

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes melitus (DM) adalah salah satu penyakit metabolic yang ditandai dengan adanya hiperglikemia baik oleh karena kelainan sekresi insulin, kerja ataupun keduanya (PERKENI, 2021). Terdapat 4 tipe utama diabetes melitus berdasarkan Perkeni 2021 yaitu tipe 1, yang ditandai dengan kurangnya produksi insulin dan tipe 2, yang disebabkan oleh penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh, DM gestasional dan DM tipe lain (PERKENI, 2021). Diabetes melitus tipe 2 merupakan 90% dari seluruh diabetes (Riskesdas, 2018).

Organisasi WHO memperkirakan terdapatnya perbedaan laju prevalensi DM tipe 2 yang signifikan pada beberapa tahun kedepan. International Diabetes Federation (IDF) memprediksikan bahwa pada tahun 2019 hingga 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta (PERKENI, 2021). Sebagian besar peningkatan diperkirakan akan terjadi di negara berkembang (WHO, 2016). Di Indonesia, prevalensi DM nasional adalah sebesar 8,5 persen atau sekitar 20,4 juta orang Indonesia terdiagnosis DM (PERKENI, 2021). Perkeni 2021 di Indonesia, prevalensi diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter sebesar 2% yang mana mengalami peningkatan 0,5% dari hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Sementara prevalensi menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% tahun 2013 menjadi 8,5% tahun 2018 (PERKENI, 2021)(Riskesdas, 2018).

Penanganan diabetes melitus tipe 2 sangat beragam, mulai dari terapi non farmakologis sampai terapi farmakologis. Terapi non farmakologis yang harus

diedukasikan kepada pasien meliputi menjaga pola makan, berolahraga. Terapi farmakologis untuk pasien diabetes melitus tipe 2 bermacam-macam mulai dari pemberian injeksi insulin maupun *Oral Anti Diabetes*. Setiap obat diabetes melitus memiliki keberagaman meliputi cara kerja, cara pemberian, efek samping, dll. Salah satu jenis obat diabetes melitus adalah metformin, yang merupakan salah satu OAD. Metformin bekerja secara tidak langsung pada insulin dengan cara menghambat proses glukoneogenesis dan glikogenolisis, memperlambat penyerapan glukosa pada usus, dan meningkatkan sensitifitas insulin dalam tubuh. Metformin dapat menurunkan glukosa darah hingga normoglikemi, sehingga pada konsumsi metformin tidak menyebabkan rasa lapar pada pasien (Thrasher, 2017). Pengobatan diabetes melitus tipe 2 bisa dengan monoterapi dan terapi kombinasi. Contoh lain obat diabetes melitus tipe 2 adalah sulfonilurea. Sulfonilurea merupakan salah satu OAD lain. Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh sulfonilurea yakni peningkatan berat badan dan hipoglikemia (Azoulay, *et al.*, 2018). Secara teoritis, perbedaan mendasar antara sulfonilurea dan metformin adalah dalam hal cara kerja dan efek samping.

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Soewandhie yang merupakan rumah sakit umum yang memungkinkan pasien penderita DM tipe 2 dari latar belakang yang berbeda dan belum pernah ada penelitian tentang perbedaan efektivitas kedua obat tersebut pada pasien DM tipe 2 di RSUD Dr. Soewandhie, sehingga mendorong dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dari obat diabetes melitus tipe 2 yang paling umum diberikan diantaranya Metformin dan Glimepiride pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Soewandhie.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas terapi metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie
2. Bagaimana efektivitas terapi sulfonilurea (glimepiride) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr,Soewandhie
3. Bagaimana efektivitas terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea (glimepiride) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie
4. Bagaimana perbandingan efektivitas obat antara terapi metformin, glimepiride (sulfonilurea) dan kombinasi keduanya pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie pada tahun 2019 ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui dan menganalisis perbandingan efektivitas obat berdasar kadar gula darah dari penggunaan metformin dan glimepiride (sulfonilurea) yang merupakan OAD oral yang paling umum digunakan di masyarakat untuk penyakit DM tipe 2 pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis efektivitas terapi metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie
2. Menganalisis efektivitas terapi sulfonilurea (glimepiride) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr,Soewandhie
3. Menganalisis efektivitas terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea (glimepiride) pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie

4. Menganalisis perbandingan efektivitas antara monoterapi metformin,sulfonilrea dan kombinasi metformin dan sulfonilurea pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr.Soewandhie

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi untuk mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya mengenai perbedaan kadar glukosa darah pada monoterapi metformin,sulfonilurea (glimepiride) serta kombinasi .keduanya pada diabetes melitus tipe 2 dan juga dapat memberikan data mengenai perbedaan kadar glukoa darah pada monoterapi metformin,sulfonilurea (glimepiride) dan kombinasi keduanya untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran dan pemahaman pada masyarakat penderita diabetes melitus agar mengetahui efek dari OAD oral yang umum digunakan di masyarakat diantaranya metformin dan glimepiride juga dapat menjadi referensi untuk pilihan obat yang ditujukan kepada pasien DM tipe 2.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah dan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan karena terganggunya sekresi insulin akibat disfungsi sel- β pankreas maupun resistensi insulin pada sel-sel tubuh (WHO, 2016). Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas tepatnya oleh sel β Langerhans yang berperan dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan asam amino serta berguna untuk pencernaan glukosa dari makanan ke dalam sel yang nantinya akan diubah menjadi energi yang dibutuhkan oleh otot dan jaringan untuk bekerja sesuai fungsinya. Penderita diabetes tidak dapat menyerap glukosa dengan normal yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia atau menumpuknya glukosa pada sirkulasi darah yang akan merusak jaringan. Singkatnya, Fungsi utama insulin adalah untuk penyimpanan nutrisi. Efek insulin pada jaringan utama, seperti hati, otot, jaringan adiposa adalah membantu dalam sintesis dan penyimpanan glikogen dan mencegah pemecahannya. Ketika insulin kekurangan atau rusak, glikogen tidak masuk ke jaringan dan terakumulasi dalam darah, menyebabkan hiperglikemia dan akhirnya diabetes. Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus berhubungan dengan komplikasi jangka panjang serta disfungsi dan kelainan beberapa organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (International Diabetes Federation, 2014).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut PERKENI (2021) klasifikasi diabetes melitus adalah sebagai berikut:

a. Diabetes melitus (DM) tipe 1

DM yang terjadi akibat kerusakan atau destruksi sel beta di pancreas, sehingga menimbulkan defisiensi insulin secara absolut. Penyebab kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik.

b. Diabetes melitus (DM) tipe 2

DM tipe 2 disebabkan oleh keadaan yang bervariasi, mulai dari resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative hingga dominan defisiensi insulin disertai resistensi insulin. Insulin dalam jumlah cukup namun tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula darah tinggi di dalam tubuh.

c. Diabetes melitus gestasional

Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

d. Diabetes melitus tipe lain

Penyebabnya sangat bervariasi. Diabetes melitus tidak spesifik mencakup sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatus, maturity diabetes of the young (MODY), penyakit eksokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis), DM yang disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

2.1.3 Etiologi Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan insulin dimana mekanisme penyebab Diabetes melitus tipe 2 memiliki dua masalah utama, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Insulin biasanya mengikat reseptor khusus pada permukaan sel. Pengikatan insulin pada reseptor ini menginduksi serangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa seluler. Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin dikaitkan dengan penurunan respon intraseluler, sehingga insulin tidak efektif dalam menstimulasi pengambilan glukosa ke dalam jaringan (Kenny and Dale, 2019).

Selain itu faktor genetik juga masih merupakan faktor utama dalam terjadinya DM tipe 2 dan juga terdapat beberapa faktor resiko penyebab terjadinya DM tipe 2 antara lain usia dan obesitas.

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas mekanisme (*egregious eleven*) yaitu: (PERKENI, 2021)

1. Kelainan sel beta pancreas dalam fungsinya untuk mensekresi insulin
2. Disfungsi sel alfa pancreas

Sel alfa berfungsi menghasilkan glukagon yang pada gilirannya dapat menyebabkan produksi glukosa hati (*produksi glukosa hepatik*) dalam keadaan basal meningkat.

3. Sel lemak

Sel lemak pada pasien diabetes melitus bersifat resisten terhadap efek dari insulin yaitu anti lipolysis sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas oleh terjadinya lipolysis. Asam lemak bebas ini selanjutnya memicu terjadinya proses gluconeogenesis dan resistensi insulin.

4. Otot

Pasien DM tipe 2 mengalami kelainan kerja insulin di sel otot oleh karena adanya kelainan fosforilasi tirosin, sehingga dapat terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa.

5. Otak: resistensi insulin di otak dapat meningkatkan nafsu makan

6. Hepar: resistensi insulin yang berat dapat memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*produksi glukosa hepar*) meningkat.
7. Kolon/mikrobiota: perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia.
8. Usus halus: aluran pencernaan juga memiliki peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga meningkatkan glukosa darah setelah makan.
9. Ginjal: pasien DM mengalami ekspresi gen SGLT-2 yang berlebihan sehingga menyebabkan kelainan reabsorpsi glukosa dalam tubulus ginjal dengan hasil akhir peningkatan kadar glukosa darah
10. Lambung: pada pasien dengan DM terjadi penurunan kadar amylin yang menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar glukosa *postprandial*.
11. Sistem imun: inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam menginduksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme insulin.

Pada pasien dengan diabetes tipe 2, terutama pada tahap awal, Selain gula darah yang sering tinggi, kadar insulin yang cukup dapat dideteksi dalam darah. Onset patofisiologi diabetes tipe 2 bukan karena kurangnya sekresi insulin, tetapi karena tidak aktifnya sel target insulin atau ketidakmampuan untuk merespon insulin dengan baik. Kondisi ini disebut "resistensi insulin".

Selain resistensi insulin, juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Oleh karena itu, tidak terjadi destruksi autoimun sel β Langerhans seperti pada DM tipe 1. Dengan demikian, defisiensi insulin pada penderita DM tipe 2 bersifat relatif, bukan absolut sehingga untuk pengobatan tidak memerlukan terapi insulin.

Pada diabetes tipe 2, jumlah insulin normal atau lebih tinggi, tetapi jumlah reseptor insulin pada permukaan sel lebih rendah. Reseptor insulin dapat dibandingkan dengan lubang kunci sel. Dalam keadaan ini, jumlah insulin tinggi, tetapi tidak ada reseptor. Karena lebih sedikit glukosa yang masuk ke dalam sel, sel kekurangan glukosa dan glukosa vaskular meningkat.

Sel β di kelenjar pankreas mensekresi insulin dalam dua tahap. Fase pertama sekresi insulin terjadi setelah stimulasi glukosa dan ditandai dengan peningkatan kadar gula darah, sedangkan fase kedua sekresi insulin terjadi kira-kira 20 menit kemudian. Pada fase awal perkembangan diabetes melitus, Sel β mengalami gangguan pada sekresi insulin tahap awal artinya sekresi insulin tidak dapat mengkompensasi resistansi insulin tanpa pengobatan yang tepat dan pada tahap penyakit selanjutnya pasien DM tipe 2 mengalami kerusakan sel β pankreas secara bertahap dan akhirnya menyebabkan defisiensi insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Berbagai gejala dapat ditemukan dalam diabetes, menurut Perkeni 2021 antara lain: (PERKENI, 2021)

1. Gejala klasik DM berupa: Poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.

Poliuria (sering buang air kecil) adalah salah satu gejala awal diabetes yang terjadi ketika jumlah glukosa melebihi toleransi ginjal dan glukosa dalam urin bercampur dengan air untuk sehingga membuat volume urin menjadi besar. Polidipsia (minum dalam jumlah banyak) disebabkan oleh hiperglikemia, dan tekanan osmotik yang menyebabkan sel-sel somatik mengalami dehidrasi berat yang

menyebabkan keluarnya cairan dari sel. Diuresis osmotik terjadi ketika glukosa diekskresikan dalam urin. Efek keseluruhannya adalah hilangnya cairan dalam jumlah banyak dalam urin. Polifagia (Banyak makan) terjadi karena rendahnya kadar glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga terjadi metabolisme tubuh secara cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa selama pembentukan ATP. Akibatnya, tubuh terasa ingin mengonsumsi lebih banyak glukosa dalam waktu yang relatif singkat dibandingkan orang tanpa penyakit DM tipe 2.

2. Keluhan lain berupa: badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita

2.1.6 Diagnosa Diabetes Melitus tipe 2

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis DM dapat dipastikan apabila hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl atau hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik. Selain itu juga dengan pemeriksaan hbA1c dengan hasil $\geq 6,5\%$ dan pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram (PERKENI, 2021).

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

Sumber: Perkeni, 2021

Gambar 2.1 Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes

2.2 Tatalaksana DM tipe 2

A. Tujuan terapi

Tujuan terapi secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penderita

Diabetes meliputi: (PERKENI, 2021)

1. Jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup dan mengurangi resiko komplikasi akut
2. Jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas mikroangiopati dan makroangiopati
3. Tujuan akhir: turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

B. Sasaran Terapi

Tabel 2.1 Target Tatalaksana Diabetes menurut ADA (2002)

Parameter	Kadar Ideal Yang Diharapkan
Kadar Glukosa Darah Puasa	80-120mg/dl
Kadar Glukosa Plasma Puasa	90-130mg/dl
Kadar Glukosa Darah Saat Tidur (Bedtime blood glucose)	100-140mg/dl
Kadar Glukosa Plasma Saat Tidur (Bedtime plasma glucose)	110-150mg/dl
Kadar Insulin	<7 %
Kadar HbA1c	<7mg/dl
Kadar Kolesterol HDL	>45mg/dl (pria)
Kadar Kolesterol HDL	>55mg/dl (wanita)
Kadar Trigliserida	<200mg/dl
Tekanan Darah	<130/80mmHg

C. Jenis terapi

1. Terapi non farmakologi

Terapi non farmakologi pada pasien diabetes melitus tipe 2 meliputi:(PERKENI, 2021)

- Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat
- Edukasi mengenai seputar penyakit DM, makna dan perlunya pengendalian serta pemantauan DM secara berkesinambungan dan komplikasi DM

- Terapi nutrisi medis: komposisi makanan yang terdiri dari karbohidrat 40-65%, lemak 20-25%, protein 10%, mengurangi makanan berlemak, kolesterol dan natrium (garam)
- Pengurangan berat badan
- Latihan fisik secara teratur 3-5 kali dalam seminggu selama 30-45 menit atau total 150 menit per minggu
- Tidak merokok
- Tidak mengonsumsi alkohol

2. Terapi farmakologi

Terapi DM tipe 2 dengan gagal jantung dapat menggunakan OAD oral antara lain metformin dan glimepiride (sulfonylurea) dengan memperhatikan resiko yang ditimbulkan terhadap gagal jantung dan juga dengan mempertimbangkan efek fisiologi terhadap tubuh.

2.3 Profil Obat

2.3.1 Metformin

a. Farmakokinetik

Absorpsi: Perlahan dan tidak diserap lengkap dari saluran makanan. Makanan dapat mengurangi dan menunda penyerapan. Bioavailabilitas absolut :50-60% (puasa), berkurang jika dikonsumsi bersama makanan. Waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak: 2-3 jam

Distribusi: Berkonsentrasi di hati, ginjal, dan saluran pencernaan, berpartisi menjadi eritrosit. Melewati plasma dan memasuki ASI. Tidak mengikat protein plasma.

Metabolisme: Studi menggunakan metformin dosis tunggal pada subjek normal menunjukkan bahwa metformin diekskresikan sebagai obat yang tidak berubah dalam

urin dan tidak mengalami metabolisme hati (tidak ada metabolit yang diidentifikasi pada manusia) atau ekskresi bilier.

Ekskresi: Via urine (sekitar 90% sebagai obat yang tidak berubah. Waktu paruh eliminasi: 6,2 jam (plasma); 17,6 jam (darah)

b. Farmakodinamik

Metformin adalah obat antihiperglikemik biguanide yang menurunkan kadar glukosa darah dengan menurunkan produksi glukosa hepatis (glukoneogenesis), menurunkan absorpsi glukosa usus, dan meningkatkan sensitivitas insulin di hepar dan otot dengan meningkatkan *uptake* dan pemanfaatan glukosa perifer. Proses di atas menyebabkan penurunan glukosa darah, mengelola diabetes tipe II dan memberikan efek positif pada kontrol. Pada penelitian yang dilakukan di Jepang menunjukkan bahwa kemanjuran penggunaan metformin dosis tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Jepang. Efikasi dan keamanan metformin serupa ketika digunakan baik dua kali sehari atau tiga kali sehari (Kanto, *et al*, 2018). Berbeda dengan obat golongan sulfonilurea, yang menyebabkan hiperinsulinemia, sekresi insulin tidak berubah dengan penggunaan metformin. Metformin juga menurunkan kadar TG dan LDL yang bersirkulasi dan meningkatkan HDL. Metformin juga menurunkan gula darah pada DM tipe 2 tanpa menyebabkan hipoglikemia. Manfaat lain yang umum dijumpai pada obat ini juga adalah *modest weight loss*.

Setelah konsumsi, transporter kation organik-1 (OCT1) bertanggung jawab untuk penyerapan metformin ke dalam hepatosit (sel hati). Karena obat ini bermuatan positif, obat ini terakumulasi dalam sel dan mitokondria karena potensi membran melintasi membran plasma serta membran dalam mitokondria. Metformin menghambat mitokondria 1 kompleks, mencegah produksi ATP mitokondria yang

menyebabkan peningkatan rasio sitoplasma ADP:ATP dan AMP:ATP . Perubahan ini mengaktifkan AMP-activated protein kinase (AMPK), enzim yang memainkan peran penting dalam regulasi glukosa metabolisme 1. Selain mekanisme ini, AMPK dapat diaktifkan oleh mekanisme lisosom yang melibatkan aktivator lain. Setelah proses ini, peningkatan rasio AMP:ATP juga menghambat enzim fruktosa-1,6-bisfosfatase, mengakibatkan penghambatan glukoneogenesis, sementara juga menghambat adenilat siklase dan menurunkan produksi siklik adenosin monofosfat (cAMP) 6, turunan dari ATP digunakan untuk pensinyalan sel . AMPK yang diaktifkan memfosforilasi dua isoform enzim asetil-KoA karboksilase, sehingga menghambat sintesis lemak dan menyebabkan oksidasi lemak, mengurangi simpanan lipid hati dan meningkatkan sensitivitas hati terhadap insulin.

Di usus, metformin meningkatkan metabolisme glukosa anaerobik di enterosit (sel usus), yang menyebabkan penurunan uptake glukosa bersih dan peningkatan pengiriman laktat ke hati. Studi terbaru juga melibatkan usus sebagai situs utama aksi metformin . Beberapa cara metformin dapat berperan pada usus adalah dengan meningkatkan metabolisme glukosa dengan meningkatkan glukagon-like peptide I (GLP-1) serta meningkatkan pemanfaatan glukosa di usus (Rena *et al*,2019)

Onset: Dalam beberapa hari.

c.Indikasi

Diabetes Melitus tipe 2 (Lini pertama untuk DM tipe 2 sekaligus pilihan pertama pada pasien DM dengan berat badan berlebih)

d.kontraindikasi

Gangguan fungsi ginjal,ketoasidosis, hipoksia penyebab penyakit akut atau kronis (misalnya jantung yang tidak stabil dan kegagalan pernapasan,infark miokard baru -