

## POTENSI HIPOGLIKEMIA DAN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN DM TIPE 2 AKIBAT INTERAKSI OBAT

Yardi Saibi<sup>1\*</sup>, Delina Hasan<sup>1</sup>, Bukhoriah Safitri<sup>1</sup>, Vidia Arlaini Anwar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta

<sup>2</sup>Akademi Farmasi IKIFA

\*Email: [yardi@uinjkt.ac.id](mailto:yardi@uinjkt.ac.id)

Artikel diterima: 14 Maret 2020; Disetujui: 9 September 2020

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v5i2.468>

### ABSTRAK

Potensi interaksi obat semakin tinggi karena keberadaan penyakit penyerta dan polifarmasi pada pasien DM tipe 2. *Tujuan penelitian* ini adalah untuk mengetahui potensi kejadian interaksi obat pada pasien DM tipe 2 di salah satu rumah sakit umum di Jakarta pada tahun 2016 yang berpotensi menyebabkan hipoglikemia dan hiperglikemia. Desain penelitian ini adalah *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Besar sampel dalam penelitian ini 151 rekam medis pasien DM tipe 2 yang mendapatkan antidiabetes dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis statistik terhadap data dilakukan dengan analisis univariat. *Hasil penelitian* menunjukkan bahwa pasien didominasi wanita sebanyak 74,83% dengan penyakit penyerta terbanyak adalah hipertensi sebanyak 28,48%. Terdapat 186 potensi kejadian interaksi obat dengan 83,8% berpotensi menyebabkan hipoglikemia dan sisanya adalah dapat menyebabkan hiperglikemia. Interaksi obat yang berpotensi menyebabkan tidak tercapainya outcome terapi baik yang menyebabkan hipoglikemia maupun hiperglikemia pada pasien DM tipe 2 masih sering terjadi. Kejadian interaksi obat perlu mendapatkan perhatian yang memadai dari apoteker klinis yang ada di rumah sakit.

**Kata kunci:** DM tipe 2, interaksi obat, *outcome* terapi, mekanisme interaksi, dan level kemaknaan klinis interaksi

### ABSTRACT

*The potency of drug interaction is higher because of the presence of comorbidities and polypharmacy in type 2 diabetes mellitus patient. This study aimed to know the potency of drug interaction event in type 2 diabetes mellitus patient in one of hospital in Jakarta in 2016 which have potency to cause hypoglycemia and hyperglycemia. Data was collected from medical record of type 2 diabetes mellitus patient. The design of this research was cross-sectional. Data retrieval was conducted retrospectively. The sample size in this study was 151 Diabetes mellitus type 2 patients medical record who received antidiabetes and met the inclusion and exclusion criteria. Data analysis was done statistically using univariate analysis. Results showed that female dominated the patient as much as 74,83% with hypertension as the most common comorbidities as much as 28,48%. There were 186 drug interaction event potency with 83,8% of them could*

*cause hypoglycemia while the rest could cause hyperglycemia. Drug interaction with the potency that can cause either hypoglycemia and hyperglycemia that can effect the failure to get the therapeutic goal still be frequent found in patient prescription. Drug interaction event should get appropriate attention from clinical pharmacist in hospital.*

**Keywords:** *type 2 DM, drug interaction, outcome of therapy, mechanism of interaction, and clinical significance level of interaction*

## **PENDAHULUAN**

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit sindrom metabolik. Kasus penyakit diabetes melitus (DM) di Indonesia menurut laporan terakhir Kementerian Kesehatan memiliki prevalensi sebesar 1,5%, dengan prevalensi tertinggi di provinsi DKI Jakarta dan terendah di provinsi Nusa Tenggara Timur (Kemenkes, 2019). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memprediksi bahwa jumlah pasien ini pada tahun 2035 akan mengalami peningkatan sebanyak 592 juta jiwa dan menempati urutan ketujuh di dunia (Kemenkes, 2014).

Pasien DM sering disertai dengan penyakit penyerta baik yang merupakan penyakit komplikasi dari DM maupun penyakit lainnya sehingga obat yang digunakan menjadi lebih banyak. Penggunaan obat tersebut selain untuk mengatasi DM tipe 2, juga obat untuk mengatasi

penyakit komorbid. Hal inilah yang menyebabkan pasien menerima polifarmasi yang salah satunya dapat berpotensi menyebabkan terjadinya interaksi obat. Ketika pasien mendapat polifarmasi berbagai interaksi kemungkinan terjadi pada pasien tersebut, antara lain interaksi secara farmasetik, interaksi secara farmakodinamik dan interaksi secara farmakokinetik (Dobrică *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan di instalasi gawat darurat rumah sakit Universitas India Barat menemukan bahwa terdapat 37 kombinasi obat pada 12 pasien yang berpotensi menyebabkan hipoglikemia diantaranya penghambat beta adrenoreseptor dan penghambat enzim pengubah angiotensin (William *et al.*, 2013). Penelitian lainnya dilakukan terhadap resep yang diterima oleh pasien DM tipe 2 di rumah sakit Bharati India, menemukan bahwa terdapat 60 resep

terdiri dari 42 resep merupakan interaksi yang bersifat potensial dan 18 resep merupakan interaksi obat yang bersifat aktual. 16,67% dari interaksi tersebut masuk ke dalam kategori mayor dan sisanya adalah moderat (72,22%) dan minor (17,14%) (Manjusha, Amit and Ronak, 2014). Penelitian pada klinik endokrinologi kompleks Rumah Sakit Sorocaba, Sao Paulo Brazil, melaporkan bahwa terdapat interaksi obat yang menyebabkan tidak efektifnya pengendalian kadar glukosa darah sebesar 13 kejadian, terutama interaksi antara insulin dengan beta bloker dan levotiroksin (Marczynski *et al.*, 2016).

Seiring dengan resiko yang dapat terjadi akibat adanya interaksi obat dalam pengendalian kadar glukosa darah, maka perlu dilakukan penelitian yang lebih luas terkait interaksi obat tersebut terutama pada pasien DM tipe 2 yang merupakan salah satu kelompok pasien yang penggunaan obatnya berlangsung dalam jangka lama.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi terjadi interaksi di sebuah rumah sakit umum

yang ada di wilayah Jakarta dimana dari studi pendahuluan diketahui memiliki pasien DM tipe 2 dengan jumlah yang cukup besar.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, pengumpulan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medik pasien DM tipe 2 di salah satu rumah sakit umum di Jakarta periode Januari-Desember 2016. *Total sampling* dipilih dalam penentuan besar sampel. Kriteria inklusi berupa: Pasien DM tipe 2 di instalasi rawat inap periode Januari-Desember 2016; Pasien yang mendapatkan minimal 2 jenis obat; Pasien dengan rekam medis dan status pasien yang lengkap (memuat informasi dasar yang diperlukan dalam penelitian yakni nama pasien, jenis kelamin, usia, penyakit penyerta, obat yang digunakan, regimen penggunaan obat). Pengecekan potensi interaksi obat dilakukan dengan pengecek interaksi obat yang tersedia online. Analisis data dilakukan secara deskriptif menggunakan analisa univariat dan aplikasi *microsoft excel 2013*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menunjukkan karakteristik pasien dimana jenis kelamin wanita mendominasi sebesar 74,83% dari total pasien. Kelompok usia didominasi oleh pasien  $\geq 46$  tahun dan lebih dari 90% merupakan pasien dengan penyakit penyerta. Sebanyak 84,41% pasien mendapatkan  $\geq 5$  obat.

Penelitian di Instalasi rawat inap rumah sakit Kalooran GMIM Amurang Indonesia menemukan hasil yang serupa dalam hal dominasi jenis kelamin wanita, jumlah obat, kelompok usia, dan jumlah obat yang diterima oleh pasien (Lira *et al.*, 2017). Dominasi pasien wanita juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan di Rumah sakit Kota Banjarbaru (Srikartika *et al.*, 2016). Penelitian di rumah sakit Bharati India menemukan rasio yang berbeda terkait jenis kelamin dimana pria mendominasi jumlah pasien DM tipe 2 yang menjadi sampel (Manjusha, Amit and Ronak, 2014). Beberapa faktor yang diduga menjadi penyebab wanita lebih berisiko terkena DM tipe 2 antara lain: cenderung mengalami risiko stres yang cukup meningkat

sehingga dapat memicu kenaikan kadar gula darah, riwayat kehamilan, obesitas, penggunaan kontrasepsi oral dan tingkat stres yang cukup tinggi (Willer, Herreiter and Pacini, 2016).

**Tabel 1.** Gambaran Karakteristik Pasien Diabetes mellitus Tipe 2

Karak- teristik	Para- meter	Jumlah Rekam Medik (n=151)	Persen -tase (%)
Jenis Kelamin	1. Laki- laki	38	25,17
	2. Perem- puan	113	74,83
Usia (tahun)	1. 26-35	9	5,95
	2. 36-45	13	8,61
	3. 46-55	43	28,48
	4. 56-65	43	28,48
	5. $\geq 65$	43	28,48
Penyakit Penyerta	1. Ada	137	90,72
	2. Tidak	14	9,27
Jumlah Obat	1. $<5$ obat	16	10,59
	2. $\geq 5$ obat	135	89,41

Dominasi pasien yang menerima lebih/sama dengan 5 obat menunjukkan bahwa polifarmasi perlu mendapatkan perhatian yang serius dari pasien DM tipe 2. Pasien DM tipe 2 termasuk dalam kelompok pasien yang perlu mendapatkan perhatian khusus dalam layanan farmasi klinis. Beberapa alasannya adalah: memerlukan pengobatan jangka panjang, memiliki hubungan

yang kuat dengan rendahnya kepatuhan pasien dalam menggunakan obat yang diresepkan; merupakan penyakit dengan banyak komplikasi yang menyebabkan pasien DM akan mendapatkan polifarmasi. Polifarmasi dapat terjadi baik untuk pengobatan penyakit utamanya maupun pengobatan terhadap penyakit komplikasi yang timbul, begitu pula untuk penyakit penyertanya (WHO, 2003; Dipiro and Talbert, 2014; Mulyani, 2016).

Jumlah pasien usia lanjut (>65 tahun) cukup tinggi yakni 28,48%. Kelompok pasien ini perlu mendapatkan perhatian lebih oleh dokter dan apoteker karena termasuk dalam kategori pasien yang rentan terjadinya interaksi obat (Romana *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2014).

Perubahan fisiologi penyakit memodifikasi farmakokinetik obat dan responnya pada kelompok ini. Absorpsi obat dapat tertunda karena berkurangnya aliran darah ke lambung, perubahan pada pH lambung, penurunan motilitas usus dan pembentukan kompleks antara obat yang sulit diabsorpsi. Distribusi obat mengalami perubahan akibat

berkurangnya masa tubuh, jumlah air tubuh total, peningkatan persentase lemak tubuh, dan penurunan serum albumin. Perubahan respon pada proses metabolisme obat juga terjadi. Masa parenkim hati dan aliran darah mengalami penurunan sampai 30% bersamaan dengan perubahan aktivitas enzim. Perubahan pada proses metabolisme telah dikenal luas menjadi bentuk perubahan interaksi obat yang paling banyak terjadi. Pada tahap ekskresi obat, terjadi perubahan yang dimulai setelah usia 55 tahun berupa penurunan aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus, dan sekresi tubulus. Penurunan fungsi ginjal ini menyebabkan penurunan bersihan obat melalui ginjal (Hines and Murphy, 2011; Romana *et al.*, 2012; Gujjarlamudi, 2016).

Obesitas merupakan faktor patogenisitas utama di balik koeksistensi diabetes melitus dan hipertensi. Peradangan kronis tingkat rendah dan stres oksidatif dalam jaringan adiposa menyebabkan peningkatan produksi angiotensinogen dan angiotensin II yang mengakibatkan aktivasi jaringan RAAS (Lastra *et al.*, 2014).

**Tabel 2.** Distribusi Penyakit Penyerta Pasien DM Tipe

No.	Penyakit Penyerta	Frekuensi (n=189)	Persentase (%)
1.	Hipertensi	43	28.48
2.	Dispepsia	32	21.19
3.	Anemia	21	13.91
4.	CKD	17	11.25
5.	Hipokalemia	17	11.25
6.	TB paru	14	9.27
7.	Syok sepsis	13	8.60
8.	CHF	12	7.95
9.	Pneumonia	10	6.62
10.	Stroke	10	6.62

Tabel 2 menunjukkan jenis dan jumlah penyakit penyerta yang dialami oleh pasien. Hipertensi merupakan penyakit yang paling banyak dialami diikuti oleh dyspepsia, anemia dan penyakit ginjal kronis. Diabetes melitus dan hipertensi mempunyai beberapa mekanisme patofisiologis yang berhubungan, yakni: aktivasi sistem renin angiotensin aldosterone yang tidak memadai, stres oksidatif akibat produksi berlebihan spesies oksigen reaktif, peradangan, gangguan vasodilatasi yang dimediasi insulin, peningkatan aktivasi sistem saraf simpatis, disfungsi respon sistem imun adaptif dan bawaan penanganan natrium ginjal yang abnormal.

Tabel 3 memperlihatkan bahwa

terdapat efek interaksi obat antidiabetes oral dengan obat lainnya yang mengganggu pencapaian tujuan terapi pasien. Terdapat 156 kejadian interaksi obat antidiabetes dengan obat lainnya yang memiliki potensi dapat menyebabkan hipoglikemia dengan level kemaknaan klinis moderat sebesar 79,49 persen dan sisanya masuk kategori minor.

**Tabel 3.** Interaksi Obat Berdasarkan Potensi Efek Dan Level Kemaknaan Klinis

No	Potensi efek	Level kemaknaan klinis	Jumlah	Persentase
1	Hipo-glikemia	Moderat	124	79,49
		Minor	32	20,51
		Total	156	100,00
2	Hiper-glikemia	Moderat	19	63,33
		Minor	11	36,67
		Total	30	100,00

Terdapat juga interaksi obat yang berpotensi menyebabkan hiperglikemia sebanyak 30 kejadian dengan level kemaknaan klinis moderat sebesar 63,33 persen dan sisanya adalah kategori minor. Kedua kondisi ini tentunya akan menghambat pencapaian tujuan terapi dari pasien (Tatro, 2014).

Temuan serupa dilaporkan pada

penelitian di rumah sakit Universitas India Barat dimana terdapat 37 kombinasi obat yang diterima oleh 12 pasien memiliki potensi untuk menyebabkan hipoglikemia (William, Johnson and Leary, 2013). Hipoglikemia merupakan kondisi dimana kadar glukosa darah < 4,0 mmol/L bagi pasien yang diterapi dengan insulin atau insulin *secretagogues*. Hipoglikemia paling sering terjadi pada pasien DM tipe 1 diikuti dengan pasien DM tipe 2 yang ditangani dengan insulin dan DM tipe 2 yang diobati dengan sulfonilurea. Hipoglikemia ini dapat menjadi parah yang ditandai dengan kebingungan, koma atau kejang yang memerlukan pertolongan dari orang lain.

Frekuensi dan keparahan hipoglikemia memberikan pengaruh negatif terhadap kualitas hidup pasien (Embil *et al.*, 2018). Hiperglikemia merupakan kondisi yang terjadi pada pasien Diabetes melitus semua tipe. Hiperglikemia yang berlangsung lama atau kronis merupakan kondisi yang tidak diharapkan karena menyebabkan berbagai komplikasi, berupa komplikasi makro vascular dan mikrovaskular.

Komplikasi mikrovaskular yang dapat terjadi antara lain retinopati, nefropati dan neuropati sedangkan komplikasi makrovaskular yang disebabkan oleh aterotrombotik, aterosklerosis lebih umum terjadi pada pasien diabetes yang akan meningkatkan resiko stroke pada pasien 5 kali lebih tinggi dibandingkan orang tanpa diabetes (Elnour, 2018).

**Tabel 4.** Jenis Obat Yang Berinteraksi dengan Obat Antidiabetes Yang Berpotensi Menyebabkan Hipoglikemia

No	Nama Obat	Tingkat Keparahan Interaksi	Jumlah Kejadian	Persen- tase
1	Levofloxacin	moderat	45	28,85
2	Ranitidin	moderat	24	15,38
3	Ondansetron	moderat	19	12,18
4	Aspirin	moderat	11	7,05
5	Captopril	moderat	8	5,13
6	Ramipril	moderat	7	4,49
7	Asam mefenamot	moderat	3	1,92
8	Gemfibrozil	moderat	3	1,92
9	Ciprofloxacin	moderat	1	0,64
10	Digoxin	moderat	1	0,64
11	Meloxicam	moderat	1	0,64
12	Omeprazol	moderat	1	0,64
13	KSR	minor	27	17,31
14	Furosemid	minor	5	3,21
<b>Total</b>			<b>156</b>	<b>100,00</b>

Level kemaknaan moderat berarti interaksi ini dapat menyebabkan perburukan pada

kondisi pasien. Pasien harus dimonitor terhadap manifestasi klinis yang mungkin terjadi akibat adanya interaksi obat tersebut melalui pemantauan kadar gula darah. Apabila diperlukan, intervensi medis atau perubahan pada terapi obat perlu dilakukan sesuai dengan mekanisme interaksi obat yang terjadi. Dapat berupa penggantian salah satu obat, pengurangan atau peningkatan dosis.

Jenis obat yang berinteraksi dengan obat antidiabetes dan berpotensi menyebabkan hipoglikemia dapat dilihat pada tabel 4. Terdapat 14 jenis obat dengan frekuensi terbanyak adalah levofloksasin sebesar 28,85 persen diikuti dengan ranitidin, ondansetron. Obat lainnya dibawah sepuluh persen.

Tabel 5 memperlihatkan jenis obat yang berinteraksi dengan obat antidiabetes yang berpotensi menyebabkan hiperglikemia. Untuk level moderat, amlodipin menduduki peringkat pertama dalam frekuensi kejadian yakni sebesar 43,33 persen diikuti oleh risperidon, nifedipin dan rifampin. Untuk level minor, frekuensi terbanyak terjadi pada obat metil prednisolon, diikuti oleh

clonidin dan deksametason.

**Tabel 5.** Jenis Obat Yang Berinteraksi dengan Obat Antidiabetes Yang Berpotensi Menyebabkan Hiperglikemia

No	Nama Obat	Tingkat Keparahan Interaksi	Jumlah Kejadian	Persentase
1	Amlodipin	moderat	13	43,33
2	Risperidon	moderat	3	10,00
3	Nifedipin	moderat	2	6,67
4	Rifampin	moderat	1	3,33
5	Methylprednisolon	minor	8	26,67
6	Clonidin	minor	2	6,67
7	Dexametason	minor	1	3,33
<b>Total</b>			<b>30</b>	<b>100,00</b>

Asuhan kefarmasian sebagai bentuk tanggung jawab apoteker dalam menjalankan profesinya perlu dipotimalkan. Salah satu pelaksanaan asuhan kefarmasian ini adalah pemantauan terapi obat yang diterima pasien. Pemantauan terapi dapat berupa pengkajian rasionalitas obat atau pemantauan masalah terkait obat pada pasien. Kejadian interaksi obat adalah bentuk dari masalah terkait obat yang sudah sering dilaporkan. Asuhan kefarmasian diharapkan dapat mengidentifikasi potensi interaksi obat yang dialami oleh pasien sehingga tindakan pencegahan dapat dilakukan sesegera mungkin guna

mencegah kerugian yang dialami oleh pasien. Tindakan pencegahan yang dilakukan terhadap kejadian interaksi obat terutama oleh apoteker akan berdampak pula terhadap efisiensi biaya pengobatan pasien.

### **KESIMPULAN**

Potensi interaksi obat di salah satu rumah sakit umum di Jakarta dapat menyebabkan tidak tercapainya *outcome* terapi pasien berupa hipoglikemia dan hiperglikemia. Potensi interaksi obat perlu mendapat perhatian yang memadai oleh tenaga kesehatan yang menangani langsung pasien DM tipe 2.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Dipiro, J. T. and Talbert, R. L. (2014) *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 9th edn. Edited by R. L. Talbert and J. T. Dipiro. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.
- Dobrică, E. C. *et al.* (2019) 'Polypharmacy in type 2 diabetes mellitus: Insights from an internal medicine department', *Medicina*, 55(8), pp. 1–10. doi: 10.3390/medicina55080436.
- Elnour, A. A. (2018) 'The long – term complications of hyperglycemia in both type 1 and type 2 diabetic patients', *MOJ Proteomics Bioinform*, 7(5), pp. 263–264. doi: 10.15406/mojpb.2018.07.0024.
- Embil, J. M. *et al.* (2018) 'Hypoglycemia', *Can J Diabetes*, 42, pp. 104–108. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.020.
- Gujjarlamudi, H. (2016) 'Polytherapy and drug interactions in elderly', *Journal of Mid-life Health*, 7(3), p. 105. doi: 10.4103/0976-7800.191021.
- Hines, L. E. and Murphy, J. E. (2011) 'Potentially Harmful Drug–Drug Interactions in the Elderly: A Review', *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9(6), pp. 364–377. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.10.004.
- Kementerian Kesehatan RI (2014) *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Situasi dan analisis Diabetes*.
- Kemntrian Kesehatan RI (2019) *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Jakarta. Available at: [http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan\\_Nasional\\_RKD2018\\_FINAL.pdf](http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf).
- Kim, H. A. *et al.* (2014) 'Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly', *PLoS ONE*, 9(6). doi: 10.1371/journal.pone.0098043.
- Lastra, G. *et al.* (2014) 'Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update', *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), pp. 103–122. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.005.

- Lira, C. P., Lolo, W. A. and Wewengkang, D. S. (2017) 'Potensi Drug Related Problems ( DRPs ) Penggunaan Obat Antidiabetes Pada Pasien DM tipe 2 Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Kalooran Gmim Amurang', *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(4).
- Manjusha, S., Amit, M. and Ronak, S. (2014) 'Association of pharmaceutical teachers of India a study on prescribing pattern and potential drug-drug interactions in type 2 diabetes mellitus inpatients', *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 7(1), pp. 7–12.
- Marczynski, M. A. *et al.* (2016) 'Unsatisfactory glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients: Predictive factors and negative clinical outcomes with the use of antidiabetic drugs', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(4), pp. 801–812. doi: 10.1590/S1984-82502016000400026.
- Mulyani, R. (2016) 'Hubungan Kepatuhan Dengan Keberhasilan Terapi Berbasis Kombinasi Insulin Dan Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien DM tipe 2 Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Daerah Ulin Banjarmasin', *Prosiding Rakernas dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2016*, pp. 116–122.
- Romana, A. *et al.* (2012) 'Polypharmacy leading to adverse drug reactions in elderly in a tertiary care hospital', *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3(3).
- Srikartika, V. M. *et al.* (2016) 'Analisis Faktor Yang Memengaruhi Kepatuhan Penggunaan Obat Pasien DM tipe 2', *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, 6(3), pp. 205–212. doi: 10.22146/jmpf.347.
- Tatro, D. S. (2014) *Drug Interaction Facts*. 5th edn. Edited by D. S. Tatro. Lippincott Williams & Wilkins.
- Willer, A. K., Herreiter, J. and Pacini, G. (2016) 'Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus', *Endocrine Reviews*, 37(3), pp. 278–316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890267/#>.
- William, G., Johnson, J. Williams and Leary, S. M. (2013) 'Pharmacovigilance potential impairment of hypoglycemic control associated with drug interactions: a look at closer management needs for diabetes mellitus', *J Pharmacovigilance*, 1(3), pp. 3–5. doi: 10.4172/2329-6887.100011.
- World Health Organization (2003) *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*, World Health Organization. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.