

ANALISIS INTERAKSI OAD (OBAT ANTI DIABETIK) PADA PERESEPAN PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI KLINIK X

ANALYSIS OF INTERACTION OAD (ANTI DIABETIC DRUG) ON PATIENT DIABETES
MELITUS TYPE 2 IN CLINIC X

Eni Faristin, Jainuri Erik Pratama
Akademi Farmasi Putra Indonesia Malang

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit kronis yang memerlukan banyak obat, baik untuk mencegah maupun untuk mengobati terjadinya komplikasi. Dalam hal ini, dapat memicu penggunaan obat bermacam-macam (polifarmasi) yang mendorong terjadinya suatu interaksi obat. Interaksi obat merupakan salah satu dari masalah terkait obat yang dapat mempengaruhi terapi pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil interaksi OAD (Obat Anti Diabetik) pada peresepan pasien diabetes mellitus tipe 2 di Klinik X pada bulan Mei 2017 dengan total 25 resep pasien. Penelitian ini merupakan penelitian prospektif dengan analisis deskriptif. Subjek penelitian adalah resep pasien diabetes mellitus tipe 2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa potensi interaksi OAD pada peresepan pasien DM tipe 2 cukup banyak terjadi. Metformin dan glimepirid adalah OAD yang berpotensi terjadinya interaksi obat.

Kata Kunci : Polifarmasi, Obat Anti Diabetik, Interaksi obat

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the chronic diseases that require a lot of drugs, both to prevent and to treat the occurrence of complications. In this case, can trigger the use of various drugs (polifarmasi) that encourage the occurrence of a drug interaction. Drug interactions are one of the drug-related problems that can affect patient therapy. This study aims to determine the potential interaction of OAD (Anti Diabetic Drugs) in the prescription of type 2 diabetes mellitus patients in Clinic X in May 2017. This research is a prospective study with descriptive analysis. Research subjects were prescribed type 2 diabetes mellitus patients. The results showed that the potential of OAD interaction in prescribing DM type 2 patients was quite common. Metformin and glimepiride are potent OAD drug interactions.

Keywords: Polypharmacy, Anti Diabetic Drugs, Drug Interactions

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus merupakan kondisi kronik yang terjadi karena tubuh tidak memproduksi insulin

secara normal atau insulin tidak dapat bekerja secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pancreas, hormon ini berfungsi untuk memasukkan glukosa

yang diperoleh dari makanan ke dalam sel, selanjutnya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya. Orang yang menderita Diabetes Mellitus tidak dapat menggunakan glukosa secara normal dan glukosa akan tetap berada dalam sirkulasi darah yang akan merusak jaringan. Kerusakan ini jika berlangsung kronis akan menyebabkan terjadinya komplikasi, seperti penyakit kardiovaskuler, nefropati, retinopati, neuropati dan ulkus pedis (*International Diabetes Federation* tahun 2012 yang dikutip dalam Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT). Berdasarkan etiologinya, Diabetes Mellitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan gestasional (Dipiro *et al*, 2008).

DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum, karena penderitanya lebih banyak dibandingkan dengan DM tipe 1. Penderita DM tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. DM tipe ini disebabkan oleh adanya resistensi insulin (*Pharmaceutical Care*, 2005).

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2011 dalam Istiqomatunnisa (2014), sebanyak 346 juta orang di dunia menderita Diabetes, dan diperkirakan mencapai 380 juta jiwa pada tahun 2025. Prevalensi penyakit DM yang terus meningkat, mengharuskan pemerintah Indonesia untuk senantiasa tanggap dalam penanganan dan pengobatan pasien Diabetes Melitus. Penanganan DM yang tidak tepat dapat menimbulkan komplikasi pada berbagai organ tubuh seperti mata, ginjal, jantung, pembuluh darah kaki, saraf dan lain-lain (Ratih Ayu Felista, 2010). Penyakit Diabetes Melitus merupakan salah satu penyakit yang memerlukan banyak obat untuk mencegah terjadinya komplikasi atau mengobati komplikasi. Dalam hal ini, dapat memicu penggunaan obat bermacam-macam (polifarmasi) yang mendorong terjadinya suatu interaksi obat.

Menurut Marquito *et al*, 2014 yang dikutip oleh Khalida Handayani (2015), kemungkinan interaksi obat meningkat 2,5 kali lipat untuk setiap obat yang ditambahkan pada resep

pasien, dan pada efek samping dari individu dengan diabetes melitus termasuk lebih rentan menghadapi interaksi obat. Menurut penelitian Utami (2013) di Pontianak, dari 1.435 resep pasien Diabetes Mellitus rawat jalan, diperoleh bahwa interaksi obat terjadi pada 62,16% resep obat yang menerima obat anti diabetik oral.

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug related problem*) yang diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien.

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa prevalensi penyakit diabetes melitus semakin meningkat, serta adanya komplikasi dapat menyebabkan terjadinya polifarmasi, sehingga akan berpotensi terjadi interaksi obat. Oleh karena itu, sangat penting bagi peneliti menganalisis profil interaksi yang terjadi dalam persepan Obat Anti Diabetik pada pasien DM tipe 2.

METODE PENELITIAN

Analisis interaksi OAD (Obat Anti Diabetik) pada persepan pasien

DM tipe 2 di Klinik X termasuk jenis penelitian observasional dengan metode analisis deskriptif.

TAHAP PENELITIAN

Tahap penelitian ini yaitu mengumpulkan resep pasien DM tipe 2 (mengandung OAD/Obat Anti Diabetik oral dengan obat penyakit penyerta atau komplikasi), merekapitulasi penggunaan Obat Anti Diabetik oral dan obat penyakit penyerta atau komplikasi, menganalisis potensi interaksi OAD/Obat Anti Diabetik oral dengan obat penyakit penyerta (potensi interaksi obat berdasarkan mekanisme interaksi termasuk farmasetis, farmakokinetik, farmakodinamik atau interaksi lain dan potensi interaksi berdasarkan tingkat keparahan/dampak klinis termasuk bersifat *seriously*, *significan*, atau *minor*), serta menghitung persentase dari masing-masing interaksi yang terjadi

HASIL PENELITIAN

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Mei 2017. Berdasarkan data yang diambil dari Klinik X pada

bulan Mei 2017 diperoleh 25 resep pasien DM tipe 2. Data yang diambil telah memenuhi kriteria inklusi meliputi resep pasien DM tipe 2 (mengandung OAD dan obat lain) baik obat penyakit penyerta maupun komplikasi. Selanjutnya data diolah, direkapitulasi dan disajikan dalam bentuk data sebagai berikut:

1. Demografi pasien

Tabel 1 Distribusi Pasien Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin dan Diagnosa Pasien

Data demografi	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	6	24%
perempuan	19	76%
Usia		
≤ 45	1	4%
> 45	24	96%
Diagnosis		
DM	25	100%

Berdasarkan tabel di atas, dapat diketahui bahwa 6 pasien (24%) berjenis kelamin laki-laki dan 19 pasien (76%) berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan distribusi umur pasien, pasien DM tipe 2 paling banyak pada usia > 45 tahun sebanyak

24 (96%) dari 25 sampel, sedangkan yang paling sedikit pada pasien dengan usia ≤ 45 tahun sebanyak 1 orang (4%). Berdasarkan diagnosis, 100% adalah pasien DM tipe 2.

2. Profil penggunaan OAD

Tabel 2 profil penggunaan OAD

No	Jenis OAD	Jumlah	Persentase
1	Gol. Sulfonylurea Glimepirid	22	55%
2	Gol. Biguanid Metformin	17	42,5%
3	α-glikosidase inhibitor acarbose	1	2.5%
Total		40	100%

Pada tabel di atas menunjukkan jenis penggunaan obat anti diabetik pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Klinik X. Obat anti diabetik yang paling banyak digunakan yaitu glimepirid (55%), selanjutnya metformin sebanyak 42,5%, sedangkan penggunaan obat anti diabetik paling sedikit adalah acarbose 2,5%.

3. Profil terapi penyakit penyerta dan atau komplikasi

Tabel 4.3 Profil terapi penyakit penyerta dan atau komplikasi

Obat	Indikasi	N	%
Amlodipin	Antihipertensi,	20	80%
Isdn	antiangina,	2	8%
Bisoprolol	Antiangina	3	12%
Captopril	Antihipertensi	7	28%
Valsartan	Antihipertensi,	2	8%
Lisinopril	gagal jantung	1	4%
Candesartan	Antihipertensi	1	4%
Asetosal	Antihipertensi	1	4%
	Antihipertensi		
	Antiplatelet		
Simvastatin	Antihiperlipidemia	1	4%
Antasida	Hiperasiditas,tukak lambung	1	4%
Codein	Analgesic narkotik	1	4%
Interhistin	Antihistamin	2	8%
Meloxicam	Analgesik	1	4%

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa profil terapi penyakit penyerta dan atau komplikasi paling banyak adalah amlodipin (80%).

4. Kategori Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

Dari 25 resep yang telah dianalisis, terdapat 12 resep yang mengalami interaksi obat antara OAD dengan obat penyakit penyerta maupun komplikasi. Berdasarkan mekanismenya interaksi OAD pada persepan pasien diabetes melitus tipe 2 dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 4 Persentase Frekuensi Interaksi Obat Antidiabetik Berdasarkan Mekanisme (%)

No	Mekanisme Interaksi	Jumlah	Keterangan (%)
1	Farmasetis	0	0%
2	Farmakodina mik	7	58,3%
3	Farmakokine tik	1	8,3%
4	Interaksi lain	10	83,3%
Total		18 kasus	

Dari tabel 4.4 dapat dilihat bahwa interaksi OAD pada persepan pasien DM tipe 2 di Klinik X terdapat 18 kasus dari 12 resep yang berinteraksi. Berdasarkan mekanismenya secara farmasetis sebesar 0%, farmakokinetik 8,3%, farmakodinamik 58,3%, dan mekanisme interaksi yang tidak diketahui sebesar 83,3%.

5. Kategori Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan

Berdasarkan tingkat keparahan interaksi obat pada persepan pasien diabetes mellitus tipe 2 dapat dilihat pada table di bawah ini

Tabel 5 Persentase Frekuensi Interaksi Obat Antidiabetik Berdasarkan Tingkat Keparahan (%)

No	Mekanisme	Jumlah	Keterangan (%)
1	<i>Seriously</i>	0	0
2	<i>Significan</i>	18	100%
3	<i>Minor</i>	0	0
Total		18 kasus	

Dari tabel 5 dapat dilihat bahwa interaksi obat anti diabetik berdasarkan tingkat keparahannya bersifat *seriously* sebesar 0%, bersifat *significan* sebesar 100%, dan bersifat minor sebesar 0%.

6. Jumlah obat dan potensi interaksi

Tabel 4.6 jumlah kasus interaksi obat berdasarkan jumlah obat dalam resep

\sum OAD	\sum obat lain	\sum interaksi	Persentase
1	1	0	0%
	2	4	22,2%
	3	0	0%
	4	3	16,6%
2	1	1	5,5%
	2	9	50%
3	3	1	5,5%
Total obat yang berinteraksi		18	100%

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa kasus interaksi obat paling banyak terjadi pada resep yang mengandung 2 jenis OAD (kombinasi 2 jenis OAD) yaitu sebanyak 10 kasus. Sedangkan paling sedikit terjadi pada resep yang mengandung 3 jenis OAD yaitu sejumlah satu kasus.

PEMBAHASAN

1. Demografi pasien

Berdasarkan data hasil penelitian, dapat dilihat bahwa DM tipe 2 paling banyak terjadi pada pasien berjenis kelamin perempuan (76%) dibandingkan laki-laki (24%). Menurut Kemenkes 2013 prevalensi DM pada perempuan cenderung lebih tinggi dari pada laki-laki. Hal ini dikarenakan wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar, sindroma siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), pasca-menopause yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko menderita diabetes

mellitus tipe 2 (Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT).

Berdasarkan hasil penelitian, dapat dilihat bahwa penderita diabetes mellitus paling banyak terjadi pada usia 46 tahun ke atas. Semakin meningkat usia seseorang, maka fungsi organ tubuh mengalami penurunan. Hal ini dipengaruhi oleh perubahan anatomi, fisiologi, dan biokimia. Komponen tubuh yang mengalami perubahan adalah sel beta pancreas yang menghasilkan hormone insulin, sel-sel jaringan target yang menghasilkan glukosa, sistem saraf, dan hormon lain mempengaruhi kadar glukosa (Goldberg dan Coon dalam *istiqomatunnisa*, 2014)

Berdasarkan diagnosisnya, 100% resep yang diambil adalah resep pasien DM. Hal ini berdasarkan buku catatan petugas klinik bahwa pasien tersebut adalah pasien DM

2. Penggunaan OAD

Pada penelitian ini, obat antidiabetik oral yang paling banyak digunakan adalah golongan sulfonilurea (55%). Penggunaan golongan sulfonilurea ini

kemungkinan disebabkan karena OAD golongan ini merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Menurut Depkes (2005) obat golongan ini dapat menurunkan kadar glukosa darah pada 85-90% pasien diabetes mellitus tipe 2. Obat golongan ini bekerja merangsang sekresi insulin dikelenjar pancreas, oleh sebab itu hanya efektif apabila sel-sel β pancreas masih dapat bereproduksi. Selain itu efek samping obat golongan sulfonilurea yang umumnya ringan dan frekuensi rendah, antara lain gangguan saluran cerna serta gangguan susunan saraf pusat (*Pharmaceutical care*, 2005).

Glimepirid merupakan salah satu OAD golongan sulfonilurea dan merupakan obat anti diabetik yang paling banyak diresepkan pada penelitian ini. Glimepirid merupakan obat golongan sulfonilurea generasi ke II. Sulfonilurea generasi II umumnya mempunyai potensi hipoglikemik hampir 100x lebih besar dari generasi I. glimepirid memiliki waktu mula

kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal. Selain itu glimepirid dapat diberikan pada pasien yang berisiko tinggi yaitu pasien usia lanjut dan pasien dengan gangguan ginjal. Dibanding glibenklamid, glimepirid lebih jarang menimbulkan efek hipoglikemik pada awal pengobatan (*Pharmaceutical care, 2005*)

Penggunaan OAD terbanyak setelah golongan sulfonilurea yaitu golongan biguanid. Metformin salah satu obat anti diabetik golongan biguanid yang diresepkan dalam penelitian ini. Menurut Depkes (2005) metformin merupakan satu-satunya golongan biguanid yang masih dipergunakan sebagai obat anti diabetik oral, dan masih banyak dipakai di beberapa Negara termasuk Indonesia, karena frekuensi terjadinya asidosis laktat cukup sedikit asal dosis tidak melebihi 1700 mg/hari dan tidak ada gangguan fungsi ginjal dan hati.

Dalam penelitian ini obat antidiabetik yang paling sedikit digunakan adalah golongan inhibitor α -glukosidase yaitu acarbose terhadap

1 pasien (2,5%). Obat anti diabetik golongan inhibitor α -glukosidase secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Akan tetapi, obat golongan ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu (*Pharmaceutical care, 2005*).

3. Profil terapi obat penyakit penyerta dan atau komplikasi

Dari hasil penelitian, distribusi berdasarkan profil terapi penyakit penyerta atau komplikasi pada pasien paling banyak adalah amlodipin (80%) sebagai obat antihipertensi dan antiangina. Menurut data survey dari Dinas Kesehatan Provinsi Gorontalo bahwa jumlah kasus penyakit komplikasi diabetes mellitus dan hipertensi pada tahun 2014 termasuk dalam 10 besar penyakit terbanyak. Penyakit DM dengan kadar gula darah yang tinggi dapat merusak organ dan jaringan pembuluh darah serta dapat

terbentuk atherosclerosis, hal tersebut dapat menyebabkan arteri menyempit dan sulit mengembang sehingga dapat memicu terjadinya hipertensi. Penyakit hipertensi lebih banyak ditemukan pada penderita diabetes mellitus dibanding dengan penderita tanpa diabetes mellitus.

Dalam penelitian ini obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah golongan CCB (amlodipin) dan diberikan satu kali sehari. Amlodipin merupakan obat antihipertensi golongan antagonis kalsium. Antagonis kalsium telah menjadi salah satu golongan antihipertensi tahap pertama. Sebagai monoterapi antagonis kalsium memberikan efektivitas yang sama dengan obat antihipertensi lain. Antagonis kalsium terbukti sangat efektif pada hipertensi dengan kadar rennin yang rendah seperti pada usia lanjut. Amlodipin mempunyai waktu paruh yang panjang sehingga cukup diberikan sekali sehari (Farmakologi dan Terapi Edisi 5 tahun 2008).

4. Kategori interaksi obat berdasarkan mekanisme

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh obat anti diabetik yang sering memiliki potensi interaksi obat adalah glimepirid (72,2%) kemudian diikuti oleh metformin (27,7%). Hasil yang diperoleh dipengaruhi dari tingginya persepsian obat anti diabetik tersebut di klinik X.

Dilihat dari potensi interaksi obat anti diabetik berdasarkan mekanismenya, hasil penelitian diperoleh jenis interaksi yang paling banyak terjadi adalah unknown atau mekanisme interaksi yang tidak diketahui. Pada penelitian ini terdapat 10 kasus interaksi yang terjadi pada 12 resep. Interaksi yang paling banyak terjadi adalah interaksi metformin dengan captopril dimana captopril dapat meningkatkan risiko hipoglikemia.

Selain itu berdasarkan data penelitian, mekanisme interaksi farmakodinamik juga cukup banyak yaitu 7 kasus interaksi yang terjadi pada 12 resep. Interaksi yang paling banyak terjadi adalah interaksi glimepirid dengan captopril.. Pada interaksi ini captopril meningkatkan efek dari glimepirid sehingga menyebabkan hipoglikemia

atau kadar gula darah menjadi terlalu rendah. Gejala hipoglikemia antara lain sakit kepala, pusing, kantuk, mual, lapar, tremor, lemah, berkeringat, dan detak jantung berdetak lebih cepat (*Pharmaceutical care*, 2005). Oleh karena itu diperlukan adanya modifikasi dosis dan modifikasi waktu pemberian antara kedua obat, serta diperlukan monitoring khusus pada kombinasi obat yang diberikan.

Jenis interaksi farmakokinetik pada penelitian ini merupakan jenis interaksi yang sedikit terjadi (8,3%). Dalam penelitian ini salah satu obat yang mempunyai potensi terjadinya interaksi obat secara farmakokinetik adalah interaksi antara glimepirid dengan antasida. Mekanisme dari interaksi tersebut yaitu peningkatan pH lambung yang disebabkan oleh antasida dapat meningkatkan kelarutan sulfonilurea, sehingga absorbs sulfonilurea meningkat. Peningkatan efek glimepirid dapat meningkatkan resiko hipoglikemia. Oleh karena itu dosis glimepirid direkomendasikan atau dengan mengubah frekuensi pemberian obat. Monitoring kadar

glukosa darah dan tanda-tanda hipoglikemia.

5. Kategori interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan

Berdasarkan tingkat keparahan, potensi interaksi obat yang terjadi pada penelitian ini 100% keparahan sedang atau significant. Tingkat keparahan dari interaksi obat penting dalam menilai resiko dan keuntungan dari suatu alternatif terapi. Dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal pemberian, efek negative kebanyakan interaksi dapat dihindari (Tatro, 2009). Dalam penelitian ini ditemukan 18 kasus (100%) berinteraksi secara signifikan. Interaksi signifikan menyebabkan penurunan status klinis pasien. Dampak klinis dari tingkat keparahan interaksi kategori signifikan perlu adanya modifikasi dosis dan modifikasi waktu pemberian antara kedua obat, serta diperlukan monitoring khusus pada kombinasi obat yang diberikan. Kejadian potensi interaksi obat kategori signifikan yang banyak ditemukan adalah glimepirid dengan captopril.

6. Kasus Interaksi berdasarkan Jumlah OAD

Pada penelitian ini, dapat dilihat bahwa kasus interaksi obat paling banyak terjadi pada pemberian 2 jenis OAD dalam tiap lembar resep yaitu sejumlah 9 kasus (50%). Dalam hal ini kombinasi 2 jenis OAD yang diberikan adalah metformin dan glimepirid. Kasus interaksi ini terjadi pada resep yang mengandung 2 jenis OAD dengan obat komplikasi hipertensi. Pada penelitian ini kasus interaksi yang terjadi adalah antara metformin dengan captopril dimana captopril dapat meningkatkan risiko hipoglikemia, dan interaksi antara glimepirid dengan captopril dimana captopril meningkatkan efek dari glimepirid. Banyaknya kasus interaksi ini disebabkan karena tingginya persepsian ke 2 jenis OAD dan obat komplikasi hipertensi tersebut.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisa data dan pembahasan tentang profil interaksi OAD (obat anti diabetik) pada persepsian pasien DM tipe 2 di

Klinik X pada bulan Mei 2017 tidak ditemukan kasus interaksi farmasetis, potensi interaksi OAD berdasarkan mekanisme interaksi farmakokinetik terdapat 1 kasus yaitu interaksi antara glimepirid dengan antasida, potensi interaksi OAD berdasarkan mekanisme interaksi farmakodinamik yang paling banyak terjadi adalah interaksi antara glimepirid dengan captopril, potensi interaksi OAD berdasarkan mekanisme interaksi lain (*unknown*) yang paling banyak terjadi adalah metformin dengan captopril, potensi interaksi OAD berdasarkan tingkat keparahan/dampak klinis kategori *seriously* dan *minor* tidak ditemukan, dan kategori significant terjadi pada semua resep yang mengalami interaksi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Rasa terimakasih dipersembahkan kepada Klinik X yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian di Klinik tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi*

- ke-5. Jakarta : Balai Penerbit FKUI.
- Departemen Kesehatan RI. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Dipiro, Joseph T, et al. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach (7th ed)*. USA: McGraw Hill Companies.
- Drugs.com. Drugs Interaction Checker. Available : <http://www.drug.com>
- Medscape.com. Drug Interaction Checker. Available: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Istiqomatunissa. 2014. (Skripsi) *Rasionalitas Obat Antidiabetes dan Evaluasi Beban Biaya*. Jakarta: FKIK UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Hongdiyanto, Arnold, dkk. 2014. *Evaluasi Kerasionalan Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 pada Pasien Rawat Inap di RSUP Prof.Dr.R.D. Kandou Manado Tahun 2013*. Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT Vol 3 (2).
- Utami, Mega Gustiani. 2015. *Analisis Potensi Interaksi Obat Antidiabetik Oral Pada Pasien Di Instalasi Rawat Jalan Akses Rumah Sakit Dokter Soedarso Pontianak Periode Januari-Maret 2013*. Pontianak: Universitas Tanjung Pura.