



GAMBARAN TERAPI LAYANAN JKN PADA PASIEN HIPERTENSI *STAGE I* DAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI UNIT RAWAT JALAN RUMAH SAKIT UDAYANA

Swastini, D.A.<sup>1</sup>, Putri, S.A.<sup>1</sup>, Rudiarta, N.M.<sup>1</sup>, Wiryanthini, I.A.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Korespondensi:

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana

Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364 Telp/Fax: 703837

Email: [devayuswastini@gmail.com](mailto:devayuswastini@gmail.com)

ABSTRAK

Diabetes melitus dan hipertensi merupakan salah satu penyakit kronis dengan tingkat prevalensi tinggi di Indonesia. Pengobatan penyakit kronis membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu panjang serta teratur sehingga biaya pengobatan yang diperlukan menjadi tinggi. JKN membantu masyarakat dalam memenuhi kebutuhan pengobatan sehingga masyarakat Indonesia dapat mencapai kualitas hidup yang lebih baik. Tujuan penelitian ini ialah untuk memberikan gambaran keberhasilan terapi pada pasien Hipertensi *Stage I* dan diabetes Melitus Tipe 2 pada layanan JKN di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Udayana

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan analitik dari bulan Oktober 2015-Maret 2016. Subjek penelitian adalah 36 pasien DM tipe 2 dan 10 Pasien Hipertensi pada Layanan JKN yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Subjek DM diberikan pengobatan metformin atau glikazid sedangkan subjek hipertensi diberikan amlodipin selama 6 bulan. Keberhasilan terapi diabetes melitus dinilai dari tercapainya target KGDP <126 mg/dL, KGDPP <200 mg/dL, tidak adanya efek samping (hipoglikemia, mual, muntah, diare dan alergi), keberhasilan terapi hipertensi dinilai dengan tekanan darah pasien <140/90.

Data pada subjek DM memiliki sebaran normal dan dianalisis dengan uji *t* berpasangan. Data pada subjek hipertensi memiliki sebaran tidak normal dan dianalisis dengan uji non-parametrik Wilcoxon. Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada KGDP dan KGDPP pada subjek dengan DM, terdapat perbedaan bermakna TDD dan tidak terdapat perbedaan bermakna TDS pada subjek dengan hipertensi ( $p > 0,05$ ).

Berdasarkan hasil penelitian, keberhasilan terapi tercapai pada subjek dengan diabetes melitus tipe 2 namun belum tercapai pada subjek dengan hipertensi *stage 1*.

Kata Kunci: JKN, Diabetes Melitus Tipe 2, Hipertensi, Keberhasilan Terapi

1. PENDAHULUAN

Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) adalah suatu program masyarakat atau rakyat dengan tujuan memberikan kepastian jaminan yang menyeluruh bagi setiap rakyat Indonesia agar penduduk Indonesia dapat hidup sehat, produktif dan sejahtera yang sesuai dengan prinsip asuransi sosial dan prinsip equitas (Hasibuan, 2003). Diabetes melitus merupakan sekelompok penyakit metabolik dengan karakteristik terjadinya peningkatan kadar gula darah (hiperglikemi), yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, aktivitas insulin dan keduanya (Smeltzer, 2008). Hipertensi

merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah pada arteri yang persisten (Wells *et al.*, 2012).

Penatalaksanaan terapi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi berupa terapi farmakologi dan terapi nonfarmakologi. Pada terapi farmakologi dapat diberikan terapi antidiabetika oral insulin untuk pasien DM dan sediaan oral amlodipin untuk pasien hipertensi, sedangkan terapi non farmakologi berupa pengaturan diet dan olahraga.

Sampai saat ini belum ada penelitian *evidence based* di Rumah Sakit Udayana mengenai gambaran keberhasilan terapi

layanan JKN pada pasien DM tipe 2 dan penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran keberhasilan terapi layanan JKN pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dan hipertensi. Keberhasilan terapi bisa diukur dari *outcome* klinik dan keamanan penggunaan obat. Keberhasilan terapi dinilai dari kemampuannya menurunkan kadar glukosa darah baik glukosa darah puasa (KGDP), kadar glukosa darah post prandial

hipertensi di unit rawat jalan. Oleh karena itu (KGDPP) dan kadar glukosa darah sewaktu (KGDS) pada pasien DM serta menurunkan tekanan darah (TD) pasien pada pasien hipertensi. Keamanan terapi dapat diukur dari ada atau tidaknya kejadian hipoglikemi, mual, muntah, diare, peningkatan berat badan dan reaksi imunologi seperti alergi (Klisic *et al.*, 2002; PERKENI, 2011).

## 2. BAHAN DAN METODE

### 2.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan meliputi lembar pengumpul data utk menyalin data kadar gula darah, kejadian efek samping, serta tekanan darah yang diambil dari data rekam medis pasien dan register pasien, lembar persetujuan (*informed consent*) dan *software* SPSS 20 untuk mengevaluasi data secara statistik.

kunjungan); diagnosis utama (DM Tipe 2 atau hipertensi); terapi penggunaan obat yang sedang digunakan (golongan dan jenis obat, serta harga obat); data laboratorium yang berhubungan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah; pemeriksaan data rekam medik pasien terkait dengan kejadian efek samping obat antidiabetik oral atau tekanan darah pada subjek hipertensi.

### 2.2 Metode Penelitian

#### 2.2.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah 36 pasien diabetes melitus tipe 2 dan 10 pasien hipertensi rawat jalan yang berobat menggunakan layanan JKN di Rumah Sakit Udayana pada periode Oktober 2015-Maret 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

#### 2.2.3 Analisis Data

Metode analisis deskriptif digunakan untuk menjabarkan karakteristik subjek penelitian serta kejadian efek samping dari penggunaan obat antidiabetik oral berdasarkan data rekam medis pasien. Data yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk tabel.

#### 2.2.2 Pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat informasi-informasi yang diperlukan ke lembar pengumpul data berdasarkan rekam medis pasien. Dimulai dari pencatatan data pasien (nama, umur, jenis kelamin, tanggal

Metode analisis statistik digunakan pada data KGDP dan KGDPP serta data TD. Proses analisis dilakukan secara statistik dengan menggunakan uji *t* berpasangandengan tingkat kepercayaan 95%. Sebelum dilakukan uji parametrik, dilakukan uji normalitas dan homogenitas pada seluruh kelompok data. Data dikatakan normal dan homogen apabila diperoleh nilai  $P > 0,05$ .

## 3. HASIL

## 3.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subjek Diabetes Melitus Tipe 2

Karakteristik	Keterangan	Diabetes Melitus
Jenis Kelamin	Laki-laki	27,8%
	Perempuan	72,2%
Usia	<45 tahun	19,48%
	46-55 tahun	22,2%
	56-65 tahun	36,1%
	>65 tahun	22,2%

Tabel 2. Karakteristik Subjek Hipertensi Stage 1

Karakteristik	Keterangan	Hipertensi
Jenis Kelamin	Laki-laki	70%
	Perempuan	30%
Usia	≤ 59 tahun	20%
	60-64 tahun	30%
	≥ 65 tahun	50%

## 3.2 Analisis Kadar Glukosa Darah Puasa

Tabel 3. Kadar Glukosa Darah Puasa Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

No	Jenis Antidiabetik Oral	Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)		
		Sebelum	Mean ± SD Sesudah	Penurunan
1	Metformin	342,44 ± 76,818	200,39 ± 70,315	142,06 ± 23,380
2	Glikazid	283,17 ± 61,602	145,00 ± 45,264	138,17 ± 48,360

## 3.3 Analisis Kadar Glukosa Darah Post Prandial

Tabel 4. Kadar Glukosa Darah Post Prandial Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

No	Jenis Antidiabetik Oral	Kadar Glukosa Darah Post Prandial (mg/dL)		
		Sebelum	Mean ± SD Sesudah	Penurunan
1	Metformin	391,17 ± 89,792	227,28 ± 78,873	163,89 ± 21,712
2	Glikazid	329,89 ± 51,642	174,83 ± 55,465	155,06 ± 49,568

## 3.4 Presentase Kejadian Efek Samping

Tabel 5. Persentase Kejadian Efek Samping Antidiabetik Oral

No	Jenis Antidiabetik Oral	Persentase kejadian efek samping				
		Hipoglikemia	Alergi	Mual	Muntah	Diare
1	Metformin	11 %	0%	6%	6%	6%
2	Glikazid	22 %	0%	0%	0%	0%

## 3.5 Analisis Tekanan Darah

Tabel 6. Hasil Analisis Tekanan Darah dengan Uji Wilcoxon

Jenis Antihipertensi Oral	Keterangan	Mean ± SD			P
		Bulan I	Bulan VI	Penurunan	
Amlodipin	Sistolik	136 ± 6,992	133 ± 10,593	3 ± 14,944	0,546
	Diastolik	88 ± 4,216	77 ± 6,749	11 ± 8,756	0,015

#### 4. PEMBAHASAN

##### 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian menggambarkan identitas 36 pasien DM Tipe 2 dan 10 pasien Hipertensi *Stage* 1 di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Udayana pada bulan Oktober 2015 hingga Maret 2016. Karakterisasi meliputi jenis kelamin dan kelompok umur.

Kasus DM tipe 2 di Unit Rawat Jalan RS Udayana lebih banyak terjadi pada pasien perempuan (Tabel 1). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Stipanovic (2002) dan teori yang dikemukakan dalam Smeltzer and Bare (2002) yang menunjukkan bahwa angka kejadian DM pada perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Beberapa faktor resiko, seperti obesitas, kurang aktivitas/latihan fisik, usia dan riwayat DM saat hamil yang menyebabkan tingginya kejadian DM pada perempuan (Smeltzer, 2008). Kasus Hipertensi di Unit Rawat Jalan RS Udayana didominasi oleh laki-laki (Tabel 2). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Maric (2005) yang menyatakan bahwa perempuan memiliki efek protektif lebih baik daripada laki-laki terhadap penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Hasil penelitian ini diperkuat dengan hasil penelitian Rahajeng dan Tuminah (2009) yang membuktikan bahwa laki-laki memiliki risiko hipertensi yang lebih tinggi daripada perempuan (OR 1,25).

Angka kejadian DM tipe 2 akan meningkat seiring dengan pertambahan umur hingga 65 tahun. Setelah itu, insidensi maupun prevalensi berada pada level yang tetap (Kirkman *et al.*, 2013). Berdasarkan usia pasien, yang paling banyak mengalami DM Tipe 2 adalah pasien dengan usia antara 50-68 tahun. Umumnya risiko penyakit DM tipe 2 akan meningkat saat menginjak umur diatas 45 tahun (Depkes RI, 2005 dan Kim *et al.*, 2006). Terkait dengan pasien DM Tipe II, perubahan fisiologis, anatomis serta biokimiawi yang muncul seiring dengan penambahan usia akan meningkatkan gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin. Salah satu faktor risiko terjadinya DM adalah usia > 40 tahun, karena pada usia ini umumnya manusia mengalami penurunan fungsi fisiologis dengan cepat, sehingga terjadi defisiensi sekresi insulin

karena gangguan pada sel beta pankreas dan resistensi Insulin (Riyadi dan Sukarmin, 2008).

Berdasarkan usia, subjek hipertensi berada pada rentang <59 tahun hingga >65 tahun (Tabel 2). Jumlah subjek meningkat seiring dengan meningkatnya kelompok usia. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Rahajeng dan Tuminah (2009). Menurut Rahajeng dan Tuminah (2009), risiko hipertensi meningkat bermakna sejalan dengan bertambahnya usia, dilihat dari OR kelompok usia 45-54 tahun sebesar 3,91, kelompok usia 44-64 tahun sebesar 6,12, kelompok usia 65-74 tahun sebesar 9,48, dan kelompok usia 75 tahun atau lebih sebesar 11,53.

##### 4.2 Analisis Kadar Glukosa Darah Puasa

Pemeriksaan glukosa darah berguna untuk mengukur jumlah glukosa dalam darah saat sampel diperiksa. Glukosa darah digunakan untuk mendeteksi hiperglikemik maupun hipoglikemik untuk membantu menegakkan diagnosis diabetes dan memantau kadar glukosa pada penyandang diabetes. Kadar glukosa puasa adalah pemeriksaan kadar glukosa darah yang dilakukan setelah pasien melakukan puasa dan diukur saat keadaan puasa ( $\pm$ 8-10 jam) dimana puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan setidaknya 8-10 jam (Suyono,2013).

Berdasarkan Tabel 3, Penggunaan obat antidiabetik oral metformin dan glikazid pada layanan JKN memberikan penurunan KGDP yang bermakna. Hal ini disebabkan karena pasien DM tipe 2 dengan layanan JKN umumnya lebih rutin ke poliklinik penyakit dalam khususnya di Rumah Sakit Udayana untuk memeriksakan penyakit yang dialami dan melakukan kontrol untuk menjaga gula darah sesuai dengan KGDP < 126 mg/dl setiap 1 bulan sekali dengan jumlah kunjungan antara 4-6 kali pada periode Oktober 2015-Maret 2016. Sehingga penurunan KGDP pada pasien dengan layanan JKN dapat mencapai rentang mendekati normal (Restinia dkk,2015).

##### 4.3 Analisis Kadar Glukosa Darah Post Prandial

Pemeriksaan kadar glukosa darah post prandial merupakan pemeriksaan kadar



glukosa darah 2 jam setelah pembebanan glukosa setara dengan 75 gram glukosa (PERKENI,2011). Diagnosis terhadap diabetes akan ditegakkan sekiranya kadar glukosa darah melebihi 199 mg / dL. Selain itu, kadar glukosa darah puasa dianggap abnormal sekiranya berkisar antara 140-199 mg / dL selepas 2 jam mengambil beban glukosa. Adanya peningkatan pada kadar glukosa di dalam darah akan merangsang sel beta pankreas untuk mensekresi insulin. Terdapat dua fase sekresi insulin yang terjadi dalam tubuh dimana fase pertama disebut sebagai *Acute Insulin Secretion Response* (AISR). Pada fase ini, insulin akan cepat diekskresikan untuk mengatasi kenaikan kadar glukosa darah setelah pasien makan (Weyeret *et al.*,2001).

Berdasarkan Tabel 4, Penggunaan obat antidiabetik oral metformin dan glikazid pada layanan JKN memberikan penurunan KGDPP yang bermakna. Hal ini disebabkan karena pasien DM tipe 2 dengan layanan JKN umumnya rutin ke poliklinik penyakit dalam khususnya di Rumah Sakit Udayana untuk memeriksakan penyakit yang dialami dan melakukan kontrol untuk menjaga gula darah sesuai dengan KGDPP < 200 mg/dl setiap 1 bulan sekali dengan jumlah kunjungan antara 4-6 kali pada periode Oktober 2015 s.d Maret 2016. Sehingga penurunan KGDPP pada pasien dengan layanan JKN dapat mencapai rentang mendekati normal (Restinia dkk,2015)

#### 4.4 Persentase Kejadian Efek Samping

Suatu obat diharapkan dapat bekerja secara efektif dengan efek samping yang seminimal mungkin (Tjay dan Rahardja, 2007). Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, terapi antidiabetik oral menyebabkan terjadinya hipoglikemi, alergi, mual, muntah dan diare (Klisic *et al.*, 2002; Schrenthaner *et al.*, 2004;PERKENI, 2011; Drug Facts & Comparison, 2005).

Berdasarkan Tabel 5, Persentase kejadian efek samping hipoglikemia, mual, muntah dan diare pada antidiabetik oral metformin masing-masing sebesar 11%, 6%,6%,6% dan tidak ada kejadian alergi.Sedangkan Persentase kejadian efek samping hipoglikemia pada glikazid sebesar 22% dan tidak ada kejadian efek samping alergi, mual, muntah dan diare.

Belum adanya penelitian untuk membedakan kemampuan kedua jenis obat antidiabetik oral dalam menimbulkan mual, muntah maupun diare. Namun lebih banyaknya kejadian mual, muntah dan diare pada penggunaan obat metformin disebabkan karena metformin dapat menyebabkan gangguan saluran pencernaan dengan cara meningkatkan sekresi gastrik, sekresi VIP (*vasoactive intestinal peptide*), dan menginduksi refluks duodenogastrik sehingga aktivitas yang berkontribusi pada terjadinya mual, muntah dan diare lebih tinggi daripada glikazid (Bouchoucha *et al.*,2010).

#### 4.5 Analisis Tekanan Darah

Pemeriksaan tekanan darah dilakukan setiap satu bulan sekali. Data tekanan darah terdiri atas tekanan darah sistolik (TDS) dan tekanan darah diastolik (TDD). Pasien didiagnosis hipertensi *stage* I apabila memiliki TDS 140-159 atau TDD 90-99 pada dua kali pengukuran dengan selang waktu 5 menit dalam keadaan tenang (Menteri Kesehatan RI, 2003).

Data yang diperoleh memiliki sebaran data yang tidak normal sehingga analisis dilakukan dengan uji alternatif yaitu uji non-parametrik (Uji Wilcoxon). Berdasarkan Tabel 6, TDS yang teramati tidak mengalami penurunan secara signifikan, sedangkan TDD mengalami penurunan secara signifikan ( $p < 0,05$ ). Hal ini disebabkan oleh penentuan diagnosis hipertensi yang didasarkan pada salah satu tekanan darah saja, dimana pada penelitian ini sampel yang ditentukan berdasarkan TDD ( $\geq 90$ mmHg) lebih banyak dibandingkan dengan sampel yang ditentukan berdasarkan TDS ( $\geq 140$ mmHg). Hal ini juga menyebabkan rata-rata TDS pada Bulan I <140mmHg dan rata-rata TDD <90mmHg.

### 5. KESIMPULAN

Berdasarkan tujuan dari penelitian diperoleh kesimpulan

5.1 Layanan JKN memberikan penurunan Kadar Glukosa Darah Puasa (KGDPP) dan Kadar Glukosa Darah Post Prandial (KGDPP) yang bermakna baik pada golongan metformin maupun glikazid di unit rawat jalan Rumah Sakit Udayana.

5.2 Persentase kejadian efek samping hipoglikemia, mual, muntah dan diare dari

penggunaan metformin masing-masing sebesar 11%, 6%, 6%, 6% dan tidak ada kejadian alergi. Sedangkan Persentase kejadian efek samping hipoglikemia pada glikazid sebesar 22% dan tidak ada kejadian efek samping alergi, mual, muntah dan diare.

- 5.3 Terdapat perubahan TDD bermakna dan tidak terdapat perubahan TDS pada pasien hipertensi setelah enam bulan terapi di Unit Rawat Jalan Rumah Sakit Udayana ( $p < 0,05$ ).

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Seluruh dosen beserta staf di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Udayana, Seluruh staf di Poliklinik Interna Rumah Sakit Udayana Denpasar dan keluarga penulis atas kritik, saran, serta dukungannya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bouchouca, M., B. Uzzan and R. Cohen. 2010. *Metformin and Digestive Disorders*. Diabetes & Metabolism. Vol. 37: 90-96.
- Depkes RI. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Drug Facts and Comparisons. 2005. *Drug Facts and Comparisons 2005 Edition*, St. Louis, Mo: Facts and Comparisons. ISBN 1-57439-193-3.
- Hasibuan, H. M. S.P. 2003. *Manajemen Sumber Daya Manusia*. Jakarta: PT. Bumi Aksara.
- Kim, M., D. Berger, and T. Matte. 2006. *Diabetes in New York City: Public Health Burden and Disparities*. New York: New York City Department of Health and Mental Hygiene.
- Kirkman, M.S. et al. 2012. Diabetes in Older Adult. *Diabetes Care*. 1-15.
- Kliscic, J., M. C. Hu, V. Nief, L. Reyes, D. Fuster, O. W. Moe, and P. M. Ambuhl. 2002. *Insulin Activates Na<sup>(+)</sup>/H<sup>(+)</sup> Exchanger 3: Biphasic Response and Glucocorticoid Dependence*. *American Journal Physiology Renal*.
- Maric, C. 2005. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Hypertension Involvement of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. Vol. 46: 475-476.
- Menteri Kesehatan RI. 2003. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 1479 Tahun 2013 tentang *Pedoman Penyelenggaraan Sistem Surveilans Epidemiologi Penyakit Menular dan Penyakit Tidak Menular Terpadu*. Jakarta.
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Perkuumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Rahajeng, E. dan S. Tuminah. 2009. Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia. *Maj Kedokt Indon*. Vol. 59(12): 580-587.
- Riyadi, S. dan Sukarmin. 2008. *Asuhan Keperawatan pada Pasien dengan Gangguan Eksokrin dan Endokrin pada Pankreas*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Restinia, M., A. Yusi, K. Tri dan M. Aries. Profil Pengobatan Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus Tipe 2 Setelah Pelaksanaan JKN. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 13: 63-68. ISSN 1693-1831.
- Scherntaner, G., A. Grimaldi, U. Di Mario, J. Drzewoski, P. Kempler, M. Kvapil, A. Novials and R. Rottiers. 2004. Guide study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *European Journal of Clinical Investigation*. Vol. 34 (8): 535-542.
- Smeltzer, S. C. and B. G. Bare. 2002. *Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Smeltzer, S.C. 2008. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- Stipanovic, A. R. 2002. *The effects of diabetes education on self-efficacy and self-care of adults with type 2 diabetes*. Thesis, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba.
- Suyono, S. 2013. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Edisi II. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.

Tjay, T. H. dan K. Rahardja. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek Efek sampingnya*. Edisi Keenam. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia.

Wells, B. G., J. T. Dipiro, T. L. Schwinghammer, and C. V. Dipiro. 2012. *Pharmacotherapy Handbook*. Eighth Edition. New York: McGraw Hill.

Weyer,C., P. A. Tataranni, C. Bogardus and R. E. Partley. 2001. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction and Independent Predictors of Worsening of Glucose Tolerance during Each Stage of Type 2 Diabetes Development. *Diabetes Care*. Vol. 24 (1): 89-94.

