

Penggunaan Insulin untuk Pasien Diabetes Melitus dari Generasi ke Generasi

Diporapdwijoyo Sinoputro*, Felicia Rezkhi Putri*, Givela Harsono Jomeiputri*, Lia Angelina Simbolon*, Maria Priscilla*, Novy Triandani Limbong*, Nurul Aisyah Binti Ismail*, Rebecca Yolanda*, Sumindah*, Sylvia Asteria*, Johannes Hudyono**

* : Kepaniteraan Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana

** : Dosen Ilmu Kedokteran Okupasi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana
Alamat Korespondensi: Sylvia Asteria, chiir.4eva@live.com

Abstrak

Diabetes melitus adalah suatu penyakit kronik metabolik atau kondisi dimana terjadi peningkatan glukosa darah karena gangguan sekresi, atau resistensi hormon insulin ataupun keduanya, yang umumnya diterapi dengan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dan bila tidak tercapai target terapinya, harus di tambah injeksi insulin. Insulin pertama kali ditemukan pada tahun 1923. Pada awal mulanya, generasi insulin yang digunakan menggunakan insulin hewan seperti anjing, sapi, dan babi. Kemudian generasi tersebut digantikan dengan generasi insulin manusia dan generasi analog insulin. Semakin berkembangnya teknologi, insulin pun memiliki banyak jenis dan cara pemakaian yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Secara umum, insulin berperan dalam penggunaan glukosa oleh sel tubuh untuk pembentukan energi. Hal ini dapat mengkompensasi fungsi sel beta pankreas. Insulin juga memiliki efek lain yang menguntungkan dalam kaitannya dengan komplikasi diabetes mellitus. Indikasi, kontraindikasi serta efek samping insulin perlu diperhatikan dalam penggunaan insulin ini.

Kata kunci: diabetes melitus, generasi insulin.

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease or a condition where there is an increase glucose in the blood, usually due to impaired secretion or resistance of the insulin hormone or both, that generally treated with oral hypoglycemic agents and if not achieved the target of the therapy, insulin injection should be added. Insulin was first discovered in 1923. In the beginning, the generation of insulin used to use insulin animals such as dogs, cows, and pigs. Later generations are replaced by generation of human insulin and insulin analogues generation. In this period, insulin having many kinds and method of application adapted to the needs of patients. Normally, insulin is a hormone made by the pancreas that allows our body to use glucose from carbohydrates in the food for source of energy. Therefore insulin can compensate the function of pancreatic beta cells. Insulin have other benefit effects in overcoming the complication of diabetes mellitus. Indications, contraindications and side effects of insulin need attention for their use.

Keywords: diabetes mellitus, generation of insulin.

Pendahuluan

Insulin adalah hormon yang mengubah glukosa menjadi glikogen, dan berfungsi mengatur kadar gula darah bersama hormon glukagon. Kekurangan insulin karena kelainan genetik pada pankreas, menyebabkan seseorang menderita diabetes melitus (kencing manis) baik tipe 1 (DMT1) di mana pankreas tidak memproduksi insulin maupun tipe 2 (DMT2) di mana terjadi gangguan sekresi maupun resistensi insulin, yang berdampak sangat luas terhadap kesehatan, mulai kelainan jantung, ginjal, mata (kebutaan) hingga impotensi.

Penemuan insulin lebih dari 80 tahun yang lalu merupakan salah satu penemuan terbesar dalam dunia kedokteran abad ke-20. Saat ini, penggunaan insulin mengalami kemajuan yang pesat. Beberapa kemajuan itu antara lain dalam hal jumlah penggunaan insulin per pasien, perbaikan mutu insulin, dan cara penggunaan insulin. Kemajuan di bidang bioteknologi yang lain diantaranya adalah sintesis insulin dengan bantuan bakteri yang biasa terdapat di usus besar yaitu *Escherichia coli*. Teknologi dasar proses ini disebut dengan bioteknologi plasmid atau rekayasa genetik.¹

Sebelum ditemukan teknik sintesis insulin, hormon ini hanya bisa diperoleh dari ekstraksi pankreas babi atau sapi, dan sangat sedikit insulin bisa diperoleh. Setelah ditemukan teknik sintesis insulin di bidang bioteknologi inilah, harga insulin bisa ditekan dengan sangat drastis sehingga bisa membantu para pasien diabetes melitus..

Sejarah Penemuan Insulin

Penemuan insulin lebih dari 80 tahun yang lalu merupakan salah satu penemuan terbesar dalam dunia kedokteran abad ke-20. Hal ini berawal dari seorang ahli fisiologis kebangsaan Inggris, Sir Edward Albert Sharpey-Schafer pada tahun 1910.

Dikatakan bahwa pankreas telah membawanya ke penemuan zat yang biasanya akan diproduksi pada orang normal yaitu insulin. Kata insulin berasal dari bahasa Latin yaitu *insula* yang berarti pulau, suatu pulau sebagai penghasil pulau Langerhans di pankreas.²

Elliott Joslin menerbitkan edisi pertama dari “Pengobatan Diabetes Melitus” pada tahun 1916. Sebagai seorang dokter dan pendidik, Joslin dikenal di seluruh dunia sebagai salah satu tokoh yang paling berpengaruh dalam perawatan diabetes.²

Ketika memasuki tahun 1920 di Universitas Toronto, Kanada, dokter Fredrick G. Banting beserta asistennya Charles H. Best melakukan penelitian dengan menggunakan anjing. Anjing pertama diambil pankreasnya dan menimbulkan gejala pada anjing tersebut seperti kenaikan gula darah, mudah haus, minum banyak air, sering buang air kecil, dan semakin hari semakin lemah. Anjing tersebut didiagnosis terkena diabetes. Setelah itu, mereka membuat substansi dari pankreas anjing lain dan kemudian disuntikan ke anjing pertama. Hasilnya kadar gula darahnya menurun, dan terlihat lebih sehat dan kuat. Kemudian mereka memutuskan untuk menggunakan pankreas dari anak sapi. Pada saat ini juga kolega mereka mengusulkan agar substansi tersebut diberi nama insulin.²

Pada akhir tahun 1921, ahli biokimia James B. Collip bergabung ke dalam tim peneliti Banting dan Best. Collip memiliki tugas untuk membuat insulin supaya dapat digunakan pada manusia dengan cara memurnikan ekstrak insulin anjing tersebut. Pada Januari 1922 di Kanada, seorang anak laki-laki berumur 14 tahun bernama Leonard Thompson sebagai pasien diabetes penerima insulin pertama. Percobaan tersebut sukses besar, dan penelitian insulin Banting dan Best pun semakin luas. Banting, Best, Collip, dan profesor J.J.R. Macleod yang memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian di Universitas Toronto, menerima nobel

penghargaan dibidang fisiologi atau kedokteran.²

Insulin dari Hewan

Insulin hewan merupakan jenis pertama dari insulin yang diberikan kepada manusia untuk mengobati diabetes. Insulin yang dimaksud berasal dari sapi dan babi. Hingga tahun 1980-an, insulin hewan merupakan satu-satunya pengobatan untuk diabetes yang tergantung insulin atau yang dikenal dengan diabetes tipe 1. Pada masa sekarang, penggunaan insulin hewan sebagian besar telah diganti dengan insulin manusia dan insulin analog manusia (*human analogue insulin*) meskipun insulin hewan masih tersedia seperti *hypurin porcine neutral* dan *hypurin bovine neutral* dari golongan *short acting*, *hypurin porcine isophane* dan *hypurin bovine isophane* dari golongan *intermediate acting*, *hypurin bovine lente* dan *hypurin bovine PZI (Protamine Zinc Insulin)* dari golongan *long acting*, dan *hypurin porcine 30/70* dari golongan *premixed*.^{2,3}

Mulai tahun 1922, dalam menghadapi permintaan yang besar untuk jenis obat baru, beberapa perusahaan diberikan izin oleh Universitas Toronto untuk memproduksi insulin. pada tahun inilah insulin mulai diproduksi secara masal.²

Pada tahun 1936, *protamine* yang merupakan protein dengan berat rendah yang ditemukan dalam sperma ikan digunakan untuk mengembangkan insulin kerja lambat (*long acting insulin*). Dengan tersedianya *protamine* serta *zinc*, akhirnya insulin kerja lambat pertama diproduksi. Insulin jenis ini memiliki efek yang dirasakan cukup lama, yaitu sekitar 20 hingga 24 jam di dalam darah. Insulin bentuk ini diperlukan untuk tujuan mempertahankan insulin basal yang konstan. Insulin *glargine*, insulin *ultralente*, *Protamine Zinc Insulin (PZI)* merupakan contoh dari insulin kerja panjang.^{2,4}

Para peneliti menghasilkan jenis insulin yang bekerja sedikit lebih cepat dari sebelumnya pada tahun 1950. Insulin kerja menengah (*intermediate acting*) memiliki mula kerja 2-6 jam setelah disuntikkan ke dalam tubuh dan akan mencapai puncaknya dalam 4-14 jam. Efeknya dapat bertahan sampai dengan 20 jam. Insulin jenis ini dibuat dengan menambahkan bahan yang dapat memperlama kerja obat dengan cara memperlambat penyerapan insulin kedalam darah. Dengan menambah *protamine (NPH/Neutral Protamine Hagedorn)* atau insulin *zinc* (pada insulin *lente*), maka bentuknya menjadi suspensi yang akan memperlambat absorpsi sehingga efek menjadi lebih panjang.^{2,4,5}

Tahun 1951, insulin *lente*, *semilente*, dan *ultralente* sudah dikembangkan. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Jersild, 1.000 pasien dengan diabetes tipe 1 yang beralih dari *NPH* untuk insulin *lente* dan *semilente*, dan dari jumlah ini terdapat 936 pasien dengan gula darah dapat dikendalikan memuaskan dengan dosis tunggal pada pagi hari. Pasien lain memerlukan dosis tambahan dengan injeksi kedua di malam hari.^{2,6}

Memasuki tahun 1955, diperkenalkan obat *sulfonylurea* oral yang bisa merangsang pankreas menghasilkan lebih banyak insulin. Kemudian pada tahun 1956, obat anti diabetik pertama yaitu *sulfonamide (tolbutamide, carbutamide)* dan turunan *biguanide (metformin, phenformin)* mulai dipasarkan. Sebelum ini, obat untuk diabetes tipe 2 hanyalah insulin.²

Pada tahun 1959, pertama kali ditemukan berbagai tipe diabetes yang membutuhkan insulin. Dengan menggunakan teknologi radio immunoassay, Solomon Berson dan Rosalyn Yalow dapat mengukur kadar insulin dalam darah. Mereka mendapati sebagian pasien diabetes masih dapat menghasilkan insulin sendiri di mana mereka kemudian membagi jenis DM sebagai *insulin dependent* yaitu untuk

diabetes melitus tipe 1 dan *non insulin dependent* yaitu dikenal sebagai diabetes melitus tipe 2.²

Insulin Manusia (*Human Insulin*)

Insulin manusia dikembangkan dari tahun 1960-an hingga 1970-an dan disetujui untuk digunakan pada tahun 1982. Insulin manusia merupakan produk yang merupakan insulin sintesis yang diciptakan di laboratorium di dalam bakteri *Escherichia coli* untuk meniru insulin asli pada manusia. Para peneliti membutuhkan protein yang memproduksi insulin manusia dan protein ini didapat melalui serangkaian asam amino yang disintesis oleh DNA. Beberapa contoh *human insulin* yang beredar sekarang adalah Humulin S, Actrapid, dan insuman *rapid* dari golongan *short acting*; Humulin I, insuman basal, dan insulatard yang merupakan jenis-jenis *NPH* dari golongan *intermediate acting*; Humulin M2, M3 and M5 serta insuman comb 15, 25 dan 50 dari golongan *premixed*.^{1,3}

Pada tahun 1963 hingga 1966, insulin manusia disintesis secara kimiawi di Jerman, China, dan Amerika Serikat. Hasil dari kerja ini menunjukkan bahwa insulin manusia beserta protein lainnya yang ada pada manusia dapat disintesis. *Ames Company* memperkenalkan cara strip untuk tes—glukosa darah dengan menggunakan kode warna tahun 1964.^{2,7,8}

Pada tahun 1971, reseptor insulin ditemukan. Reseptor insulin ditemukan di membran sel. Reseptor insulin adalah suatu protein kinase yang merupakan glikoprotein-glikoprotein membran dan juga merupakan suatu tetramer yang terdiri dari dua sub unit α dan dua sub unit β dalam konfigurasi $\alpha\beta$ yang dihubungkan dengan ikatan disulfida. Penemuan ini menimbulkan kemungkinan bahwa kehilangan atau rusaknya reseptor insulin akan menimbulkan terganggunya glukosa yang masuk ke dalam sel, sehingga terjadi resistensi insulin pada diabetes tipe 2.²

Insulin U100 telah diperkenalkan pada tahun 1972. Dengan tersedianya insulin konsentrasi tunggal dan insulin dengan jarum suntik yang ditandai hanya dengan skala U100, mengurangi frekuensi pemberian dosis.²

Tahun 1975, sintesis insulin telah disintesis sepenuhnya di laboratorium Ciba Geigy-di Basel. Dalam uji klinis, ditemukan 6 pasien dengan diabetes dapat diobati dengan insulin U100 sampai 2 minggu.

Pada tahun 1967, pertama kalinya pompa insulin diciptakan. Pada pemakaian pompa insulin didapatkan alat pompa kecil yang dipasang di bawah kulit yang kemudian akan mengeluarkan insulin ke dalam rongga perut atau ke dalam pembuluh darah vena. Cara ini banyak memberikan hasil yang baik, dapat mengontrol glukosa darah dengan teratur sampai bertahun-tahun, metabolisme karbohidrat dan lainnya membaik.^{2,5}

Rosalyn Yalow dianugerahi *Nobel Prize* dalam fisiologi dan kedokteran untuk karyanya dalam mengukur insulin dalam tubuh pada tahun 1977. Peneliti Boston mengembangkan tes untuk mengukur glikosilasi hemoglobin (A1C). Pengujian A1C menjadi standar emas untuk mengukur kontrol diabetes jangka panjang.²

Tahun 1978, pompa insulin *portable* diperkenalkan dan peneliti mendapatkan kadar glukosa darah normal pada pasien yang menggunakannya. Namun, karena ukurannya yang besar, sehingga tidak praktis untuk digunakan saat ini.²

Pengenalan konsep basal dan bolus insulin di tahun 1980 memungkinkan ‘terapi insulin intensif’ untuk digunakan di klinik untuk secara efektif mengobati orang dengan diabetes tipe 1. *Long acting insulin* merupakan insulin basal yang berarti hanya diberikan satu kali sehari. Insulin basal terbaik adalah analog insulin yang diperpanjang masa kerjanya seperti insulin glargine atau insulin detemir. Insulin ini hanya dapat digunakan satu kali sehari dan memberikan efek insulin yang cukup konstan selama 24 jam. Selain *long acting insulin*, dapat juga digunakan insulin kerja menengah seperti *NPH*.

Insulin ini harus diberikan dua kali sehari mengingat efek puncaknya 7-8 jam dan tidak akan bertahan lama selama 20 jam. Untuk bolus insulin, digunakan *short acting analog* seperti insulin lispro, insulin aspart, dan insulin glulisine yang mulai bekerja dalam beberapa menit.^{2,4,5}

Tahun 1982, *Food and Drug Administration (FDA)* menyetujui insulin manusia yang dihasilkan oleh bakteri diubah secara genetik. Insulin sintesis yang dikenal dengan insulin manusia berbeda dengan insulin yang berasal dari hewan. Insulin manusia memiliki keuntungan dari insulin hewan yaitu memungkinkan reaksi alergi menjadi lebih kecil. Insulin akhirnya diproduksi dan disebar secara luas. Humulin R (*insulin human recombinant*), Humulin N (*NPH*), Actrapid, serta Monotard dari golongan insulin kerja sedang (*intermediate acting insulin*) merupakan contoh yang paling mirip dengan insulin manusia.²

Analog Insulin

Pada pertengahan tahun 1990, peneliti mulai memperbaiki cara insulin manusia bekerja dalam tubuh dengan mengubah urutan asam amino dan menciptakan analog. Analog insulin lebih sedikit dan lebih mudah menyebar ke dalam darah, yang memungkinkan insulin untuk segera mulai bekerja di tubuh setelah disuntikan. Beberapa tipe analog insulin yang tersedia saat ini adalah Humalog dan Novorapid dari golongan *rapid acting*; Lantus, Levemir, dan Tresiba dari golongan *long acting*; Humalog Mix 25, Humalog Mix 50, dan NovoMix 30 dari golongan *premixed*.^{2,3}

Sejak tahun 1996, analog insulin yang berbeda telah diperkenalkan di seluruh dunia seperti insulin lispro, dan produk insulin lainnya. Insulin lispro diperkenalkan sebagai insulin kerja cepat (*rapid acting insulin*) dimana ketika dilakukan injeksi, insulin akan mencapai darah dalam waktu 15 menit kemudian akan mencapai waktu puncak saat 30

hingga 90 menit kemudian dan dapat bertahan selama 4-5 jam. Akibatnya waktu pemberian menjadi lebih dekat dengan waktu makan, bahkan dapat diberikan saat makan, serta risiko hipoglikemia *post-prandial* menjadi lebih kecil. Insulin aspart serta insulin glulisine merupakan beberapa contoh dari insulin jenis ini.^{2,4}

Pada tahun 2002, Pengobatan dengan anti-CD3 antibodi monoklonal dan hOKT3gamma1(Ala-Ala) mengurangi gangguan produksi insulin dan meningkatkan kendali metabolik selama tahun pertama dari mayoritas pasien diabetes tipe 1.²

Indikasi dan Kontraindikasi Penggunaan Insulin

Penggunaan insulin pada pasien diabetes melitus diindikasikan pada pasien dengan penurunan berat badan yang cepat, menderita ketoasidosis, asidosis laktat, dan koma hiperosmolar, pasien diabetes melitus yang mengalami stress berat seperti infeksi sistemik, operasi berat, diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol, serta diabetes melitus yang tidak berhasil dengan pengobatan OHO dosis maksimal. Pada pasien hipoglikemi dan hipersensitif pada insulin dikontraindikasikan pada penggunaan insulin.^{9,10}

Manfaat Insulin

Insulin berperan dalam penggunaan glukosa oleh sel tubuh untuk pembentukan energi. Apabila tidak ada insulin maka sel tidak dapat menggunakan glukosa sehingga proses metabolisme menjadi terganggu. Dalam penggunaannya, insulin bekerja membantu pembakaran dan penyerapan glukosa oleh sel badan, mengimbangkan paras glukosa didalam darah dan mencegah kencing manis, membantu sel menyimpan tenaga dalam bentuk glukosa didalam hati, serta membantu proses penyimpanan glukosa berlebihan dalam bentuk lemak didalam

hati.

Insulin yang diberikan lebih dini dan dan lebih agresif menunjukkan hasil klinis yang lebih baik terutama berkaitan dengan masalah glukotoksisitas. Hal tersebut diperlihatkan oleh perbaikan fungsi sel beta pankreas. Insulin juga memiliki efek lain yang menguntungkan dalam kaitannya dengan komplikasi diabetes melitus. Terapi insulin dapat mencegah kerusakan endotel, menekan proses inflamasi, mengurangi kejadian apoptosis, dan memperbaiki profil lipid. Dengan demikian, secara ringkas dapat dikatakan bahwa klinis pasien yang diberikan terapi insulin akan lebih baik. Insulin, terutama insulin analog, merupakan jenis yang baik karena memiliki profil sekresi yang sangat mendekati pola sekresi insulin normal atau fisiologis.¹¹

Efek Samping Insulin

Efek samping akibat penggunaan terapi insulin salah satunya yaitu hipoglikemia. Hipoglikemi merupakan efek samping yang paling sering terjadi dan terjadi akibat dosis insulin yang terlalu besar, tidak tepatnya waktu makan dengan waktu tercapainya kadar puncak insulin, atau karena faktor yang meningkatkan sensitivitas terhadap insulin seperti insufisiensi adrenal atau pituitari, ataupun kerja fisik yang berlebihan.¹²

Selain hipoglikemi, efek samping lain yang dapat terjadi adalah reaksi alergi dan resistensi dari insulin sendiri. Penggunaan insulin rekombinan dan insulin yang lebih murni telah dapat menurunkan insiden reaksi alergi dan resistensi. Meski demikian kadang-kadang reaksi tersebut masih dapat terjadi akibat adanya bekuan atau terjadinya denaturasi preparat insulin, atau kontaminan, atau akibat pasien sensitif terhadap senyawa yang ditambahkan dalam proses formulasi preparat insulin. Reaksi alergi lokal pada kulit yang sering terjadi akibat IgE atau resistensi akibat timbulnya antibodi IgG.⁹

Lipoatrofi jaringan lemak subkutan ditempatkan suntikan dapat timbul akibat varian respon imun terhadap insulin. Sedangkan lipohipertrofi dimana terjadi penumpukan lemak subkutan terjadi akibat efek lipogenik insulin yang kadarnya tinggi pada daerah tempat suntikan.¹²

Efek samping lainnya seperti edema, rasa kembung di abdomen dan gangguan visus timbul pada banyak pasien diabetes dengan hiperglikemia hebat atau ketoasidosis yang sedang diterapi dengan insulin. Umumnya edema akan menghilang dalam beberapa hari atau minggu kecuali bila ada gangguan fungsi jantung atau ginjal.¹²

Kesimpulan

Insulin merupakan salah satu terapi yang penting bagi pasien diabetes. Karena penggunaannya semakin meningkat dan perkembangan zaman semakin pesat, mutu dan cara penggunaan insulin menjadi semakin baik. Mekanisme kerja insulin yaitu memetabolisme karbohidrat tubuh untuk menghasilkan glukosa, glukosa tersebut selanjutnya diabsorpsi di saluran pencernaan menuju ke aliran darah untuk dioksidasi di otot sehingga menghasilkan energi. Insulin yang digunakan bagi pasien diabetes terdapat berbagai jenis berdasarkan dari masa kerja insulin tersebut. Meskipun fungsi utama dari insulin adalah menurunkan kadar glukosa darah, namun terkadang dapat menyebabkan hipoglikemi bagi pasien dan itu merupakan salah satu efek samping tersering. Oleh karena itu, pada pasien hipoglikemi dan hipersensitif terhadap insulin, obat ini dikontraindikasikan.

Daftar Pustaka

1. Teuscher A. Insulin a voice for choice. Switzerland: University of Bern Medical School Foundation Nutrition and Diabetes; 2007.p.117-9.

2. History of diabetes. Am Diabetes Association 2014. Diunduh dari www.diabetes.org, 10 April 2015.
3. Insulin. Diabetes.co.uk 2015. Diunduh dari www.diabetes.co.uk, 11 April 2015.
4. Sheeja VS, Reddy MH, Joseph J, Reddy D. Insulin therapy in diabetes management. *Int J of Phar Scie Rev and Res* 2010; 2(2): 98-105.
5. Tandra H. Terapi insulin. Dalam: Segala sesuatu yang harus anda ketahui tentang diabetes. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama; 2007.h. 217-30.
6. Jersild M: Insulin zinc suspension; four years' experience. *Lancet* 1956; 271: 1009–13.
7. Kung YT, Da YC, Huang WT, et al: Total synthesis of crystalline insulin. *Sci Sin* 1966; 15: 544.
8. Katsoyannis PG, Tometsko A, Zalut C: Insulin peptides XII. Human insulin generation by combination of synthetic A and B chains. *J Am Chem Soc* 1966; 88: 186.
9. Soegondo S. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus terkini. Dalam: Soegondo S dkk (eds). *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu*. Jakarta: FKUI; 2007.
10. Soegondo S, Purnamasari D. Sindroma metabolik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-2. Jakarta: Interna Publishing; 2009.h.1865-72.
11. Perdana P. Petunjuk praktis terapi insulin pada pasien diabetes melitus. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2008.h. 9-12.
12. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, editor. Insulin dan antidiabetik oral. Dalam: Suherman SK. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: FKUI. h.481-95

