

ORIGINAL ARTICLE

## Pengaruh Usia Pasien dan Dosis terhadap Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Tipe 2

Anas Putri Maria Natasya Panamuan\*, Eka Kartika Untari, Shoma Rizkifan

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura  
Jl. Prof. Hadari Nawawi, Pontianak 78115, Indonesia

\*E-mail: apmariantsya@student.untan.ac.id

### ABSTRAK

Metformin obat lini pertama yang direkomendasikan untuk diabetes melitus tipe 2. Metformin memiliki efek samping diawal penggunaan. Efek samping obat tidak dapat dikesampingkan karena dapat menimbulkan berbagai dampak dalam penggunaan obat. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan antara faktor usia dan dosis terhadap terjadinya efek samping pada penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian potong lintang. Sampel yang digunakan pada penelitian ini yaitu penderita DM 2 yang menggunakan metformin sebagai antidiabetes. Teknik pengambilan sampel yaitu *purposive sampling* dengan sampel sebanyak 54 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis uji *chi square* tabel 2x3 digunakan untuk menghubungkan antara dua variabel. Variabel dari penelitian ini yaitu faktor usia, dosis dan terjadinya efek samping. Hasil penelitian didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara faktor usia terhadap risiko efek samping dengan *p-value* 0,033 *odds ratio* sebesar 6,908, setelah usia 30 tahun mulai terjadi penurunan kemampuan ginjal, sehingga menyebabkan proses eliminasi dari metformin tidak berjalan dengan baik yang menyebabkan terjadinya efek samping. Faktor dosis terhadap terjadinya efek samping juga memiliki hubungan yang signifikan dengan *p-value* 0,000 *odds ratio* sebesar 20,614, semakin tinggi dosis yang digunakan risiko efek samping akan semakin tinggi karena berhubungan dengan kadar obat dalam darah.

**Kata Kunci:** Dosis, Efek Samping, Metformin, Penderita DM 2, Usia

### ABSTRACT

Metformin is the first-line drug recommended for type 2 diabetes mellitus. Metformin has side effects at the start of use. Drug side effects cannot be ruled out because they can have various effects in drug use. The purpose of this study was to determine the relationship between age and dose factors on the risk of side effects in type 2 diabetes mellitus. This study was an observational study with a cross-sectional design. The sample used in this study were DM 2 patients who used metformin as an antidiabetic. The sampling technique was purposive sampling with a sample of 54 respondents who met the inclusion and exclusion criteria. Chi square was used to analyse the data. The variables of this study were age, dose and risk of side effects. The results showed that there was a significant relationship between the age factor and the risk of side effects with a p-value of 0.033 odds ratio of 6.908, after the age of 30 there was a decrease in kidney ability, causing the elimination process of metformin to not go well which caused side effects. The dose factor on the risk of side effects also has a significant relationship with a p-value of 0.000 odds ratio of 20.614, the higher the dose used, the risk of side effects will be higher because it is related to drug levels in the blood.

**Keywords:** Age, DM 2 Patients, Dose, Metformin, Side Effects

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang prevalensinya terus meningkat baik di negara maju maupun berkembang di dunia, sehingga dikatakan DM telah menjadi masalah kesehatan global atau penyakit sosial. Hampir 80% kematian akibat DM terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Suiraoaka, 2018). Diabetes tipe 2 (DMT2) adalah bentuk utama diabetes di seluruh dunia, terhitung sekitar 90% dari kasus global. Tahun 2000 jumlah penderita diabetes di dunia adalah 171 juta, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 366 juta pada tahun 2030, menjadi 7 penyebab kematian di dunia (WHO, 2013). Indonesia merupakan negara keempat dengan prevalensi DM tertinggi (Simatupang et al., 2013). Provinsi Kalimantan Barat sendiri merupakan provinsi dengan kejadian DM tertinggi di Provinsi Kalimantan lainnya, dengan jumlah penderita sebanyak 3.072.734 (RISKESDAS, 2018). *American Diabetes Association (ADA)*, *American Association of Clinical Endocrinologists* dan *American Academy of Endocrinologists (AACE)* merekomendasikan bahwa jika intervensi gaya hidup tidak digunakan untuk menurunkan kadar gula darah, metformin dapat digunakan sebagai obat anti-diabetes lini pertama untuk memulai pengobatan diabetes tipe 2 (Inzucchi et al., 2012); (Rodbard et al., 2009); (Kooy et al., 2009). Hasil Program Pencegahan Diabetes (DPP) berdasarkan keamanan obat, biaya obat dan tingkat kemanfaatan obat ditemukan bahwa jenis obat oral yang banyak digunakan adalah metformin pada pasien diabetes tipe 2 (Sari et al., 2016).

Metformin adalah pilihan pertama untuk obat antidiabetik oral, dan sering menyebabkan reaksi obat yang merugikan (ROM) karena efek samping penyakit gastrointestinal (seperti diare, mual, muntah dan perut kembung). Faktor risiko terkait efek samping penggunaan metformin, terutama penyakit saluran cerna, dipengaruhi oleh usia, dosis, dan cara penggunaan metformin (Joddy Utama Putra et al., 2017). Seiring bertambahnya usia, tubuh manusia akan mengalami berbagai perubahan terutama fungsi dan struktur ginjal (Komariah et al., 2020). Penurunan kecil pada fungsi ginjal merupakan proses normal pada setiap kelompok umur (Irawan, 2010). Usia 30 tahun, kapasitas ginjal akan menurun, dan 90% karakteristik dari segi farmakokinetik metformin, metformin akan diekskresikan dalam bentuk tidak berubah pada urin. Faktor pemberian obat yang dimulai dengan makan dan dimulai dengan dosis rendah dan tidak melebihi dosis harian maksimum (>2.550 mg/hari) dapat meminimalkan frekuensi efek samping metformin. Kejadian efek samping metformin sering terjadi pada awal penggunaan, yang dapat menyebabkan pasien berhenti mengonsumsi obat, sehingga membuat pengendalian glukosa darah tidak dapat mencapai tujuan pengobatan (Inzucchi et

al., 2012; Rodbard et al., 2009; Kooy et al., 2009; Sari et al., 2016; Mitasari et al., 2014; Joddy Utama Putra et al., 2017; Cox & Ferner., 2009). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara faktor usia dan dosis terhadap risiko efek samping obat metformin pada penderita diabetes melitus tipe 2.

## METODE PENELITIAN

Penelitian menggunakan rancangan penelitian potong lintang yang merupakan salah satu studi observasional. Penelitian dilakukan di Kota Pontianak dengan jumlah sampel diperoleh 54 responden. Pengambilan sampel secara *non probability sampling* dengan teknik *purposive sampling*. *Purposive sampling* dilakukan dengan memilih sampel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Penderita diabetes melitus tipe 2 berusia  $\geq 30$  tahun, terdiagnosa  $< 1$  tahun, menggunakan obat metformin sebagai antidiabetes. Kriteria eksklusinya yaitu Penderita diabetes mellitus tipe 2 yang mengonsumsi obat antibiotik, antikanker dan anti inflamasi non steroid yang efek sampingnya serupa dengan metformin dan responden yang tidak mengisi kuesioner penelitian secara lengkap.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura. Surat keterangan lolos kaji etik (*ethical clearance*) nomor: 6534 /UN22.9/TA/2020 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura sebagai salah satu persyaratan sebelum dilakukan penelitian. Kuesioner sebagai alat pengumpulan data yang telah di uji validitas dan reliabilitas dengan program *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)*. Kuesioner yang digunakan adalah kuesioner dalam bentuk *google form* yang disebarluaskan melalui media sosial. Data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan uji *chi square* untuk mengetahui hubungan antar variabel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 54 responden, 14 orang (25,9%) bertempat tinggal di Kecamatan Pontianak, sebaran responden berdasarkan jenis kelamin dalam penelitian ini sebanyak 38,9% responden laki-laki dan 61,1% responden perempuan. Menurut Dipiro (2008) jumlah responden wanita lebih banyak mengalami diabetes karena wanita memiliki riwayat kehamilan dengan berat lahir bayi  $> 4$  kg, riwayat diabetes saat hamil (diabetes gestasional), obesitas, penggunaan kontrasepsi oral dan stres yang cukup tinggi (Dipiro et al., 2008). Sindroma menstruasi (Premenstrual) dan pascamenopause memudahkan terjadinya penumpukan distribusi lemak di dalam tubuh. Ibu hamil juga mengalami ketidakseimbangan hormon di tubuhnya. Hormon progesteron menjadi tinggi,

sehingga peningkatan kadar gula darah saat kehamilan akibat proses hormonal tersebut sehingga wanita berisiko menderita diabetes melitus tipe 2 (Irawan, 2010).

Responden penelitian ini adalah pasien DM 2 yang terdiagnosa <1 tahun. Pasien DM lebih banyak menggunakan obat pada saat diagnosis baru, dan semakin lama pasien menderita DM maka semakin tinggi ketidakpatuhan mengkonsumsi obat (Fandinata et al., 2020). Selain diabetes tipe 2, responden juga menderita 4 penyakit yaitu hipertensi 42,8%, kolesterol 21,4%, tukak lambung 28,6% dan asma 7,2%. Hipertensi merupakan komplikasi penyakit dengan proporsi terbesar, karena hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya DM (Putra, 2019). Berdasarkan penelitian Putra (2019) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar gula darah penderita diabetes tipe 2 di RSUD Sanglah dengan tekanan darah tinggi, dan hubungan dengan diabetes tipe 2 sangat kompleks. Tekanan darah tinggi dapat membuat sel tidak sensitive terhadap insulin. Insulin berperan dalam meningkatkan pengambilan glukosa pada banyak sel dengan cara ini juga mengatur metabolisme karbohidrat, sehingga jika sel tersebut mengalami resistensi insulin maka kadar glukosadarah juga akan rusak.

Berdasarkan penelitian Aya et al. (2019) menunjukkan bahwa gula darah berperan dalam meningkatkan kadar lemak darah. Peningkatan kadar gula darah berbanding lurus dengan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida. DM mempengaruhi struktur dan fungsi paru-paru melalui beberapa perubahan patofisiologis (seperti peradangan dan stres oksidatif), dan dianggap sebagai faktor risiko baru untuk PPOK. Penderita diabetes dengan kontrol gula darah yang tidak memadai memiliki fungsi paru-paru yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang kadar gula darahnya normal. Subjek dengan kadar glukosa yang tidak mencukupi juga memiliki tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi (TNF- $\alpha$ , ferritin, fibrinogen, dan CRP), yang menunjukkan adanya hubungan potensial (Retno et al, 2019).

Distribusi responden berdasarkan penggunaan obat lain yang digunakan bersama dengan obat metformin diperoleh Amlodipin 11,1%, Vitamin B 1,9% dan responden yang tidak menggunakan obat

lain sebesar 87% . Aturan pakai obat metformin pada penelitian dibagi menjadi 3 kelompok yaitu sebelum makan (ac) ,sesudah makan (pc) dan bersamaan makan (dc). Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden paling banyak mengkonsumsi obat metformin sesudah makan presentase 61,1%, bersamaan makan 20,4% dan sebelum makan 18,5%. Penggunaan metformin sesudah/bersamaan makan sudah tepat, hal ini dapat meminimalisir terjadinya efek samping berupa gangguan *gastrointestinal*. Perbedaan aturan pakai metformin dapat dikarenakan kurangnya komunikasi antara tenaga kesehatan dan penderita, metformin merupakan obat antidiabetes yang digunakan bersama/sesudah makan (American Pharmacists Association, 2009).

Banyak efek samping yang ditimbulkan obat metformin. Pada penelitian ini digunakan 5 kelompok efek samping yang paling sering muncul terutama pada awal penggunaan metformin. Efek samping tersebut meliputi mual, muntah, diare, perut kembung, dan hipoglikemia. Efek samping yang sering terjadi adalah mual 31,5%, diikuti perut kembung 14,8%, hipoglikemia 13%, muntah 9,3%, dan diare 3,6%. Responden yang tidak merasakan adanya efek samping pada penggunaan metformin sebesar 27,8%. Berdasarkan Drug Information Handbook Edisi 17 (2009), bahwa efek samping metformin yang umum terjadi adalah gangguan *gastrointestinal*. Menurut studi Putra (2017), efek samping yang paling sering muncul adalah munculnya mual yaitu (18,52%), muntah (3,7%), dan hipoglikemia (11,11%). Mual, muntah dan diare yang terjadi karena metformin meningkatkan sekresi getah lambung, sekresi VIP (vasoactive intestinal peptide) dan menginduksi reflus duodenogastrik, yang menyebabkan mual, muntah dan diare (Syamsudin, 2011). Metformin memiliki efek farmakologis pada aktivasi selektif reseptor serotonin tipe 3 (5-HT 3) di sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi, menyebabkan ketidaknyamanan *gastrointestinal*, seperti mual dan muntah. Metformin merupakan obat anti diabetes biguanide yang dapat menimbulkan efek samping metabolik selama pemakaian yaitu hipoglikemia. Mekanisme yang mendasari hipoglikemia yang diinduksi metformin termasuk penurunan produksi glukosa hati dan penurunan pengambilan glukosa (Departemen Kesehatan, 2005).

Tabel 1. Riwayat Kesehatan Responden terkait Diabetes dan Terapinya

No	Karakteristik	Jumlah (n) = 54	Persentase (%)
1.	Lama Menderita DM 2		
	a. <1 Tahun	54	100
	b. >1 Tahun	0	0
2.	Riwayat Penyakit Lain		
	a. Hipertensi	6	11,11
	b. Tukak Peptik	4	7,40
	c. LDL	3	5,55
	d. asma	1	1,85
	e. Tidak ada penyakit lain	40	74,08
3.	Obat Lain		
	a. Amlodipin	6	11,1
	b. Vitamin B	1	9
	c. Tidak menggunakan obat lain	47	87
4.	Dosis Metformin		
	a. 1 x 500 mg	14	25,9
	b. 2 x 500 mg	17	31,5
	c. 3 x 500 mg	23	42,6
5.	Aturan Pakai		
	a. ac	10	18,5
	b. dc	11	20,4
	c. pc	33	61,1
6.	Efek Samping Obat		
	a. Mual	17	31,5
	b. Perut Kembang	8	14,8
	c. Hipoglikemia	7	13
	d. Muntah	5	9,3
	e. Diare	2	3,6
	f. Tidak Ada	15	27,8

Hasil penelitian yang didapatkan bahwa rentang usia terbanyak pada kelompok usia 40-49 tahun (48,1%) dengan usia terbanyak 48 tahun. Berdasarkan penelitian Zahtamal (2017), yang menyatakan bahwa usia lebih dari 40 tahun memiliki risiko 6 kali lebih besar terkena diabetes tipe 2. (Mildawati et al., 2019) Usia responden terendah pada kelompok usia  $\geq 50$  tahun (22,2%). Hal ini dikarenakan kuesioner ini diisi secara online, sehingga masyarakat dengan rentang usia  $\geq 50$  tahun akan sulit mengikuti penelitian ini karena lebih sulit memahami untuk mengisi kuesioner online dibandingkan masyarakat yang memiliki usia muda. Berdasarkan Hope et al. (2014), bahwa pengguna internet dikalangan usia diatas 55 tahun hanya sebanyak 2%, Salah satu penyebabnya karena ketimpangan antargenerasi yang timbul karena kurangnya keahlian untuk mengakses berbagai informasi melalui teknologi digital.

Dosis obat metformin yang digunakan dalam sehari pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok yaitu 1 x 500 mg, 2 x 500 mg, dan 3 x 500 mg. Dosis 3 x 500 mg merupakan dosis yang paling banyak digunakan oleh 23 responden (42,6%), sedangkan

dosis 1 x 500mg merupakan dosis yang paling sedikit digunakan oleh 14 responden (25,9%) dalam penelitian ini.

Hasil uji statistik antara faktor usia terhadap risiko efek samping metformin pada penderita DM 2 menggunakan uji *Chi-square* tabel 2x3 didapatkan nilai *p value* < 0,05 (*p value* = 0,033) dengan nilai *odds ratio* sebesar 6,908 artinya semakin bertambahnya usia, risiko terjadinya efek samping metformin sebesar 6,908 kali sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara faktor usia dengan risiko efek samping obat metformin pada penderita DM 2. Efek samping yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu usia, obat adanya penyakit penerta dan genetic (Joddy Utama Putra et al., 2017).

Hal tersebut menandakan bahwa usia merupakan salah satu faktor yang dapat memicu terjadinya efek samping obat metformin. Seiring bertambahnya usia, tubuh akan mengalami berbagai perubahan terutama fungsi dan struktur ginjal (Komariah et al., 2020). Seiring bertambahnya usia, sedikit penurunan fungsi ginjal merupakan proses normal bagi semua orang. Setelah usia 30 tahun, ginjal

mulai mengalami penurunan yang menyebabkan gagal ginjal Efek penghilangan dari metformin kurang baik (Dipiro, J.T et al., 2008).

Tabel 2. Data Demografi Responden

No	Karakteristik	Jumlah (n) = 54	Persentase (%)
1.	Kecamatan		
	a. Pontianak Kota	14	25,9
	b. Pontianak Barat	12	22,2
	c. Pontianak Selatan	9	16,7
	d. Pontianak Tenggara	8	14,8
	e. Pontianak Timur	6	11,1
	f. Pontianak Utara	5	9,3
2.	Usia		
	a. 30-39 Tahun	16	29,7
	b. 40-49 Tahun	26	48,1
	c. $\geq 50$ Tahun	12	22,2
3.	Jenis Kelamin		
	a. Laki-laki	21	38,9
	b. Perempuan	33	61,1

Hasil uji statistik antara faktor dosis terhadap risiko efek samping metformin pada penderita DM 2 menggunakan uji *Chi-square* tabel 2x3 didapatkan nilai *p value* <0,05 (*p value* = 0,000) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara faktor dosis dengan risiko efek samping obat metformin pada penderita DM 2 dengan nilai *odds ratio* sebesar 20,614 artinya penambahan dosis 500mg memiliki risiko terjadinya efek samping metformin sebesar 20,614 kali. Dosis 3 x 500 mg memiliki risiko efek samping paling banyak yaitu 17 responden (31,5%), sedangkan dosis 1 x 500 mg memiliki risiko efek samping paling rendah yaitu sebesar 6 responden (11,1%), artinya semakin tinggi dosis yang digunakan maka semakin banyak juga responden yang mengalami adanya efek samping dan semakin rendah dosis yang digunakan risiko efek samping yang dirasakan pasien juga semakin sedikit. Efek samping metformin dapat diminimalisir atau dihindari dengan penggunaan obat metformin sesudah makan dan dimulai dengan dosis rendah yaitu dosis 500 mg sehari kemudian ditingkatkan secara bertahap setelah 2-3 minggu dengan penambahan 500 mg atau 850 mg per dua minggu sampai kontrol gula darah tercapai. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Riwu et al. (2015), yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara dosis terhadap risiko efek samping metformin berupa gangguan gastrointestinal ( $p=0,012$ ), yang menyatakan bahwa nilai *odds ratio* pada dosis sebesar 4,858 artinya bahwa setiap kenaikan dosis 500 mg kemungkinan akan meningkatkan risiko efek samping sebesar 4,858 kali.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara faktor usia maupun dosis terhadap terjadinya efek samping obat metformin pada penderita DM 2.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung penelitian ini, khususnya kepada dosen pembimbing yang telah bersedia membimbing dari awal hingga akhir penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arifin A. Y., Ernawati F., Prihatini M. (2018) 'Hubungan kadar glukosa darah terhadap peningkatan kadar lemak darah pada populasi studi kohor Kecamatan Bogor Tengah', *Jurnal Biotek Medisian Indonesia* 8(2), pp. 87-93. doi: <https://doi.org/10.22435/jbmi.v8i2.2721>
- Cox, A. R. and Ferner, R. E. (2009) 'Prescribing errors in diabetes', *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 9(2), pp. 84-88. doi: <https://doi.org/10.1177/1474651409103902>.
- Departemen Kesehatan RI. (2005) *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M. (2008) 'Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach', *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
- Fandinata, S. S., & Darmawan, R. (2020) 'Perbedaan kepatuhan minum obat pada pasien yang baru terdiagnosa dan sudah lama terdiagnosa penyakit diabetes melitus tipe 2', *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 6(1), pp. 70-76. doi: <https://doi.org/10.51352/jim.v6i1.310>
- Hope, A., Schwaba, T., Piper, A. M. (2014) 'Understanding digital and material social communications for older adults', *Conference on Human Factors in Computing Systems - Proceedings*, 14(10), pp. 3903-3912. doi: <https://doi.org/10.1145/2556288.2557133>.
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A. L., Tsapas, A., Wender, R., Matthews, D. R. (2012) 'Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the american diabetes association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)', *Diabetes Care*, 35(6), pp. 1364-1379. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>

- Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Hasil utama RISKESDAS 2018*
- Komariah, K., Rahayu, S. (2020) 'Hubungan usia, jenis kelamin dan indeks massa tubuh dengan kadar gula darah puasa pada pasien diabetes melitus tipe 2 di klinik pratama rawat jalan proklamasi, Depok, Jawa Barat', *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 11(1), 41–50. doi: <https://doi.org/10.34035/jk.v11i1.412>
- Kooy, A., Jager, J. D., Lehert, P., Bets, D., Wulffelé, M. G., Donker, A. J. M., Stehouwer, C. D. A. (2009) 'Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus', *Archives of Internal Medicine*, 169(6), pp. 616–625. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009>.
- Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M.P., Lanco, L. L (2009) 'Drug Information Handbook 17th, Handbook, American Pharmacists Association.
- Mildawati., Diani, N., Wahid, A. (2019) 'Hubungan usia, jenis kelamin dan lama menderita diabetes dengan kejadian neuropati perifer diabateik', *Caring Nursing Journal*, 3(2), pp. 31–37.
- Mitasari, G., Saleh, I., & Marlenywati. (2014) 'Faktor – faktor yang berhubungan dengan kejadian ulkus diabetika pada penderita diabetes mellitus di rsud. dr. soedarso dan klinik kitamura pontianak', *Jurnal Mahasiswa dan Peneliti Kesehatan*, 1(2). doi: <http://dx.doi.org/10.29406/jjum.v1i02.325>.
- Putra, R. J. S., Achmad, A., Pramestutie, H. R. (2017) 'Kejadian efek samping potensial terapi obat anti diabetes pada pasien diabetes melitus berdasarkan algoritme naranjo', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), pp.45–50. doi: <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.002.02>
- Riwu, M., Subarnas, A. and Lestari, K. (2015) 'Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Risiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe2', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(3), pp. 151–161. doi: <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.3.151>
- Retno A. S., Maharani P., Firhat E., Tusy T. G. (2019) 'Hubungan diabetes melitus terhadap derajat berat penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) Di klinik Harum Melati Pringsewu Provinsi Lampung', *Jurnal Kesehatan Unila*, 3(1), pp. 56–61.
- Rodbard, H. W., et al. (2009) 'Statement by an American association of clinical endocrinologists / American college of endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control', *Endocrine Practice*, 15(6), pp. 540–559. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.15.6.540>
- Sari, F. D., Inayah., Hamidy, M. Y. (2016) 'Pola penggunaan obat anti hiperglikemik oral pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat inap di rumah sakit X Pekanbaru tahun 2014', *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Online Mahasiswa*, 3(1), pp. 1-14.
- Simatupang, M., Pandelaki, K., & Panda, A. L. (2013) 'Hubungan antara penyakit arteri perifer dengan faktor risiko kardiovaskular pada pasien dm tipe 2', *E-CliniC*, 1(1), pp.7–12. doi: <https://doi.org/10.35790/ecl.1.1.2013.1179>
- Syamsudin. (2011) *Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat*. 1st ed, Jakarta: Salemba Medika