

# PENGARUH PENGGUNAAN OBAT PIRACETAM DAN CITICOLINE TERHADAP STROKE ISKEMIK DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH (RSUD) HAJI MAKASSAR

Asrul Ismail, Gemy Nastity Handayany, Andi Tantri Nurul Mukmin

Jurusan Farmasi FKIK, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

Email: [asrul.ismail@uin-alauddin.ac.id](mailto:asrul.ismail@uin-alauddin.ac.id)

Stroke termasuk dalam penyakit *cerebrovascular* (pembuluh darah otak) yang ditandai oleh kematian pada jaringan otak (*infark cerebra*) yang diakibatkan dari berkurangnya pasokan aliran darah dan oksigen ke otak. Telah dilakukan penelitian pengaruh penggunaan obat piracetam dan citicoline terhadap stroke iskemik. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh penggunaan obat piracetam dan citicoline terhadap stroke iskemik yang didapatkan melalui metode deskriptif retrospektif dengan menggunakan parameter GCS (*Glasgow Coma Scale*) dan teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling* kemudian dianalisis menggunakan software SPSS versi 22. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 52 pasien stroke memenuhi kriteria inklusi, 46 orang (88,5 %) yang menggunakan piracetam dan 6 orang (11,5 %) yang menggunakan citicoline. Analisis uji *wilcoxon* menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna pada GCS awal dan GCS akhir yaitu sebesar 0,000 (nilai  $p < 0,05$ ). Berdasarkan data statistik disimpulkan bahwa penggunaan terapi tunggal piracetam atau citicoline memberikan pengaruh positif.

Kata kunci : Stroke iskemik, piracetam dan citicoline, GCS (*Glasgow Coma Scale*)

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit *cerebrovascular* yang terjadi secara tiba-tiba akibat terhentinya suplai darah ke otak karena sumbatan (stroke iskemik) ataupun perdarahan (stroke hemoragik). Stroke iskemik terjadi karena aliran darah ke otak terhenti karena aterosklerosis atau bekuan darah yang telah menyumbat suatu pembuluh darah sehingga akan mengganggu suplai oksigen dan nutrisi ke otak. Penyakit ini terjadi peningkatan setiap tahunnya berdasarkan data AHA (American Heart Association) 2015 dan The UK (United Kingdom) Stroke Forum 2015.

Serangan stroke terjadi pada pria maupun wanita, resiko mengalami stroke akan semakin meningkat seiring dengan

bertambahnya usia. Bertambahnya usia menyebabkan aterosklerosis dan penumpukan kolesterol di dinding pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya stroke. Pada usia tua insiden terserang stroke jauh lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki. Pada laki-laki cenderung terkena stroke iskemik, sedangkan wanita lebih sering menderita perdarahan subarachnoid dan kematiannya 2 kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Meskipun resiko mengalami stroke lebih tinggi pada pria dibanding wanita, tetapi resiko meninggal dunia akibat stroke lebih tinggi pada wanita dibanding pria. Ancaman stroke lebih besar pada wanita, mengingat semakin tingginya harapan hidup pada wanita. Meskipun

gender tidak membedakan penyakit stroke, namun diduga aktivitas yang rendah yang membuat wanita rentan terkena stroke. Mayoritas stroke menyerang orang berusia diatas 50 tahun. Namun, dengan pola makan dan jenis makanan yang ada sekarang ini, tidak menutup kemungkinan stroke bisa menyerang mereka diusia muda. Penyakit ini banyak menyerang orang lanjut usia karena gaya hidup yang tidak sehat pada usia mudanya. Gaya hidup tidak sehat seperti mengkonsumsi makanan cepat saji yang mengandung banyak kolesterol, sedikit olahraga, kurang istirahat, dan lainnya. Bila penderita dapat diselamatkan, biasanya penderita mengalami kelumpuhan di anggota badannya, hilangnya sebagian ingatan atau kemampuan bicara. Hal ini terjadi karena ada penyumbatan dan kerusakan di pembuluh darah yang menuju ke otak (Kurniawati. 2014).

Serangan awal stroke iskemik umumnya berupa gangguan kesadaran, bingung, sulit konsentrasi, disorientasi. Pasien stroke yang mengalami penurunan kesadaran dapat dilakukan pengkajian neurologik yang termasuk didalamnya GCS (*Glasgow Coma Scale*). GCS merupakan standar Internasional yang dipergunakan secara luas termasuk di Indonesiadan digunakan untuk menilai tingkat kesadaran pasien dengan menilai respon pasien terhadap pembukaan mata, fungsi verbal

dan berbagai fungsi atau respon motorik terhadap berbagai stimulus. GCS mudah dan normatif, dipakai luas karena mudah pelaksanaannya, tidak hanya dokter yang dapat melaksanakannya pemeriksaan itu, tetapi juga perawat yang terlatih. Pemeriksaannya juga dapat diulang-ulang dari waktu ke waktu sebagai sarana observasi. Kelebihan GCS adalah menggunakan angka-angka, jadi bila ada penurunan skor, dapat dianggap ada penurunan derajat kesadaran. Hal ini dapat dipakai sebagai prediksi kemungkinan sembuh tidaknya seorang pasien. Kekurangan GCS yaitu tidak dapat digunakan pada anak berumur dari 36 bulan(Pudjiastuti. 2011).

Piracetam meningkatkan deformabilitas eritrosit yang merupakan elastisitas dan kemampuan sel darah merah melewati mikrovaskuler tanpa mengalami perubahan bentuk dan fungsi. Dengan meningkatnya deformabilitas eritrosit maka akan mempermudah aliran darah melewati pembuluh darah otak yang kecil sehingga memperbaiki keadaan iskemia (Praja, dkk. 2013).

Citicoline sebagai neuroprotektan pada level neuronal adalah memperbaiki membran sel dengan cara menambah sintesis *phosphatidylcholine* yang merupakan komponen utama membran sel terutama otak. Meningkatnya sintesis *phosphatidylcholine* akan berpengaruh

pada perbaikan fungsi membran sel yang mengarah pada perbaikan sel (Doijad, dkk. 2012).

## **METODE PENELITIAN**

Populasi dan sampel

### **1. Populasi Penelitian**

Populasi adalah semua data pasien yang diperoleh dari rekam medik pasien stroke di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar yaitu sebanyak 60 pasien.

### **2. Sampel Penelitian**

Sampel adalah data pasien stroke iskemik yang diperoleh dari rekam medik pasien stroke di Instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sesuai Rumus Slovin sebanyak 52 pasien.

## **Prosedur kerja**

### **1. Tahap Persiapan**

Pada tahap persiapan ini akan diawali dengan studi kepustakaan, dan mengumpulkan informasi terkait stroke yang dibutuhkan.

### **2. Tahap Penelitian**

Tahap penelitian dimulai dari pengambilan dan pengelompokan sampel. Pengambilan sampel berdasarkan dari catatan medik pasien rawat inap di Rumah

Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang diamati berupa data klinik, data laboratorium, dan data demografi yang diperoleh dari rekam medik pasien dan dicatat melalui lembar pengumpulan data.

### **3. Pengolahan Data**

Setelah semua data didapatkan, selanjutnya dilakukan tabulasi berdasarkan kriteria yang sudah ditentukan. Data yang diperoleh dilakukan pengolahan data dengan cara *editing, coding, entry data, tabulasi* dengan menggunakan komputer.

### **4. Analisis Data**

Analisis data dilakukan berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan metode statistik deskriptif yang menggambarkan pengaruh penggunaan piracetam dan citicoline terhadap stroke iskemik meliputi jenis kelamin, usia, lama perawatan, GCS (*Glasgow Coma Scale*) dan riwayat penyakit penyerta yaitu hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia dan penyakit jantung koroner. Analisis data menggunakan program software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versi 22.

## **HASIL PENELITIAN**

### **1. Karakteristik Responden**

Responden dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien stroke iskemik yang terbagi menjadi 2 yaitu: jenis kelamin dan usia.

### a. Jenis Kelamin dan Usia

Karakteristik responden (pasien) di Instalasi Rawat Inap RSUD Haji Makassar dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Tabel 1 Profil Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin dan usia Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSUD Haji Makassar

No	Usia	Jenis Kelamin			
		Laki-Laki		Perempuan	
		Piracetam	Citicoline	Piracetam	Citicoline
1.	37-45 Thn	1	0	3	0
2.	46-54 Thn	0	0	9	2
3.	55-63 Thn	0	0	12	0
4.	64-72 Thn	2	0	13	1
5.	73-81 Thn	0	0	4	2
6.	82-90 Thn	0	1	2	0
<b>Total</b>		3	1	43	5

Sumber: Data Sekunder

### 2. Analisis Univariat

#### a. Jumlah Diagnosis Penyakit Penyerta Pada Pasien Stroke Iskemik

Tabel 2 Distribusi berdasarkan Jumlah Diagnosis Penyakit Penyerta pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap di

No	Diagnosis Penyakit Penyerta	Jenis Kelamin			
		Laki-Laki		Perempuan	
		Piracetam	Citicoline	Piracetam	Citicoline
1.	HT	2	1	31	4
2.	HT, PJK	1	0	8	0
3.	HT, DM	0	0	4	0
4.	HT, DM, Dislipidemia	0	0	1	0
<b>Total</b>		3	1	44	4

RSUD Haji Makassar

Sumber: Data Sekunder

#### b. Profil GCS (*Glasgow Coma Scale*) pada Penggunaan Piracetam dan Citicoline Terhadap Stroke Iskemik

Tabel 3 Profil GCS (*Glasgow Coma Scale*) pada Penggunaan Piracetam dan Citicoline Terhadap Stroke Iskemik

No	Kategori GCS	Kategori GCS Sebelum Terapi		Kategori GCS Setelah Terapi	
		Jenis Kelamin		Jenis Kelamin	
		Laki-Laki	Perempuan	Laki-Laki	Perempuan
1.	Compos mentis	1	34	2	48
2.	Apatis	1	14	1	1
3.	Somnolent	1	1	0	0
4.	Delirium	0	0	0	0
5.	Stupor	0	0	0	0
6.	Coma	0	0	0	0
<b>Total</b>		3	59	3	49

Sumber: Data Sekunder

Keterangan:

Total skor GCS dapat diklasifikasikan :

- Skor 15-14 : compos mentis
- Skor 13-12 : apatis
- Skor 11-10 : somnolent
- Skor 9-7 : delirium
- Skor 6-4 : stupor
- Skor 3 : coma

### PEMBAHASAN

Terdapat dua tujuan spesifik untuk pengobatan stroke iskemik akut, yaitu pemulihan aliran darah dan meningkatkan kelangsungan hidup sel-sel dari jaringan saraf setelah cedera pada sistem saraf pusat..

Pasien dengan GCS (*Glasgow Coma Scale*) GCS 14-15 (E4M5V5 atau E4M6V5) ialah pasien yang masuk dalam kategori compos mentis yaitu kesadaran normal, sadar sepenuhnya, dapat menjawab semua pertanyaan tentang keadaan sekelilingnya. Pasien dengan nilai

GCS 12-13 (E3M5V4 atau E4M5V4) ialah pasien yang masuk dalam kategori apatis yaitu keadaan kesadaran yang segan untuk berhubungan dengan sekitarnya, sikapnya acuh tak acuh, *aphasia sensorik* (ketidakmampuan untuk mengerti pembicaraan orang lain, namun masih mampu mengeluarkan perkataan dengan lancar, walau sebagian diantaranya tidak memiliki arti). Pasien dengan nilai GCS 11 (E3M5V3) ialah pasien yang masuk dalam kategori somnolent yaitu kesadaran menurun, respon psikomotor yang lambat, mudah tertidur, namun kesadaran dapat pulih bila dirangsang (mudah dibangunkan) tetapi jatuh tertidur lagi, mampu memberi jawaban verbal, hemiparesis sinister/dexter (lemah badan sebelah kiri/kanan). Tidak didapatkan pasien yang kategori GCS berupa delirium, stupor ataupun coma.

Terapi neuroprotektan yang diberikan pada 52 pasien stroke iskemik di Instalasi Rawat Inap RSUD Haji Makassar terdiri dari terapi citicoline dan piracetam dengan terapi tunggal atau pergantian obat yang nama patennya berbeda namun komposisinya tetap mengandung piracetam seperti pratopil® dan benocetam® serta neuroline® yang memiliki komposisi citicoline. Terapi tunggal yaitu penggunaan piracetam atau citicoline Tidak didapatkan terapi kombinasi antara piracetam dan citicoline maupun pergantian obat dari piracetam ke citicoline atau sebaliknya.

Terapi obat yang diberikan pada pasien yaitu injeksi citicoline berfungsi sebagai neuroprotectan, citicoline meningkatkan kerja *formation reticularis* dari batang otak terutama sistem pengaktifan *formation reticularis ascendens* yang berhubungan dengan kesadaran. Citicoline mengaktifkan sistem pyramidal dan memperbaiki kelumpuhan sistem motorik dan menaikkan konsumsi oksigen dari otak serta memperbaiki metabolisme otak. Injeksi ranitidin untuk mengatasi stress ulser pasien ketika masuk rumah sakit, injeksi berthyco® dan injeksi mecobalamin digunakan untuk neuropati perifer.

Berdasarkan data rekam medik kesehatan (RMK) pasien didapatkan data demografi meliputi jenis kelamin dan usia. Pasien stroke iskemik dengan jenis kelamin perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki yaitu 48 (92,3 %) responden dan 4 (7,7 %) responden (Tabel 3.1). Berdasarkan hasil uji *chi square* nilai  $p = 0,000$ . Nilai ini lebih kecil dari  $\alpha = 0,05$  yang menggambarkan bahwa ada pengaruh antara jenis kelamin dengan stroke iskemik dengan kata lain, hipotesis alternatif ( $H_a$ ) diterimadan hipotesis nol ( $H_0$ ) ditolak. Jenis kelamin dalam hal ini sangat mempengaruhi stroke iskemik. Jenis kelamin merupakan faktor resiko yang tidak dapat diubah. Laki-laki cenderung untuk terkena stroke lebih tinggi dibandingkan wanita dengan perbandingan 1,3 : 1, kecuali pada usia

lanjut laki-laki dan wanita hampir tidak berbeda. Faktor resiko dengan jenis kelamin perempuan akan meningkat pada masa transisi menopause. Pada masa transisi tersebut terjadi penurunan konsentrasi estrogen sebanyak 60 %. Penurunan kadar estrogen menyebabkan penurunan katabolisme LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan ambilan HDL (*High Density Lipoprotein*) hepatic sehingga menyebabkan resiko terjadinya aterosklerosis.

Berdasarkan usia pasien masuk rumah sakit (MRS) dengan diagnosis stroke iskemik terbanyak pada instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Haji Makassar menunjukkan 64 – 72 tahun sebanyak 16 ( 30,8 %) responden (Tabel 3.2). Namun, pada kategori usia 46-54 tahun sebanyak 11 (21,2 %), dimana kategori usia ini termasuk dalam usia produktif. Resiko stroke dimulai pada usia 35 tahun, setiap kenaikan sepuluh tahun resiko stroke juga semakin meningkat. Resiko stroke menjadi dua kali lipat pada usia setelah 55 tahun.

Hipertensi dalam hal ini sangat mempengaruhi stroke iskemik. Adapun kategori krisis hipertensi yang banyak dialami pasien stroke iskemik ialah hipertensi emergensi. Hipertensi emergensi dalam hal ini hipertensi ensefalopati yaitu terjadi pada normotensi yang tekanan darahnya mendadak naik menjadi 160/100 mmHg disertai dengan keluhan sakit kepala

(*vertigo*), perubahan kesadaran dan keadaan ini dapat menjadi reversibel bila tekanan darah diturunkan.

Hubungan hipertensi dan stroke memiliki kaitan yang sangat erat. Hipertensi merupakan penyebab lazim dari stroke, hipertensi dapat mengakibatkan pecahnya maupun menyempitnya pembuluh darah otak.

Hubungan penyakit jantung dengan stroke terjadi jika sepotong ateroma menjauh dari dinding arteri anda maka dapat menyebabkan terjadinya gumpalan darah sehingga proses penyumbatan darah terjadi. Jika gumpalan darah tersebut menyumbat suplai darah menuju jantung, maka terjadilah yang dinamakan serangan jantung. Jika gumpalan darah tersebut menyumbat suplai darah menuju otak, ini adalah stroke iskemik. Jika memiliki *fibrilasi atrium* (AF) maka resiko stroke akan meningkat sekitar empat sampai dengan lima kali, karena *fibrilasi atrium* (AF) dapat meningkatkan resiko terbentuknya gumpalan darah di dalam jantung.

Pada penderita diabetes, kontrol yang paling penting adalah kontrol terhadap kadar glukosa dan dianjurkan mencapai nilai hampir normal untuk mengurangi komplikasi vaskular. Diabetes melitus mempercepat terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) maupun pembuluh darah besar (makroangiopati). Kadar glukosa darah

yang tinggi pada stroke akan memperbesar meluasnya area infark karena terbentuknya asam laktat akibat metabolisme glukosa yang dilakukan secara anaerob yang merusak jaringan otak. Diagnosis penyakit penyerta ini akan berkaitan dengan terapi yang akan diberikan pada pasien. Semakin kompleks diagnosis penyakit penyertanya maka akan semakin banyak terapi yang akan diberikan, sehingga perlu adanya pengawasan akan terapi yang diberikan.

## KESIMPULAN

Seluruh pasien stroke iskemik sebanyak 52 pasien di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Haji Makassar, sebanyak 46 pasien (88,5%) menggunakan piracetam dan 6 pasien (11,5%) menggunakan citicoline.

Pasien yang menggunakan piracetam dan citicoline menunjukkan adanya perbaikan fungsi neurologi dilihat berdasarkan parameter GCS (*Glasgow Coma Scale*) berupa respon mata, respon verbal dan respon motorik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alawneh, J., Clathwrthy, P., Morris, R., dan Warburton, E. *Clinical Evidence: Stroke Management, Neuroprotective Agents*. Publishing Group. 2008.
- American Heart Association. *Guidelines For the Primary Prevention of Stroke*. Tersedia dalam <http://stroke.ahajournals.org> (diakses pada tanggal 9 Februari 2015).
- CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaboration Group. *CAST: Randomized Placebo-Controlled Trial of Early Aspirin use in 20.000 patients with acute ischemic stroke*. Lancet.2010. h. 1641-1649.
- Davalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. *Citicoline in the Treatment Of Acute Ischemic Stroke: An International, Randomised, Multicentre, Placebo Controlled Study (ICTUS Trial)*. Lancet. Volume 39 No. 9. 2012.
- Dipiro, Joseph T. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Seven Edition*. US of America: The McGraw-Hill Companies.2008.
- Doijad, R.C., Pathan, A.B., Pawar, N.B., Baraskar, S.S., Maske, V.D. dan Gaikwad, S.L. *Therapeutic Applications Of Citicoline And Piracetam As Fixed Dose Combination*. Journal of Pharma and Bio Science.2012. h. 15-20.
- Esse, K et. al. *Epidemic Of Illicit Drug Use, Mechanisms Of Action/Addiction And Stroke As A Health Hazard*. Malaysia: Sage Publication.2011.
- Gilroy, J. *Basic Neurology 3<sup>rd</sup> ed*. New York: McGraw Hill. 2012. h. 77, 225.
- Ikawati, Zullies. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Yogyakarta: Bursa Ilmu.2012.
- International Stroke Trial Collaborative Group. *The International Stroke (IST): a Randomized Trial of Aspirin, Subcutaneous Heparin, Both, or Neither Among 19,435 patients with Acute Ischemic Stroke*. Lancet.2010. h. 1569-1581.
- Karuniawati, Hidayah, Zullies Ikawati, Abdul Gofir. *Pencegahan Sekunder Untuk Menurunkan Kejadian Stroke Berulang Pada Stroke Iskemik Volume 5 Nomor 1*. Yogyakarta:

- Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.2015. h. 14.
- Milani, Massimo. *Citicoline as Codjuvant Treatment of Cognitive Impairment in Chronic Degenerative Central Nervous System Disease and in Ischemic Stroke: A Review Of Available Data*. Journal of Medicine And Medical Science Research. Volume 2.2013.
- Okthavia, WShindy. *Hubungan Antara Dukungan Sosial Keluarga Terhadap Tingkat Self Esteem Pada Penderita Pasca Stroke*. Jurusan Psikologi Pendidikan dan Perkembangan.2014.
- Praja, Dini Setiya, Didik Hasmono, Nailis Syifa. *Studi Penggunaan Obat Neuroprotektan Pada Pasien Stroke Iskemik Di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang Pharmacy Vol.10 No. 02 Issn 1693-3591* Malang: Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.2013. h. 153-154.
- Pudjiastuti, Ratna Dewi. *Penyakit Pemicu Stroke*. Jogjakarta: Nuha Medika.2011. h. 152, 165-167.
- Reslina, Isra, Dedy Almasdy, Armenia. *Hubungan Pengobatan Stroke Dengan Jenis Stroke Dan Jumlah Jenis Obat*. Padang: Fakultas Farmasi, Universitas Andalas.2012.
- Rosjidi, Cholik Harun, Laily Isro'in. *Perempuan Lebih Rentan Terserang Penyakit Kardiovaskular*. Ponorogo: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah.2014.
- Spaer, Tria Anisa; Teti S. Tuloli; Nur Rasdianah. *Jurnal Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. ISSN: 0975-8585. *Pengaruh Pirasetam dan Sitikolin pada Kemampuan Motorik Penderita Stroke di Rumah Sakit Islam Kota Gorontalo dengan Parameter GCS (Glasglow Coma Scale)*. 2013.
- Syifa, Nailis, Zullies Ikawati, Inayati. *Kajian Efektivitas Penggunaan Pirasetam dan Sitikolin Pada Pasien Stroke Dengan Menggunakan The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) Di Bangsal Rawat Inap RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.2010.
- Tjokronegoro. *Metodologi Penelitian Bidang Kedokteran*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.2013.
- Trent MW, John T, Sung CT, Christopher GS, Sthepen MT. *Pathophysiology, Treatment, Animal And Celular Models Of Human Ischemic Stroke. Molecular Neurodegeneration*.2011.h. 6-11.
- Wotton, C., dan Philips, B. *Stroke: Piracetam had no Clear Effect on Death or Dependency*. Oxford: The Cochrane Library Issue 2. 2009.
- Yuliani, Fadma., Fadil Oenzil., Detty Iryani. *Hubungan Berbagai Faktor Resiko Terhadap Kejadian Penyakit Jantung Koroner pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2*. Padang: Universitas Andalas.2014.