Algoritma Naranjo, yang dapat sejawat tenaga kesehatan memanfaatkan untuk melakukan analisis kausalitas per individu pasien (BPOM Monitoring Efek Samping Obat, 2012:25).

Algoritma atau skala Naranjo dapat digunakan untuk mengidentifikasi ROTD (Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan) secara lebih kuantitatif. Algoritma Naranjo terdiri dari 10 pertanyaan sederhana. Setiap pilihan jawaban atas pertanyaan tersebut memiliki skor nilai yang berbeda. Setiap kolom dijumlahkan ke bawah dan hasil penjumlahan kolom dijumlahkan. Nilai total dari hasil pengisian algoritma tersebut akan membantu menggolongkan ROTD ke dalam beberapa kemungkinan, yaitu skor 0 (*Doubtful*) yang berarti ragu-ragu, 1-4 (*Possible*) cukup mungkin, 5-8 (*Probable*) kemungkinan besar terjadi efek samping dari obat yang dicurigai, dan ≥ 9 (*highly probable*) sangat mungkin terjadi kejadian efek samping dari obat yang dicurigai (Kemenkes RI, 2011:39).

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik

dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2015:6). DM tipe 1. Disebabkan oleh kerusakan sel beta pancreas karena adanya reaksi autoimun. Pada tipe ini hormon insulin tidak diproduksi. DM tipe 2. Disebabkan oleh resistensi hormone insulin, karena jumlah reseptor insulin pada permukaan sel berkurang, meskipun jumlah insulin tidak berkurang. Hal ini menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel insulin, walaupun telah tersedia. Kondisi ini disebabkan oleh obesitas terutama tipe sentral, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang olahraga, serta factor keturunan. DM kehamilan atau Diabetes Gestasional. Didefinisikan sebagai setiap kelainan dalam kadar glukosa yang diketahui pertama kali sewaktu kehamilan (Irianto, 2014:313).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Demografi pasien

Sampel yang diperoleh dari hasil wawancara yaitu 30 pasien Prolanis yang menderita Diabetes Mellitus di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung. Total pasien yang menderita DM pada penelitian ini yang terbanyak adalah berjenis kelamin wanita sebanyak 21 orang dengan persentase 70% (Tabel 1). Pasien DM dengan jumlah usia terbanyak pada kelompok 61-70 tahun yaitu berjumlah 16 orang dengan persentase 53% (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Pasien DM Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

No.	Karakteristik Demografi	Jumlah	Persentase
1	Jenis Kelamin		
	Pria	9	30%
	Wanita	21	70%
	Total	30	100%
2	Umur		
	50-60 tahun	7	23%
	61-70 tahun	16	53%
	71-80 tahun	6	20%
	81-90 tahun	1	3%
	Total	30	100%

Dari hasil wawancara terhadap 30 pasien Prolanis yang menderita DM di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung, sampel yang pernah merasakan efek samping sebanyak 8 pasien kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan Algoritma Naranjo untuk mengetahui keterkaitan antara efek samping yang dirasakan dengan obat antidiabetes yang digunakan, sedangkan yang tidak merasakan efek samping sebanyak 22 pasien. Dari 8 pasien yang pernah merasakan efek samping terdiri dari 4 orang perempuan dengan persentase 50% dan 4 orang laki-laki dengan persentase 50% (Tabel 2) kemudian dari 8 pasien yang merasakan efek samping dengan jumlah usia terbanyak pada kelompok 61-70 tahun yaitu berjumlah 5 orang dengan persentase 63 % (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi Pasien DM Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

No.	Karakteristik Demografi	Jumlah	Persentase
1	Jenis Kelamin		
	Pria	4	50%
	Wanita	4	50%
	Total	8	100%
2	Umur		
	50-60 tahun	1	13%
	61-70 tahun	5	63%
	71-80 tahun	1	13%
	81-90 tahun	1	13%
	Total	8	100%

Karakteristik responden pada tabel 1 berdasarkan jenis kelamin, jumlah pasien wanita lebih dominan dibandingkan pasien pria. Hal ini berkaitan dengan wanita lebih beresiko mengidap penyakit diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar serta adanya hubungan factor proses hormonal yang lebih besar dibandingkan pria berkaitan dengan sindroma siklus bulanan (*Premenstrual syndrome*), *pasca-menopause* yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi (Irawan, 2010).

Karakteristik responden pada tabel 1 berdasarkan usia, dapat diketahui bahwa kelompok usia 61-70 tahun lebih dominan. Pengaruh penuaan terhadap kejadian diabetes melitus tipe 2 terjadi karena adanya perubahan pada sel beta pankreas yang menyebabkan perubahan sekresi insulin karena berhubungan dengan perubahan metabolisme glukosa pada usia tua (Irawan, 2010).

Analisa Efek Samping Responden Berdasarkan Metode Algoritma Naranjo

Pada pasien pertama menderita DM disertai dengan komplikasi penyakit hipertensi, obat yang digunakan yaitu metformin, glimepiride dan amlodipine. Kemudian pasien tersebut merasakan efek samping yaitu mengantuk dan hipoglikemia. Berdasarkan wawancara menggunakan Algoritma Naranjo diperoleh hasil skor total kausalitas 5 yang berarti *probable* yaitu kejadian efek samping hipoglikemia mungkin dapat disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu metformin. Menurut sebuah penelitian menunjukkan bahwa hipoglikemia terjadi ketika metformin dikombinasikan dengan obat golongan sulfonilurea yaitu glimepiride.

Hal ini mungkin terjadi karena kurangnya nafsu makan pasien atau

jadwal makan pasien yang tidak teratur, kesalahan waktu minum obat dan dosis yang terlalu tinggi sehingga dapat menyebabkan hipoglikemia (Suntawardana, 2016). Efek samping Mengantuk yang diakibatkan dari aktivitas fisik berlebih yang tidak disertai dengan konsumsi makanan yang tidak sesuai. Hal ini akibat dari ketidakseimbangan antara tingkat glukosa darah dengan insulin yang beredar dalam tubuh.

Pada pasien kedua dan kedelapan menderita DM disertai dengan komplikasi penyakit hipertensi, obat yang digunakan yaitu metformin, glicazide dan amlodipine. Kemudian pasien tersebut merasakan efek samping yaitu mual. Berdasarkan wawancara menggunakan Algortima Naranjo diperoleh hasil skor total kausalitas untuk pasien kedua 6 sedangkan pasien kedelapan total skor kausalitasnya adalah 8 yang berarti *probable* yaitu kejadian efek samping mual mungkin dapat disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu metformin. Hal ini terjadi karena Metformin memiliki aksi farmakologi aktivasi reseptor selektif serotonin tipe 3 (5-HT₃) yang menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah (Yosmar, 2018).

Pada pasien ketiga yang menderita DM obat yang digunakan yaitu metformin dan glicazide. Sedangkan pasien keempat yang menderita DM disertai komplikasi penyakit hipertensi, obat yang digunakan yaitu metformin, glicazide dan amlodipin. Kemudian kedua pasien tersebut merasakan efek samping yaitu gatal. Berdasarkan wawancara menggunakan Algortima Naranjo diperoleh hasil skor total kausalitas 8 untuk pasien ketiga, dan skor total kausalitas 7 untuk pasien keempat yang berarti *probable* yaitu kejadian efek samping gatal mungkin dapat

disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu metformin.

Hal ini sesuai dengan pustaka Meyler Side Effect mencantumkan terjadinya studi kasus mengenai efek samping gatal atau ruam karena penggunaan metformin, Lichen ruber planus telah melaporkan bahwa urtikaria dan ruam terlihat sesekali saat penggunaan metformin. Pada pria 58 tahun dengan diabetes tipe 2 yang telah menggunakan terapi metformin selama 4 hari terlihat adanya efek samping Erythema multiforme, ruam sembuh dalam waktu 2 minggu setelah penghentian obat (Aronson J.K., 2009).

Pada pasien kelima yang menderita DM disertai komplikasi penyakit hipertensi, obat yang digunakan yaitu metformin, insulin dan amlodipin. Kemudian pasien tersebut merasakan efek samping yaitu hipoglikemia. Berdasarkan wawancara menggunakan Algortima Naranjo diperoleh hasil skor total kausalitas 6 yang berarti *probable* yaitu kejadian efek samping hipoglikemia mungkin dapat disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu insulin.

Hal ini disebabkan oleh kelebihan insulin seperti dosis insulin atau obat penurun gula darah yang terlalu tinggi, Berkurangnya asupan karbohidrat atau glukosa pada pasien karena terlambat makan atau menjalani puasa dengan tidak mengurangi dosis obat – obatan antidiabetes. Peningkatan sensitivitas terhadap insulin, dan peningkatan penggunaan glukosa oleh tubuh misalnya, setelah olahraga.

Pada pasien keenam yang menderita DM disertai komplikasi penyakit hipertensi, dengan obat yang digunakan yaitu Metformin dan Amlodipin. Kemudian pasien tersebut merasakan efek samping yaitu gemeteran (tremor). Berdasarkan wawancara menggunakan Algortima Naranjo diperoleh hasil skor total

kausalitas 8 yang berarti *probable* yaitu kejadian efek samping tremor mungkin dapat disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu Metformin. Karena Metformin dapat menyebabkan terjadinya kesulitan dalam penyerapan vitamin B12 pada ileum sehingga akan menimbulkan gangguan pada sistem saraf dengan munculnya tremor (Putra, dkk. 2017).

Pada pasien ketujuh menderita DM obat yang digunakan yaitu metformin, acarbose dan insulin. Kemudian pasien tersebut merasakan efek samping yaitu flatulensi dan kembung. Berdasarkan wawancara menggunakan Algoritma Naranjo diperoleh hasil skor total kausalitas 8 yang berarti *probable* yaitu kejadian efek samping flatulensi dan kembung

mungkin dapat disebabkan oleh obat yang dicurigai yaitu acarbose. Efek samping yang muncul terjadi karena mekanisme kerja acarbose yang menghambat enzim α -glucosidase yang memecah oligosakarida menjadi monosakarida, sehingga karbohidrat lebih cepat mencapai usus besar dan mengakibatkan produksi gas, diare, dan nyeri perut (Andayani, 2009).

Rekaptulasi Kausalitas Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Metode Algoritma Naranjo

Tabel 3 merupakan data rekaptulasi kausalitas efek samping obat antidiabetes berdasarkan metode Algoritma Naranjo terhadap 8 orang pasien yang merasakan efek samping.

Tabel 3. Rekaptulasi Kausalitas Efek Samping Obat Antidiabetes Berdasarkan Algoritma Naranjo

No	Pasien	Jenis Kelamin	Obat Yang Dicurigai Menimbulkan Efek Samping	Efek Samping	Pertanyaan										Jumlah	Kategori
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	Pasien 1	L	Metformin	Hipoglikemia, Mengantuk	1	2	0	2	-1	0	0	0	1	0	5	Probable
2	Pasien 2	P	Metformin	Mual	1	2	0	0	2	0	0	1	0	0	6	Probable
3	Pasien 3	L	Metformin	Catal	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8	Probable
4	Pasien 4	L	Metformin	Catal	1	2	0	2	2	0	0	0	0	0	7	Probable
5	Pasien 5	L	Lantus	Hipoglikemia	1	2	0	0	2	0	0	1	0	0	6	Probable
6	Pasien 6	P	Metformin	Gemeteran (Tremor)	1	2	0	2	2	0	0	1	0	0	8	Probable
7	Pasien 7	P	Acarbose	Flatulensi, kembung	0	2	1	2	2	0	0	1	0	0	8	Probable
8	Pasien 8	P	Metformin	Mual	1	2	0	2	2	0	0	0	1	0	8	Probable

Berdasarkan tabel 3, 8 pasien menderita DM yang merasakan efek samping termasuk kategori *probable*/mungkin. Secara umum dapat diartikan bahwa efek samping yang terjadi pada pasien sangat berkaitan dengan penggunaan obat DM, namun tidak menutup kemungkinan efek samping tersebut disebabkan dari menurunnya daya tahan tubuh atau kondisi pasien yang semakin menurun.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian di Puskesmas Sukajadi Kota Bandung, dari 30 pasien yang di wawancara terdapat 8 pasien menderita DM yang merasakan kejadian efek samping berupa hipoglikemia, mual, gatal, tremor, mengantuk, flatulensi dan kembung. Dengan menggunakan algoritma Naranjo, 8 pasien yang merasakan efek samping tersebut termasuk dalam kategori *probable*/mungkin. Secara

umum dapat diartikan bahwa efek samping yang terjadi pada pasien sangat berkaitan dengan penggunaan obat diabetes mellitus seperti metformin, glimepiride, acarbose dan insulin, namun tidak menutup kemungkinan efek samping tersebut disebabkan dari menurunnya daya tahan tubuh atau kondisi pasien.

E. Saran

Penelitian efek samping obat menggunakan Algoritma Naranjo ini perlu dilakukan secara konkuren disertai data pemeriksaan lebih lengkap.

Daftar Pustaka

- Andayani, dkk. (2009). Pengaruh kombinasi terapi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Universitas Gajah Mada
- Cipolle, R.J, Strand, L.M. & Morley, P.C. (2004). *Pharmaceutical Care Practice*, hal : 75, 82-83, 96-101, 116, Mc Graw Hill Company, New York.
- Direktorat Pengawasan Distribusi Produk Terapeutik dan PKRT Badan POM RI. (2012). *Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan*. Jakarta.
- Irawan, Dedi. (2010). *Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia (Analisa Data Sekunder Riskesdas 2007)*. Thesis Universitas Indonesia
- Irianto, Koes. (2014). *Epidemiologi Penyakit Menular dan Tidak Menular*, Alfabeta, Bandung. Hal 313-315.
- Kementrian Kesehatan RI. (2011) *Pembentukan Tim Penyusun Pedoman Visite, Keputusan Direktur Jendral Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan*, Jakarta. Hal 39.
- Putra, Sutaman. Achmad, Anisyah. dan Rachma, Hananditia.. (2017). *Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Mellitus Berdasarkan Algoritma Naranjo*. Malang: Universitas Brawijaya.
- PERKENI. (2015). *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB PERKENI. Jakarta.
- Sutawardana Hafan Jon, dkk. (2016). *Studi Fenomenologi Pengalaman Penyandang Diabetes Mellitus Yang Pernah Mengalami Episode Hipoglikemia*. Depok: Universitas Indonesia.
- Wiffen, Philip, dkk. (2010). *Farmasi Klinis Oxford*, Buku Kedokteran EGC; Jakarta. Hal 14-18.
- William, R, Bradley. et.al. (2009). *Applied Therapeutics The Clinical Use Of Drugs*, Edisi 9, USA: Lippincott Williams & Wilkins, Bab 50-3
- Yosmar Rahmi, dkk. (2018). *Studi Prospektif Adverse Drug Reactions (ADRS) Obat Hipoglikemik Oral Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Suatu Rumah Sakit Padang*. Universitas Andalas.

