


Analisis Profil Fungsi Hati dan Kejadian Efek Samping Antidiabetik Pada Pasien DM Tipe 2 Dengan Sirosis Hepatik

Emy Oktaviani ^{a, 1*}, Ratih Purnamasari ^{b, 2}

^{a,b} Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan, Bogor, Jawa Barat

¹ emy.oktaviany@unpak.ac.id*; ²ratihpurnamahumaira07@gmail.com

*korespondensi penulis

| INFO ARTIKEL | ABSTRAK |
|---|--|
| <p>Sejarah artikel : Diterima : 21-11-2022 Direvisi : 14-12-2022 Disetujui : 23-12-2022</p> <p>Kata kunci: Fungsi hati Efek samping DMT2 Sirosis hepatic Ketepatan dosis</p> | <p>Penderita diabetes tidak peka terhadap sinyal yang dihantarkan insulin dan akibatnya jumlah glukosa yang ada dihati menjadi meningkat. Sehingga pasien dengan gangguan metabolik seperti diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) mudah terganggu fungsi hatinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kejadian efek samping, menganalisis presentase antidiabetik yang menyebabkan efek samping dan melihat hubungan faktor-faktor lain terhadap kejadian efek samping antidiabetik pada pasien DMT2 dengan sirosis hepatic. Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental cohort retrospektif dengan melihat data rekam medik pasien. Terdapat sebanyak 82 rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi. Berdasarkan hasil uji tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kejadian efek samping dengan pola penggunaan antidiabetik ($p\text{-value}=0,900$) dan ketepatan dosis ($p\text{-value}=0,412$). Namun, kejadian efek samping memiliki hubungan yang signifikan dengan penyakit penyerta ($p\text{-value}=0,039$)</p> |
| <p>Key word: <i>Liver Function</i> <i>Side effect</i> DMT2 <i>Cirrhosis hepatic</i> <i>Dose accuracy</i></p> | <p>ABSTRACT</p> <p>Abstract: Diabetics aren't sensitive to the signals delivered by ins, and the amount of glucose in the liver increases. Patients with metabolic disorders such as type 2 diabetes (DMT2) are susceptible to liver function. This study aims to evaluate the liver function on, the incidence of side effects, analyze the percentage of antidiabetics that cause side effects, and see the relationship between confounding factors to the incidence of antidiabetic side effects. This study is a retrospective cohort study by looking at the patient's medical record data. Data on DMT2 with cirrhosis hepatic were obtained from 82 people into inclusion criteria. Based on the results of the Chi-square test, there was no significant relationship between the incidence of side effects with the type of antidiabetic ($p\text{-value}=0,922$) and dose accuracy ($p\text{-value}=0,412$). But there is a significant relationship between the incidence of side effects with comorbid ($p\text{-value}=0,039$).</p> <p>This is an open access article under the CC-BY-SA license.</p>  |

Pendahuluan

Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit metabolik yang dapat berpengaruh terhadap proses metabolisme di dalam tubuh. Tingginya kadar glukosa di dalam tubuh, membuat tubuh melakukan proses kompensasi dengan meningkatkan produksi glukosa di organ hati. Pengobatan DMT2 yang sebagian besar menggunakan antidiabetik oral juga berperan besar terhadap metabolisme di hati.

Proses kompensasi dan penggunaan antidiabetik yang tidak tepat dapat mengganggu kinerja dari hati sehingga berisiko mengalami *chronic liver disease*. Badan kesehatan dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan laporan ini menunjukkan adanya peningkatan DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035 (Yosmar, Inanta, & Sari, 2018).

Resistensi insulin yang berat dapat memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hati atau *hepatic glucose production* (HGP) meningkat (Penerbit PB PERKENI, 2019). Maka akan terjadi peningkatan kebutuhan insulin pada jaringan otot dan adiposa untuk mencapai kadar gula darah normal dan untuk mengurangi produksi glukosa dihati (Gimeno-Orna et al., 2015). Kerusakan pada hati akan ditunjukkan oleh aktivitas enzim seluler yang meningkat ditandai dengan enzim hati yang abnormal (Ahmadieh & Azar, 2014).

Pengobatan pada pasien DMT2 dengan penyakit hati kronik perlu mempertimbangkan efikasi dan keamanannya. Terutama jika menggunakan antidiabetik yang sebagian besar dimetabolisme di hati. Risiko munculnya efek samping juga harus dimonitor. Kondisi terganggunya fungsi hati juga berpotensi meningkatkan risiko efek samping. Selain memberikan efek terapi, obat juga mempunyai efek samping. Menurut penelitian observasional meningkatnya prevalensi penyakit DM di Indonesia menyebabkan peningkatan penggunaan obat antidiabetes yang berpengaruh pada prevalensi kejadian efek samping (Joddy, Putra, Achmad, & P, 2017). Berkaitan dengan penggunaan kombinasi 2 jenis obat atau lebih resep yang mengandung >5 macam obat akan lebih banyak mengalami interaksi obat dibandingkan resep yang mengandung ≤5 macam obat (Mintohardjo, 2015). Hampir 80% efek samping adalah tipe A, beberapa efek samping tipe A merupakan reaksi akibat dari kegagalan dosis individual seorang pasien yang memiliki dosis dalam jangkauan normal tetapi gangguan hati mempengaruhi klirens obat dan dapat berakibat pada efek samping (Yosmar et al., 2018).

Pengobatan DMT2 dengan penyakit hati kronik harus memilih terapi yang tepat dan aman karena fungsi hati yang terganggu dan sebagian besar obat termetabolisme di hati. Menurut penelitian lain yang pernah dilakukan, pemberian gliklazid dan rapeglinid pada pasien DMT2 dengan sirosis hepatic pemberiannya harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati pada dosis rendah karena keduanya dimetabolisme di hati dapat memperpanjang durasi kerja pada pasien dengan penyakit hati kronik dan disarankan untuk waspada terhadap tanda-tanda hipoglikemia (Khan, Foster, & Chowdhury, 2012). Sejauh ini belum banyak

laporan mengenai efek samping penggunaan antidiabetik pada pasien DMT2 dengan penyakit hati kronik. Sehingga penelitian ini perlu untuk dilakukan.

Metode

Penelitian ini sudah lolos kaji etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Unit Penelitian RSUP Fatmawati dengan nomor surat: 77/KPP/VIII/2020. Rancangan penelitian ini adalah *Cohort Retrospektif* dengan melihat data rekam medik pasien. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh data pasien DMT2 dengan sirosis hepatic periode 2014-2020 yaitu sebanyak 235 orang dan sampel dalam penelitian ini adalah seluruh data pasien DMT2 dengan sirosis hepatic yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 82 orang.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien DMT2 dengan sirosis hepatic, menerima terapi antidiabetic baik oral maupun insulin. Dirawat inap minimal 3 hari dan berusia >20 tahun. Pasien DMT2 dengan penyakit ginjal, HIV/AIDS, tuberkulosis, gangguan kejiwaan, hamil dan menyusui di eksklusi dari penelitian ini.

Data rekam medik pasien yang telah dikumpulkan dalam Form Pengumpulan Data Pasien kemudian dilakukan pengkategorian baik karakteristik pasien, diagnosis dan profil terapi, profil pemeriksaan fungsi hati, dan problem medis lain yang dicurigai sebagai gejala efek samping dari antidiabetic yang digunakan selama pasien menjalani rawat inap. Evaluasi kejadian efek samping dilakukan pertama-tama dengan penelusuran mengenai profil efek samping semua jenis antidiabetic baik yang mungkin terjadi dari beberapa referensi seperti *Drug Information Handbook*, *British National Formulary*, dan beberapa artikel hasil penelitian. Setelah itu, dilakukan evaluasi menggunakan panduan hasil penelusuran mengenai kemungkinan efek samping melalui gejala atau keluhan pasien yang tidak ditemukan di awal pemeriksaan namun muncul saat menjalani perawatan rawat inap dan selama penggunaan antidiabetic. Selain itu, juga dilakukan evaluasi terhadap pemeriksaan profil fungsi hati meliputi SGOT, SGPT, albumin, protrombine time dan bilirubin.

Data-data yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan *Software Statistical Program for Social Science* (SPSS). Jenis analisis yang digunakan adalah univariat untuk memberikan gambaran distribusi frekuensi

terhadap karakteristik sampel dan analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* untuk melihat hubungan kejadian efek samping dengan faktor lainnya.

Hasil dan Pembahasan

Sebagaimana yang tertera pada Tabel 1, karakteristik pasien DMT2 dengan sirosis hepatic didapatkan jenis kelamin paling banyak pada laki-laki sebanyak 48 pasien (58,5%) sedangkan perempuan sebanyak 34 pasien (41,5%). Menurut penelitian di RS Pemerintah Kota Padang perempuan memiliki risiko lebih besar mengalami DMT2 dibandingkan laki-laki terutama pada perempuan yang memiliki riwayat diabetes gestasional (Almasdy, Sari, Suhatri, Darwin, & Kurniasih, 2015). Hasil lain menunjukkan bahwa penderita sirosis terbanyak yaitu laki-laki sebanyak 62,7%. Hal ini karena laki-laki mempunyai lingkungan sosial dan gaya hidup yang berbeda dengan perempuan dan laki-laki memiliki peluang lebih besar terkena virus hepatitis (Lovena, Miro, & Efrida, 2017). Karakteristik pasien berdasarkan usia paling banyak terjadi pada rentang usia 56-65 tahun sebanyak 35 pasien (42,7%) sedangkan paling sedikit pada rentang usia 25-45 tahun sebanyak 8 pasien (9,8%). Hasil ini juga didukung dengan hasil penelitian lain dimana diabetes mellitus akan semakin meningkat dengan bertambahnya umur dan penyakit ini ditemukan lebih banyak pada pasien berusia >50 tahun (Yosmar et al., 2018).

Selain itu, penggunaan >5 jenis obat untuk 1 pasien juga banyak ditemukan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 70 orang (85,4%). Profil ini juga terlihat pada hasil penelitian lain dimana rata-rata pasien diresepkan 2-16 obat. Akibat dari polifarmasi dapat meningkatkan risiko efek samping dan interaksi obat (Haryati, Rahmawati, & Wahyono, 2019). Pasien dalam penelitian ini juga sebagian besar menderita komplikasi selain sirosis hepatic, seperti komplikasi makrovaskular sebanyak 20 pasien (24,4%) dan komplikasi mikrovaskular sebanyak 62 pasien (75,6%). Komplikasi makrovaskular melibatkan pembuluh darah besar seperti pembuluh darah koroner, pembuluh darah ke otak dan pembuluh darah perifer dan komplikasi makrovaskular menjadi penyebab utama kematian pada pasien DMT2 (Edwina, Manaf, & Efrida, 2015).

Tabel 1. Karakteristik Pasien DMT2 dengan Sirosis Hepatik

| Variabel | Kategori | Jumlah Pasien (n=82) | |
|---------------|-----------------------------|----------------------|------|
| | | n | % |
| Jenis Kelamin | 1. Laki-Laki | 48 | 58,5 |
| | 2. Perempuan | 34 | 41,5 |
| Usia (Tahun) | 1. 26-45 tahun | 8 | 9,8 |
| | 2. 46-55 tahun | 20 | 24,4 |
| | 3. 56-65 tahun | 35 | 42,7 |
| | 4. >65 tahun | 19 | 23,2 |
| Polifarmasi | 1. ≤ 5 Jenis Obat | 12 | 14,6 |
| | 2. > 5 Jenis Obat | 70 | 85,4 |
| Komorbid | 1. Komplikasi Makrovaskular | 20 | 24,4 |
| | 2. Komplikasi Mikrovaskular | 62 | 75,6 |
| | | | |

Berdasarkan Tabel 2, obat selain antidiabetik yang paling banyak digunakan adalah antihipertensi sebanyak 128 obat (21,1%). Hipertensi termasuk pada komplikasi makrovaskular dan paling banyak terjadi pada pasien dalam penelitian ini sehingga antihipertensi paling banyak digunakan. Antihipertensi diharapkan dapat mengontrol tekanan darah, tidak mengganggu metabolisme glukosa atau lipid dan menurunkan risiko kematian akibat kardiovaskular. Salah satu antihipertensi yang digunakan adalah diuretik yang merupakan *second line* dalam terapi hipertensi. Diuretik juga dapat digunakan untuk beberapa keadaan klinis seperti sirosis hati, edema paru, sindrom nefrotik, edema otak dan hiperkalsemia (Rahayuningsih, Priatna, & Basar, 2018).

Tabel 2. Sebaran Penggunaan Obat Selain Antidiabetik

| Golongan Obat Selain Antidiabetik | Jumlah Kasus Pengobatan (n=607) | |
|-----------------------------------|---------------------------------|------|
| | n | % |
| Anti Hipertensi | 128 | 21,1 |
| Antifibrinolitik | 21 | 3,5 |
| Antiemetik | 17 | 2,8 |
| Laksatif | 62 | 10,2 |
| Obat Asam Lambung | 105 | 17,3 |
| Antibiotik | 69 | 11,4 |
| Mukolitik | 12 | 2,0 |
| Suplemen | 68 | 11,2 |
| Nutrisi Parenteral | 17 | 2,8 |
| Antivirus | 10 | 1,6 |
| Hepatoprotektor | 22 | 3,6 |
| Antikolesterol | 4 | 0,7 |
| Antidiare | 3 | 0,5 |
| Bronkodilator | 5 | 0,8 |
| Obat Batu Empedu | 2 | 0,3 |
| Analgesik | 30 | 4,9 |
| Antiangina | 12 | 2,0 |

| Golongan Obat Selain Antidiabetik | Jumlah Kasus Pengobatan (n=607) | |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------|
| | n | % |
| Hormon Trofik & Gastrointestinal | 5 | 0,8 |
| Antihistamin | 4 | 0,7 |
| Antikonvulsan | 2 | 0,3 |
| Antihemoroid | 1 | 0,2 |
| Antiplatelet | 1 | 0,2 |
| Pankreatitis | 2 | 0,3 |
| Antiflatulen | 1 | 0,2 |
| Obat Prostat | 2 | 0,3 |
| Antimuskarinik | 1 | 0,2 |
| Antipsikotik | 1 | 0,2 |
| Total Kasus | 607 | 100 |

Penggunaan antidiabetik pada pasien DMT2 dengan sirosis hepatic juga harus dilakukan pemantauan terhadap fungsi hati. Profil fungsi hati dapat dibagi menjadi tiga bagian pemeriksaan yang pertama yaitu penilaian fungsi hati dalam hal ini yang diperiksa fungsi sintesis hati meliputi albumin, globulin, elektroforesis protein, protrombin time,

cholinesterase, ekskresi bilirubin, asam empedu dan detoksifikasi amonia, yang kedua mengukur aktivitas enzim seperti SGPT dan SGOT dan ketiga penentuan etiologi penyakit hati (Rosida, 2016). Pada penelitian ini hanya melihat beberapa profil fungsi hati diantaranya nilai SGOT, SGPT, albumin dan *prothrombine time*. Data ini dapat dilihat pada Tabel 3. Dari hasil penelitian terlihat sebanyak 8 pasien terjadi peningkatan nilai SGOT dan sebanyak 6 pasien terjadi penurunan nilai SGOT. Peningkatan nilai SGOT tercatat banyak dalam penggunaan antidiabetik oral tunggal maupun kombinasi seperti glimepirid, kombinasi metformin-glimepirid, kombinasi metformin-glargine-actrapid, kombinasi metformin-glargine-aspart, dan kombinasi glimepirid-insulin aspart. Kenaikan nilai SGOT juga terlihat banyak pada penggunaan metformin dan glimepirid walaupun ada kombinasi dengan insulin. Sedangkan penurunan nilai SGOT terbanyak pada penggunaan insulin aspart dan insulin glargine tunggal maupun kombinasi.

Tabel 3. Profil Fungsi Hati Terhadap Penggunaan Antidiabetik

| Antidiabetik | Jumlah Pasien (n=82) | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|-------------------------------|----------|-----------|----------|
| | SGOT | | SGPT | | Albumin | | <i>Prothrombine time</i> (PT) | | Bilirubin | |
| | Naik | Turun | Naik | Turun | Naik | Turun | Naik | Turun | Naik | Turun |
| Insulin Aspart | | 1 | | 1 | 2 | | 1 | 1 | | 1 |
| Insulin Glargine | | | | | 3 | | | | | 2 |
| Insulin Lispro | | | | | 1 | | | 2 | | |
| Insulin Glulisine | | | | | | 1 | | | | |
| Glimepirid | 1 | | 1 | | | 1 | 1 | | 1 | |
| Metformin-Glimepirid | 1 | | 1 | | | | | | | |
| Glimepirid- Insulin Aspart | 1 | | | | | | | | | |
| Insulin Aspart-Glargine | | 1 | | 1 | 3 | | | 1 | | 2 |
| Insulin Glargine-Lispro | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | | 2 | 1 | 1 |
| Insulin Glargine-Glulisine | | 1 | 1 | | 2 | 1 | | | 1 | |
| Insulin Detemir-Aspart | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | |
| Insulin Detemir-Glulisine | | | | | | 1 | | | | |
| Insulin Detemir-Lispro | | | | | | | | 1 | | |
| Metformin, Nsulin Glargine, Actrapid | 1 | | 1 | | 1 | | | | | |
| Metformin, Insulin Glargine, Aspart | 1 | | | | | | | | | |
| Total | 8 | 6 | 7 | 3 | 15 | 7 | 2 | 8 | 3 | 6 |

Keterangan : Satu pasien dapat mengalami peningkatan atau penurunan nilai SGOT, SGPT, Albumin, PT dan Bilirubin ataupun tidak mengalami peningkatan atau penurunan. Angka menunjukkan jumlah kasus. SGOT: *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*, SGPT : *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*, PT : *Protombine Time*

Hasil ini juga tercermin pada penelitian di Myanmar dimana terdapat peningkatan nilai SGPT dan SGOT 18,5% dan 14,8% pada pasien DMT2 (Ni, Htoo Kyaw Soe, & Htet, 2012). Menurut Rosida (2016) peningkatan nilai SGOT berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel hati meskipun pemeriksaan ini tidak spesifik untuk enzim hati. Peningkatan pada nilai SGOT juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti aktivitas, kehamilan, penyakit jantung, penyakit ginjal dan obat-obatan. Sedangkan untuk pemeriksaan nilai SGPT merupakan indikator uji yang lebih spesifik pada fungsi hati dibandingkan dengan SGOT (Reza et al., 2017).

Penggunaan insulin aspart sesuai dosis terapeutik tidak meningkatkan enzim hati tetapi penggunaan insulin aspart pada pasien diabetes mellitus tipe I (DMT1) yang gula darahnya tidak terkontrol dapat menimbulkan efek hepatopati glikogenik yang ditandai dengan berbagai tingkat hepatomegali, nyeri perut dan peningkatan serum aminotransferase (SGOT dan SGPT) (Robiyanto, Liana, & Purwanti, 2019). Untuk penggunaan metformin, glimepirid dan insulin dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan nilai SGOT maupun SGPT. Namun, mekanismenya belum dapat dijelaskan karena literatur yang masih sedikit. Tingginya nilai SGOT dan SGPT pasien DMT2 juga berhubungan dengan glukosa darah yang meningkat dan tidak terkontrol yang menyebabkan tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan benar. Selain itu peningkatan nilai SGPT dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin. Sehingga dapat disimpulkan jika antidiabetik yang digunakan efektif dalam mengendalikan kadar gula darah maka risiko peningkatan nilai SGPT akan menurun (Dan et al., 2019).

Selanjutnya pada profil albumin, dimana pemeriksaan albumin dilakukan apabila terdapat gangguan fungsi sintesis sel hati. Kadar albumin secara otomatis akan menurun terutama jika terjadi lesi pada sel hati yang luas dan kronik (Rosida, 2016). Berdasarkan Tabel 4 terlihat bahwa sebanyak 15 pasien mengalami peningkatan serum albumin setelah penggunaan insulin glargine dan sebanyak 7 pasien mengalami penurunan serum albumin setelah penggunaan kombinasi insulin glargine-lispro. Hasil ini terlihat bahwa jumlah pasien yang mengalami peningkatan serum albumin lebih banyak dibandingkan penurunan serum albumin. Hasil

penelitian *cohort* lain menunjukkan bahwa peningkatan serum albumin dapat terjadi pada 95% pasien DMT2. Serum albumin yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko DMT2. Jalur mekanisme untuk hubungan antara serum albumin dengan perkembangan DMT2 tidak jelas, meskipun dari ambilan protein yang tinggi dapat menjadi tanda antara albumin dengan sindrom metabolik (Kunutsor, Khan, & Laukkanen, 2015). Nilai serum albumin yang tercatat terlihat bahwa nilai serum albumin yang meningkat lebih banyak daripada nilai serum albumin yang menurun, artinya ada perbaikan yang dihasilkan selama terapi sehingga perjalanan penyakit hati tidak memburuk. Perbedaan nilai serum albumin pada pasien sirosis hepatic dapat dilihat pada perbedaan tingkat keparahan penyakit (Wira Tungadi, 2017). Namun, pada penelitian ini tidak dilakukan analisis tingkat keparahan/*staging* dari sirosis hepatic. Penelitian ini hanya memberi gambaran jika nilai serum albumin turun menunjukkan adanya gangguan pada fungsi sintesis sel hati.

Prothrombine time juga dievaluasi dalam penelitian ini. Pada kerusakan hati berat sintesis faktor koagulasi oleh hati akan berkurang sehingga *prothrombine time* akan memanjang (Rosida, 2016). Dari hasil penelitian terlihat bahwa sebanyak 2 pasien mengalami peningkatan *prothrombine time* dengan masing-masing menggunakan insulin aspart dan glimepirid Sedangkan sebanyak 8 pasien mengalami penurunan *prothrombine time* setelah penggunaan insulin lispro. Penelitian di Myanmar juga menunjukkan adanya peningkatan *prothrombine time* sebanyak 4,9% pada pasien DMT2 dimana dapat memperpanjang waktu koagulasi (Ni et al., 2012). Perpanjangan *prothrombine time* dapat dihubungkan dengan tingkat keparahan dari *liver disease*.

Profil fungsi hati berikutnya adalah bilirubin. Peningkatan profil bilirubin dapat disebabkan oleh gangguan darah portal, menyebabkan penghambatan bilirubin dan ekskresi portosistemik shunting, hingga meningkatkan peningkatan hemolisis. Gangguan ekskresi bilirubin terkonjugasi dapat mengakibatkan hiperbilirubinemia (Yusra, Alvonico, & Adiyanti, 2020). Penelitian di Myanmar menunjukkan sebanyak 4,9% pasien DMT2 mengalami peningkatan bilirubin (Ni et al., 2012). Berdasarkan Tabel 3 terlihat bahwa peningkatan kadar bilirubin terjadi pada 3 pasien dengan masing-masing menggunakan terapi

kombinasi glargine-lispro 1 pasien, kombinasi glargine-glulisine 1 pasien dan glimepirid 1 pasien. Sedangkan untuk penurunan kadar bilirubin terjadi pada 4 pasien dengan penggunaan insulin glargine 2 pasien, insulin aspart 1 pasien dan kombinasi glargine-lispro 1 pasien. Kadar bilirubin yang tercatat dalam penelitian ini lebih banyak yang menurun, bermakna bahwa terdapat perbaikan fungsi hati karena enzim hati akan meningkat sesuai dengan kondisi penyakit yang mendasarinya.

Patofisiologi spesifik dari pengaruh antidiabetik yang dapat berpengaruh pada fungsi hati belum jelas dikarenakan masih sedikit informasi yang tersedia. Penggunaan glimepirid dari hasil penelitian ini terlihat dapat meningkatkan nilai SGOT, SGPT, *prothrombine time*, dan bilirubin walaupun masing-masing hanya satu kejadian. Sebuah *case study* di Yunani menyebutkan penggunaan glimepirid yang diberikan sebagai terapi DMT2 setelah penggunaan hari ke-40 hasilnya meningkat tinggi. Patofisiologi spesifik yang

bertanggung jawab atas efek samping dari peningkatan enzim hati ini masih belum jelas .

Penelitian ini juga mengkaji kemungkinan kejadian efek samping antidiabetik. Berdasarkan Tabel 4 terlihat bahwa dari 82 sampel terdapat 77 kejadian yang dicurigai sebagai efek samping. Dari 77 kejadian, efek samping paling banyak adalah mual sebanyak 30 kasus, kemudian gangguan saluran cerna 16 kasus, dan hipoglikemia 13 kasus. Kejadian efek samping mual dan gangguan saluran cerna paling banyak terjadi pada penggunaan kombinasi insulin aspart-glargine, sedangkan kejadian efek samping hipoglikemia pada penggunaan kombinasi insulin glargine-lispro. Kombinasi ini paling sering digunakan karena efek sinergis dari keduanya yang menguntungkan (Herawati, 2018). Namun, hasil yang didapat tidak sesuai dengan yang dilaporkan pada beberapa penelitian sebelumnya, dimana efek samping berupa pusing, diare, mual, dan muntah umumnya dikarenakan penggunaan metformin dan glimepirid (Yosmar *et al.*, 2018).

Tabel 4. Distribusi Kejadian Efek Samping Terhadap Penggunaan Antidiabetik

| Antidiabetik | Jumlah Pasien (n=82) | | | | |
|--|----------------------|------|--------------|---------------------------|--------|
| | Efek Samping | | | | |
| | Pusing | Mual | Hipoglikemia | Gangguan Gastrointestinal | Muntah |
| Insulin Aspart | 3 | 3 | 1 | 3 | - |
| Insulin Glargine | 2 | 2 | 1 | - | 1 |
| Insulin Glulisine | - | 1 | 1 | - | - |
| Insulin Lispro | - | 1 | - | - | - |
| Insulin Detemir | - | - | 1 | - | - |
| Gliquidone | - | 2 | - | 1 | - |
| Glimepirid | - | - | 1 | - | - |
| Metformin | - | - | - | 1 | - |
| Insulin Glargine- Lispro | - | 2 | 4 | 2 | 1 |
| Insulin Aspart- Detemir | - | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Insulin Aspart- Glargine | 2 | 6 | - | 4 | 4 |
| Insulin Glulisine- Glargine | 1 | 2 | - | 1 | 1 |
| Insulin Detemir- Human | - | 1 | - | - | - |
| Insulin Detemir- Glulisine | - | 1 | - | - | - |
| Insulin Detemir- Lispro | - | - | - | 1 | - |
| Metformin-Acarbose | 1 | - | - | - | - |
| Gliclazid-Insulin Glargine | - | 1 | - | - | - |
| Glimepirid-Insulin Aspart | - | 1 | - | 1 | - |
| Gliclazid-Insulin Glulisine | - | - | - | 1 | - |
| Metformin-Glimepirid | - | 1 | - | - | - |
| Insulin Aspart, Metformin, Gliquidone | - | 1 | - | - | - |
| Insulin Lispro, Insulin Glargine, Insulin Aspart | - | 1 | 1 | - | 1 |
| Metformin, Insulin Glargine, Insulin Aspart | - | 1 | - | - | - |
| Gliclazid, Metformin, Gliquidone | - | - | 1 | - | - |
| Total | 9 | 30 | 13 | 16 | 9 |

Keterangan: Angka menunjukkan jumlah kasus

Efek ini juga dapat menjadi salah satu penanda terjadinya hipoglikemia, dimana tanda hipoglikemia dapat berupa mual, muntah, sakit kepala, keluar keringat dingin, rasa berputar dan melayang (Rosdiana, 2017; Udayani & Meriyani, 2016).

Kejadian efek samping hipoglikemia juga terjadi pada beberapa pasien terutama pada penggunaan kombinasi insulin glargine-lispro dalam penelitian ini. Hal ini juga terlihat pada hasil penelitian lain yang menyebutkan bahwa salah satu efek samping insulin adalah hipoglikemia disamping kenaikan berat badan dan lifodistropi. Insulin lispro masih termasuk dalam insulin rapid acting, memiliki onset kerja yang cepat dan insulin glargine merupakan insulin *long acting* yang mempunyai durasi kerja yang panjang. Pada umumnya semua insulin memungkinkan mengakibatkan terjadinya efek hipoglikemi setelah penggunaan insulin (*Penerbit PB PERKENI*, 2019). Penggunaan insulin lispro lebih sering menyebabkan kejadian hipoglikemia dibandingkan dengan jenis insulin lain (Candido,

Wyne, & Romoli, 2018). Penggunaan insulin dapat menjadi berbahaya jika salah dalam penggunaannya, misalnya kesalahan dalam pemberian dosis apabila pemberian dosis terlalu berlebih maka kemungkinan yang terjadi pasien akan mengalami hipoglikemi dan apabila dosis yang diberikan kurang maka kadar gula darah akan tetap berada pada level yang tinggi atau hiperglikemi (Alfian, 2016). Efek samping berupa gangguan saluran cerna juga banyak dilaporkan karena penggunaan antidiabetik. Mayoritas pasien DMT2 mengalami rasa yang tidak enak di perut dan menyebabkan hilangnya nafsu makan sehingga dapat berakibat turunnya berat badan (Kyriachenko, Falalyeyeva, Korotkyi, Molochek, & Kobyljak, 2019; Xourgia, Papazafropoulou, Papanas, & Melidonis, 2019).

Kejadian efek samping kemungkinan dapat dipengaruhi oleh faktor lain, seperti pola penggunaan antidiabetik, ketepatan dosis, dan penyakit penyerta.

Tabel 5. Hubungan Kejadian Efek Samping Dengan Pola Penggunaan Antidiabetik

| ESO | Pola Penggunaan Antidiabetik | | | | | | | | | | p-value |
|---------------------|------------------------------|------|-----------------|------|---------|-----|-----------------|------|-------------|------|---------|
| | ADO Tunggal | | Insulin Tunggal | | ADO-ADO | | Insulin-Insulin | | ADO-Insulin | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Pusing | 0 | 0 | 4 | 15,4 | 1 | 25 | 3 | 8,6 | 0 | 0 | 0,900 |
| Mual | 1 | 11,1 | 4 | 15,4 | 1 | 25 | 7 | 20 | 3 | 37,5 | |
| Hipoglikemia | 1 | 11,1 | 4 | 15,4 | 1 | 25 | 7 | 20 | 0 | 0 | |
| GG | 2 | 22,2 | 3 | 11,5 | 0 | 0 | 8 | 22,9 | 2 | 25 | |
| Muntah | 0 | 0 | 1 | 3,8 | 0 | 0 | 1 | 2,9 | 0 | 0 | |
| Tidak mengalami ESO | 5 | 55,6 | 10 | 38,5 | 1 | 25 | 9 | 25,7 | 3 | 37,5 | |
| Total | 9 | 100 | 26 | 100 | 4 | 100 | 35 | 100 | 8 | 100 | |

Keterangan: ESO (efek samping obat) ; ADO (antidiabetik oral) ; GG (Gangguan Gastrointestinal)

Tabel 6. Hubungan Kejadian Efek Samping dengan Ketepatan Dosis

| Kejadian Efek Samping | Ketepatan Dosis | | | | p-value |
|-----------------------|-----------------|------|--------|------|---------|
| | Tidak Tepat | | Tepat | | |
| | Jumlah | % | Jumlah | % | |
| Tidak mengalami ESO | 5 | 26,3 | 23 | 36,5 | 0,412 |
| Mengalami ESO | 14 | 73,7 | 40 | 63,5 | |
| Total | 19 | 100 | 63 | 100 | |

Dari hasil uji *Chi-square* pada Tabel 5 terlihat bahwa tidak terdapat hubungan antara kejadian efek samping dengan jenis penggunaan antidiabetik ($p\text{-value}=0,900$). Menurut Asche et al. (2008) pasien DMT2 yang menggunakan terapi golongan sulfonilurea dan tiazolidindion cenderung mengalami efek samping dibandingkan dengan penggunaan metformin ($p\text{-}$

$value>0,01$). Hal ini berbanding terbalik dengan hasil dalam penelitian ini yang menunjukkan bahwa jenis antidiabetik tidak berhubungan dengan kejadian efek samping dan terdapat beberapa faktor yang mendasari kondisi ini seperti pemilihan antidiabetik berdasarkan tingkat keparahan penyakit dan kondisi pasien. Penggunaan antidiabetik oral tunggal dalam

penelitian ini menyebabkan kejadian efek samping sebesar 7,4%. Untuk kondisi tertentu seperti gangguan fungsi hati penggunaan metformin tidak direkomendasikan karena tidak memberikan perbaikan efek histologi yang bermakna (Adiwinata, Kristanto, Christianty, Richard, & Edbert, 2017). Penggunaan insulin baik secara tunggal dan kombinasi dalam penelitian ini juga kemungkinan menimbulkan efek samping. Dari segi pelepasan zat aktif, penggunaan insulin dapat mempengaruhi kejadian efek samping.

Kejadian efek samping juga dilihat hubungannya dengan ketepatan dosis antidiabetik yang diberikan, dimana hasil juga menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p\text{-value}=0,412$) yang terlihat pada Tabel 6. Hasil ini didukung pula oleh hasil penelitian lain yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara ketepatan dosis dengan efek samping ($p\text{-value}=0,289$) (Haryati et al., 2019). Hal ini karena tingkat toleransi efek samping setiap individu berbeda-beda dan dapat dipengaruhi oleh faktor lain salah satunya adalah usia. Usia lanjut memiliki risiko lebih besar mengalami efek samping dikarenakan pada usia lanjut terjadi kemunduran fungsi organ-organ yang dapat mengurangi fungsi kerjanya terhadap obat (Marissa & Achmad, 2019). Selain itu pemberian obat yang tidak tepat dosis seperti dosis yang terlalu rendah (subdosis) dapat menyebabkan tertundanya keberhasilan terapi yang dapat berakibat pada peningkatan

progresivitas penyakit yang diderita (Man Kovy, 2019). Sedangkan dosis yang terlalu tinggi dapat menyebabkan timbulnya efek samping obat, dan bahkan berisiko munculnya toksisitas. Pada penelitian ini tidak ditemukan ketidaktepatan dosis pada penggunaan antidiabetik oral. Ketidaktepatan dosis banyak ditemukan pada penggunaan insulin. Menurut Almasdy (2015) kadar gula darah biasanya dilihat efektivitasnya 3 hari setelah pemberian insulin. Jika kadar gula darah turun, berarti dosis insulin yang diberikan sesuai dengan kebutuhan pasien, sebaliknya jika efeknya tetap atau rendah maka dosis insulin dapat ditingkatkan lagi. Peningkatan dosis insulin biasanya diberikan dengan menambahkan 2-4 unit setiap 3-4 hari bila kadar gula darah terkontrol belum tercapai.

Analisis juga dilakukan pada faktor lain penyakit penyerta dimana hasil uji *Chi-square* menunjukkan bahwa penyakit penyerta memiliki hubungan dengan kejadian efek samping ($p\text{-value}=0,039$). Hasil dapat dilihat pada Tabel 7. Adanya penyakit penyerta dapat mempengaruhi respon obat dan munculnya efek samping secara bermakna melalui perubahan proses farmakokinetika atau kepekaan jaringan. Semakin banyak penyakit penyerta akan semakin banyak jenis obat yang diterima sehingga kemungkinan terjadinya efek samping semakin tinggi (Aggarwal, Vishwas, & Chaudhary, 2022).

Tabel 7. Hubungan Kejadian Efek Samping Dengan Penyakit Penyerta

| Efek Samping | Komorbid | | | | <i>p-value</i> |
|---------------------|---------------|------|---------------|------|----------------|
| | Mikrovaskular | | Makrovaskular | | |
| | Jumlah | % | Jumlah | % | |
| Pusing | 8 | 13,1 | 0 | 0 | 0,039 |
| Mual | 14 | 23 | 2 | 9,5 | |
| Hipoglikemia | 11 | 18 | 2 | 9,5 | |
| GG | 7 | 11,5 | 8 | 38,1 | |
| Muntah | 1 | 1,6 | 1 | 4,8 | |
| Tidak mengalami ESO | 20 | 32,8 | 8 | 38,1 | |
| Total | 61 | 100 | 21 | 100 | |

Keterangan:ESO (efek samping obat) ; ADO (antidiabetik oral) ; GG (Gangguan Gastrointestinal)

Penegakan untuk identifikasi efek samping sukar dinilai kejadiannya hanya dengan melihat rekam medik pasien. Sehingga, perlu *follow up* lebih lanjut terkait identifikasi efek samping. Penggunaan insulin pada penelitian ini lebih banyak digunakan dibandingkan dengan

penggunaan antidiabetik oral. Hal ini sesuai dengan salah satu prinsip dari pemberian insulin yaitu pasien yang mempunyai kondisi klinis yang berat dalam hal ini seperti sirosis hepatic dapat diberikan terapi insulin dan tentunya disesuaikan dengan kondisi klinis setiap pasien. Penggunaan antidiabetik baik oral maupun insulin pada pasien DMT2 dengan sirosis hepatic perlu dilakukan

pemantauan ketat terutama terkait efek samping yang timbul dan profil fungsi hati untuk mencegah terjadinya masalah terkait obat yang serius hingga peningkatan progresivitas penyakit.

Penelitian ini memiliki keterbatasan dimana penelitian ini hanya bersifat deskriptif dan hanya berdasarkan data yang rekam medik pasien. Keluhan-keluhan dan tanda-tanda laboratorium terkait kejadian efek samping diamati selama pasien

di rawat inap. Namun, pemeriksaan yang dilakukan mayoritas hanya berkisar 1-2 kali pemeriksaan dan data yang kurang lengkap agak menyulitkan dalam melakukan evaluasi kejadian efek samping. Penelitian ini dapat terus dikembangkan dengan rancangan penelitian dan metode pengamatan yang tepat dengan mengikuti pasien selama pengobatan. Selain itu, monitoring terhadap fungsi hati dan kejadian efek samping obat perlu untuk dilakukan terutama pada pasien DMT2 dengan sirosis hepatik agar terhindar dari risiko efek samping serius dan peningkatan progresivitas penyakit.

Kesimpulan

Kejadian efek samping yang paling sering terjadi yaitu mual, gangguan pencernaan dan hipoglikemia dengan penggunaan insulin yang paling banyak digunakan. Dari hasil uji *Chi-square* juga terlihat bahwa pola penggunaan antidiabetik dan ketepatan dosis tidak berhubungan dengan kejadian efek samping. Namun, penyakit penyerta memiliki hubungan dengan kejadian efek samping. Sehingga, perlu dikaji lebih dalam terhadap faktor-faktor lain terkait efek samping. Kejadian efek samping dapat berpengaruh terhadap kepatuhan minum obat yang pada akhirnya efek terapi akan sulit tercapai.

Penegakan untuk identifikasi efek samping sukar dinilai kejadiannya hanya dengan melihat rekam medik pasien. Sehingga, perlu *follow up* lebih lanjut terkait identifikasi efek samping. Penggunaan Insulin pada penelitian ini lebih banyak digunakan dibandingkan dengan penggunaan antidiabetik oral. Hal ini sesuai dengan salah satu prinsip dari pemberian insulin yaitu pasien yang mempunyai kondisi klinis yang berat dalam hal ini seperti penyakit hati kronik dapat diberikan terapi insulin tentunya disesuaikan dengan kebutuhan klinis setiap pasien. Penggunaan antidiabetik baik oral maupun insulin pada pasien DMT2 dengan

sirosis hepatik perlu dilakukan pemantauan ketat terutama terkait efek samping yang timbul dan profil fungsi hati untuk mencegah terjadinya masalah terkait obat yang serius hingga peningkatan progresivitas penyakit.

Ucapan Terima Kasih

Penelitian ini didanai hibah internal Universitas Pakuan dengan nomor kontrak 77/LPPM-UP/VI/KPDP/2021. Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Pakuan dan RSUP Fatmawati yang telah mendukung dalam proses penelitian hingga selesainya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Adiwinata, R., Kristanto, A., Christianty, F., Richard, T., & Edbert, D. (2017). Tatalaksana Terkini Perlemakan Hati Non Alkoholik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2(1), 53. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v2i1.65>
- Aggarwal, M., Vishwas, G., & Chaudhary, S. (2022). A retrospective cross-sectional study to evaluate the adverse drug reactions reported in the tertiary care health center in Northern India. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 12(7), 952–952. <https://doi.org/10.5455/NJPPP.2022.12.08309202117122021>
- Ahmadih, H., & Azar, S. T. (2014). Liver disease and diabetes: Association, pathophysiology, and management. *Diabetes Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.01.003>
- Alfian, R. (2016). Kepatuhan Tentang Penggunaan Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus Di Poliklinik Banjarmasin Correlation Between the Knowledge and the Adherence in Diabetes Mellitus Patients Using Insulin At Internal Disease Polyclinic. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 1(1), 9–18.
- Almasdy, D., Sari, D. P., Suhatri, S., Darwin, D., & Kurniasih, N. (2015). Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Suatu Rumah Sakit Pemerintah Kota Padang – Sumatera Barat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(1), 104.

- <https://doi.org/10.29208/jsfk.2015.2.1.58>
- Asche, C. v., Mcadam-Marx, C., Shane-Mcwhorter, L., Sheng, X., & Plauschinat, C. A. (2008). Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *10*(8), 638–645.
<https://doi.org/10.1111/J.1463-1326.2007.00758.X>
- Candido, R., Wyne, K., & Romoli, E. (2018). A Review of Basal-Bolus Therapy Using Insulin Glargine and Insulin Lispro in the Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy*, *9*(3), 927–949.
<https://doi.org/10.1007/S13300-018-0422-4/TABLES/3>
- Dan, S., Pyruvat, G., Sgpt, T., Pasien, P., Melitus, D., Rsud, D. I., ... Gowa, K. A. B. (2019). *Gambaran kadar*. 9(November), 23–28.
- Edwina, D. A., Manaf, A., & Efrida, E. (2015). 102 Jurnal Kesehatan Andalas. 2015; 4(1) Pola Komplikasi Kronis Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RS. Dr. M. Djamil Padang Januari 2011 - Desember 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*, *4*(1), 102–106.
<https://doi.org/10.25077/jka.v4i1.207>
- Gimeno-Orna, J. A., Blasco-Lamarca, Y., Campos-Gutierrez, B., Molinero-Herguedas, E., Lou-Arnal, L. M., & García-García, B. (2015). Risk of mortality associated to chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A 13-year follow-up. *Nefrología*, *35*(5), 487–492.
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.09.012>
- Haryati, N., Rahmawati, F., & Wahyono, D. (2019). Penyesuaian Dosis Obat Berdasarkan Nilai Kreatinin Klirens pada Pasien Geriatri Rawat Inap di Rsup Dr. Kariadi Semarang, Indonesia. *Majalah Farmaseutik*, *15*(2), 75.
<https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v15i2.46447>
- Herawati, N. (2018). Insulin Glargine (IG): Analog Insulin Kerja-Panjang (long-acting). *BioTrends*, *9*(2).
- Joddy, R., Putra, S., Achmad, A., & P, H. R. (2017). *Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo Potential Side Effects of Anti-Diabetic Drug Therapy In Diabetes Mellitus Patients Based On Naranjo Algorithm*. *2*(2), 45–50.
- Khan, R., Foster, G. R., & Chowdhury, T. A. (2012). Managing diabetes in patients with chronic liver disease. *Postgraduate Medicine*, *124*(4), 130–137.
<https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2574>
- Kunutsor, S. K., Khan, H., & Laukkanen, J. A. (2015). Serum albumin concentration and incident type 2 diabetes risk: new findings from a population-based cohort study. *Diabetologia*, *58*(5), 961–967.
<https://doi.org/10.1007/s00125-015-3520-0>
- Kyriachenko, Y., Falalyeyeva, T., Korotkyi, O., Molochek, N., & Kobyljak, N. (2019). Crosstalk between gut microbiota and antidiabetic drug action. *World Journal of Diabetes*, *10*(3), 154.
<https://doi.org/10.4239/WJD.V10.I3.154>
- Lovena, A., Miro, S., & Efrida, E. (2017). Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, *6*(1), 5.
<https://doi.org/10.25077/jka.v6i1.636>
- Man Kovy. (2019). *Evaluasi penggunaan obat antidiabetes oral pada pasien Diabetes Melitus tipe II rawat jalan di RSUD. Prof. Dr. Soekandar tahun 2016*. Retrieved from <http://etheses.uin-malang.ac.id/id/eprint/16804>
- Marissa, Z., & Achmad, A. (2019). the Relation Between Dose and Duration Therapy With Adverse Effect. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, *4*(2), 85–90.
- Mintohardjo, D. I. R. (2015). *Analisis Potensi Interaksi Obat Diabetes Jakarta*. (April).
- Ni, H., Htoo Kyaw Soe, H., & Htet, A. (2012). Determinants of Abnormal Liver Function Tests in Diabetes Patients in Myanmar. *International Journal of Diabetes Research*, *1*(3), 36–41.

- <https://doi.org/10.5923/j.diabetes.20120103.02>
- Penerbit PB PERKENI. (2019).
- Rahayuningsih, N., Priatna, M., & Basar, B. S. (2018). Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetes Meliitus Tipe II Komplikasi Hipertensi pada Pasien Rawat Inap di RSUD dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya. *Prosiding Seminar Nasional Dan Diseminasi Penelitian Kesehatan*, (PENGGUNAAN OBAT ANTIDIABETES MELLITUS TIPE II), 216–223.
- Reza, A., JOURNAL, B. R.-D. M., & 2017, undefined. (2017). Perbedaan kadar sgot dan sgpt antara subyek dengan dan tanpa diabetes mellitus. *Ejournal3.Undip.Ac.Id*, 6(2), 158–166. Retrieved from <https://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico/article/view/18530>
- Robiyanto, R., Liana, J., & Purwanti, N. U. (2019). Kejadian Obat-Obatan Penginduksi Kerusakan Liver pada Pasien Sirosis Rawat Inap di RSUD Dokter Soedarso Kalimantan Barat. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), 274. <https://doi.org/10.25077/jsfk.6.3.274-285.2019>
- Rosdiana, D. (2017). Penggunaan Insulin Basal dalam Praktek Sehari-hari: Panduan Praktis untuk Dokter Umum. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 8(2), 53. <https://doi.org/10.26891/jik.v8i2.2014.53-57>
- Rosida, A. (2016). Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*, 12(1), 123. <https://doi.org/10.20527/jbk.v12i1.364>
- Udayani, N. N. W., & Meriyani, H. (2016). Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien DM Tipe 2 di UPT. Puskesmas Dawan II Kabupaten Klungkung Periode November 2015- Pebruari 2016. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2), 47–52. Retrieved from [http://www.journal.farmasisaraswati.ac.id/index.php/mento/article/view/antidiabetik oral](http://www.journal.farmasisaraswati.ac.id/index.php/mento/article/view/antidiabetik%20oral)
- Wira Tungadi, N. (2017). Hubungan Nilai Prothrombin Time dan Albumin Dengan Staging Pasien Sirosis Hepatis Di RSUD Dr. Wahidin Sudirohusodo. *Digilib.Unhas.Ac.Id*. Retrieved from http://digilib.unhas.ac.id/uploaded_files/temporary/DigitalCollection/MmI3ZTQ5YTFjMzJmMDEwNTE5YzBkNjM5MDQINTc3NGQ4OTg4NDk3OA==.pdf
- Xourgia, E., Papazafiropoulou, A., Papanas, N., & Melidonis, A. (2019). *Diabetes Centre, First Department of Internal Medicine, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece, 2 Diabetes Centre, Second Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis, Greece.* (2), 688–699.
- Yosmar, R., Inanta, N. P., & Sari, O. (2018). *Studi Prospektif Adverse Drug Reactions (ADRS) Obat Hipoglikemik Oral Terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Suatu Rumah Sakit, Padang.* 5(3), 169–175.
- Yusra, Y., Alvonico, T., & Adiyanti, S. S. (2020). Alkaline Phosphatase, Bilirubin, and Gamma-Glutamyl Transferase Profiles as Supporting Diagnosis in Liver Cirrhosis Based on Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index Score. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 8(1), 36–39. <https://doi.org/10.23886/ejki.8.I0923>.