

## **APAKAH DIABETES MERUPAKAN PENYAKIT IATROGENIK?**

Artikel ini mempertanyakan apakah insulin dan diabetes non-insulin (T1D dan T2D masing-masing) adalah penyakit iatrogenik, terutama disebabkan oleh antibiotik. Baik T1D dan T2D telah mencapai proporsi epidemi internasional dan meningkat selama beberapa dekade meniru konsumsi antibiotik. Artikel ini akan menjelaskan mekanisme dimana penghancuran sel-sel beta pankreas yang memproduksi insulin dapat terjadi, dan mengapa antibiotik terutama harus disalahkan. Ini juga akan menjelaskan faktor-faktor yang menjelaskan mengapa studi mungkin tidak menemukan tautan.

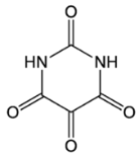
Diabetes pernah dianggap sebagai penyakit keluarga, kemudian disalahkan pada virus setelah itu muncul hipotesis kebersihan dan sekarang semua tentang microbiome. Namun, variasi dalam insiden T1D dan T2D dan peningkatan pesat yang luar biasa secara internasional sejak 19651, menunjukkan faktor lingkungan menjadi penyebab. Bach dan Chatenoud<sup>2</sup> mengklaim bahwa frekuensi yang meningkat dapat dijelaskan oleh penurunan infeksi karena kita memiliki kualitas hidup yang lebih baik.

Jika kualitas hidup yang lebih baik atau perbedaan mikrobioma ini yang harus disalahkan, mengapa negara-negara dengan standar hidup yang sama memiliki tingkat yang berbeda? Jika kita melihat T1D pada anak-anak, pada tahun 20133 kejadian per 100.000 untuk Singapura dengan standar hidup yang sangat baik adalah  $2 \cdot 5$ , peringkat 67 di dunia. Sebagai perbandingan, Swedia yang juga memiliki standar hidup yang sangat baik dan peringkat di nomor 2, kedua setelah Finlandia, memiliki insiden  $43 \cdot 1$ . Peningkatan standar hidup mungkin juga mendarat pada tahun 1980 tetapi T1D terus meningkat di Inggris, Amerika Serikat dan Australia serta negara-negara lain. Namun, peningkatan insiden T1D dan T2D di banyak negara sesuai dengan peningkatan konsumsi obat-obatan, terutama antibiotik.

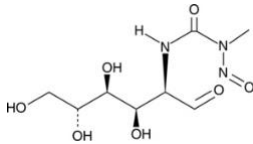
Jika kita melihat struktur kimia obat, banyak mengandung gugus karbonil ( $C = O$ ) yang terdiri dari atom karbon (C) dua kali lipat terikat pada atom oksigen (O). Elektron dalam ikatan rangkap ditarik ke arah oksigen karena afinitas oksigen yang lebih tinggi untuk elektron yang bermuatan negatif. Ini memberi oksigen muatan negatif. Gugus nitroso ( $N = O$ ) terdiri dari nitrogen (N) yang terikat ganda dengan oksigen, dengan oksigen seperti itu dalam gugus karbonil memiliki muatan negatif. Muatan negatif pada ion oksigen seperti yang sekarang disebut, karena muatan negatifnya, memungkinkannya untuk mengikat ion logam

bermuatan positif seperti kation seng ( $Zn^{2+}$ ) yang terikat pada insulin dalam sel beta pankreas.

Dua bahan kimia diabetogenik, aloksan (gbr.1) dan streptozotosin, antibiotik (gbr.2), telah selama lebih dari enam puluh tahun telah digunakan untuk membuat tikus diabetes untuk mempelajari diabetes. Aloksan memiliki empat gugus karbonil dan streptozotosin memiliki satu gugus karbonil dan satu gugus nitroso. Dalam singkatan kimia, simbol untuk karbon dihilangkan dalam gambar kimia.



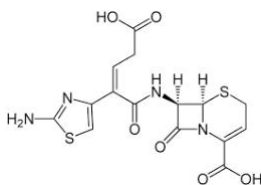
Gbr.1 Struktur kimia aloksan ditemukan diabetogenik pada tahun 1942.



Gbr.2 Struktur kimia streptozotosin antibiotik ditemukan diabetogenik pada tahun 1963.

Karena streptozotocin juga digunakan pada manusia untuk mengobati kanker tertentu dari pulau Langerhans

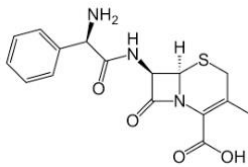
Karena *menghancurkan* sel-sel beta pankreas yang memproduksi insulin, tampaknya adil untuk mendalilkan bahwa aloksan juga bisa membuat manusia diabetes, jika ion oksigen bermuatan negatif terlibat dalam penghancuran sel-sel beta. Di pankreas insulin terikat dengan seng, dan telah ditunjukkan bahwa antibiotik dapat mengikat ion logam seperti  $seng^{2+}$ . Dukungan untuk klaim bahwa obat dapat mengikat seng dijelaskan di bawah ini.



Gbr.3 Struktur kimia antibiotik ceftibuten.

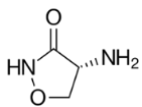
Konsentrasi plasma ceftibuten (gambar 3), sefalosporin, ditemukan telah menurun setelah pemberian intrainestinal dengan adanya seng<sup>4</sup>. Ini menunjukkan bahwa ia dapat mengikat

kation seng bermuatan positif. Ceftributen seperti aloksan memiliki empat oksigen bermuatan negatif.



Gbr.4 Struktur kimia sefaleksin pertama kali dipasarkan pada tahun 1969.

Ding<sup>5</sup> et al menemukan interaksi yang signifikan antara seng dan sefaleksin (gambar 4) sefalosporin lain. Relawan sehat yang diberi seng sulfat bersama dengan sefaleksin telah secara signifikan menurunkan konsentrasi serum puncak sefaleksin. Pemberian zinc tiga jam *sebelum* cephalixin juga menurunkan tingkat serum puncak, sehingga zinc dalam makanan dan minuman juga cenderung mengikat cephalixin.



Gbr.5 Cycloserine, antibiotik yang digunakan untuk mengobati tuberkulosis, memiliki satu gugus karbonil.

Cycloserine (gbr.5) ditemukan oleh Niebergal pada tahun 1966 untuk kompleks dengan seng. Kelima bahan kimia yang ditunjukkan di atas memiliki oksigen bermuatan negatif sebagai bagian dari gugus karbonil (C = O) atau nitroso (N = O).

Selanjutnya, suplementasi seng telah dilaporkan untuk mencegah diabetes yang diinduksi aloksan oleh Tadros et al<sup>7</sup> dan Yang dan Cheria<sup>8</sup> dan lain-lain. Suplementasi seng dengan injeksi subkutan atau intraperitoneal, air minum dan makanan diet semuanya telah terbukti efektif dalam mencegah diabetes pada hewan pengerat<sup>9</sup>.

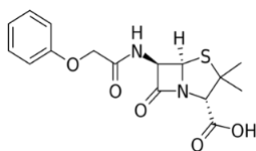
Juga telah ditunjukkan bahwa bahan kimia diabetogenik yang dapat mengikat seng mampu menembus membran dan kompleks dengan seng dalam sel. Diperkirakan bahwa mereka dapat memasuki sel beta pankreas yang melarutkan agregat seng-insulin dan mengubah keasaman sel, menyebabkan mereka membengkak dan *pecah*<sup>10</sup>. Akibatnya, sel-sel beta tidak lagi mampu memproduksi insulin. Maske pada 1952<sup>11</sup> menunjukkan bahwa analisis histokimia sel beta pankreas yang terpapar aloksan telah kehilangan seng, yang merupakan bukti bahwa mereka meledak.

Para ilmuwan telah menunjukkan bahwa hewan tidak menjadi diabetes jika mereka diberi makan makanan tertentu yang dapat mengikat antibiotik. Gula mannose dan fruktosa telah ditunjukkan oleh Gangagobinda pada tahun 1953<sup>12</sup> untuk melindungi tikus dari diabetes seperti halnya trace mineral<sup>7,13,14</sup>. Karena gula ini dan elemen jejak seng, kobalt, besi, tembaga dan mangan dapat melindungi terhadap diabetes yang diinduksi aloksan, setiap penelitian yang mencari hubungan antara antibiotik dan diabetes perlu mengetahui makanan apa yang dimakan sebelum, dengan, atau setelah minum antibiotik. Ada banyak makanan yang mengandung unsur-unsur jejak ini dan susu formula bayi diperkaya dengan zat besi dan beberapa mineral, sehingga makanan merupakan faktor yang sangat penting yang harus dipertimbangkan.

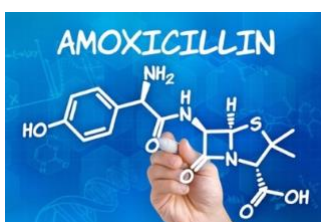
Semua elemen jejak besi, seng, kobalt dan mangan dapat eksis sebagai ion positif. Besi dapat eksis sebagai  $Fe^{2+}$ , kobalt sebagai  $Co^{2+}$ , tembaga sebagai  $Cu^{2+}$ , mangan sebagai  $Mn^{2+}$  dan seng sebagai  $Zn^{2+}$ . Muatan positif mereka memungkinkan mereka untuk mengikat ion oksigen bermuatan negatif yang ada dalam penisilin dan sefalosporin dan obat lain.

Banyak obat memiliki satu gugus karbonil tetapi kurang dari 5% memiliki dua atau lebih gugus karbonil.

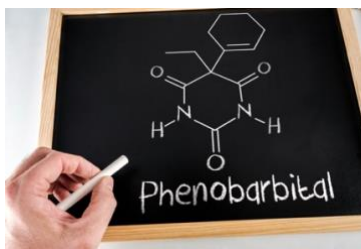
Hanya saja antibiotik seperti amoksisilin dan sefaleksin yang memiliki tiga gugus karbonil termasuk obat yang paling sering diresepkan di Inggris, Amerika Serikat dan Australia. Jadi lebih mungkin bahwa penyakit akibat paparan antibiotik, daripada obat lain yang kurang sering diresepkan akan ditemukan.



Gbr.6 Ampisilin, tersedia sejak tahun 1961, memiliki tiga gugus karbonil (C = O).



Gbr.7 Amoksisilin yang tersedia sejak tahun 1972 juga memiliki tiga gugus karbonil (C = O). Karena kadar plasma amoksisilin 2-3 kali lebih tinggi daripada ampisilin, kemungkinan akan lebih diabetogenik daripada ampisilin, kecuali dosisnya telah disesuaikan untuk memungkinkan peningkatan ini. Dosis ampisilin pada BNF Maret – September 2023 untuk anak 5–11 tahun adalah 500mg x4pd, sedangkan dosis amoksisilin untuk anak pada usia yang sama adalah 500mg x3pd. Oleh karena itu, dosis harian total untuk ampisilin adalah 2.000mg dan 1.500mg untuk amoksisilin, yang tidak memperhitungkan perbedaan kadar plasma.



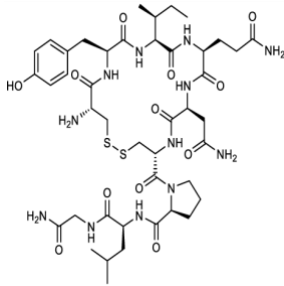
Gbr.8 Fenobarbital yang digunakan untuk insomnia dan kejang memiliki kesamaan struktural dengan obat diabetogenik aloksan.

Dalam studi saya tentang anak-anak diabetes di Inggris, saya memiliki satu anak yang didiagnosis pada usia 4 tahun yang hanya terpapar fenobarbital in-utero dan hanya terpapar satu obat ampisilin lain, yang diminum 11 hari sebelum diagnosis T1D. Sangat mudah untuk menerima bahwa fenobarbital dapat diabetogenik karena kesamaan struktural kimianya dengan aloksan. Untuk mendukung hal ini, telah ditunjukkan bahwa dua modifikasi kimia yang berbeda dari aloksan, dengan penambahan kelompok samping ke struktur cincin, juga menghasilkan diabetes pada hewan pengerat<sup>15</sup>.

Sekarang untuk operasi caesar. Sebuah meta-analisis dari 20 studi di seluruh dunia melaporkan pada tahun 2008<sup>16</sup> bahwa operasi caesar terkait dengan T1D pada anak-anak. Obat oksitosin secara rutin digunakan untuk operasi caesar untuk mempromosikan kontraksi rahim dan juga digunakan untuk induksi. Dalam penelitian saya yang menangkap semua 36 anak diabetes yang didiagnosis pada usia 12 tahun, 40% dari mereka telah diinduksi. Oksitosin memiliki 11 gugus karbonil.

Ketika saya meminta klarifikasi dari The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists di London mengenai apakah oksitosin diberikan selama atau setelah operasi caesar, mereka

tidak akan menjawab pertanyaan itu. Saya telah memberi tahu mereka bahwa ada banyak laporan yang menghubungkan operasi caesar dengan timbulnya T1D.



Gbr.9 Oksitosin digunakan dalam induksi dan memiliki sebelas gugus karbonil.

Oleh karena itu, setiap penelitian yang mencari hubungan antara antibiotik dan diabetes juga perlu menanyakan apakah ada obat yang diberikan selama persalinan. Jika oksitosin diberikan, dosisnya juga perlu dicatat karena ini akan bervariasi sesuai dengan berapa lama persalinan. Karena antibiotik diberikan sebelum operasi caesar untuk mencoba mencegah infeksi, ini juga perlu didokumentasikan.

Oleh karena itu setiap studi tentang etiologi diabetes perlu mengumpulkan data tentang semua obat yang anak terkena in-utero dan selama persalinan, serta dosis, obat yang diambil setelah lahir sampai diagnosis diabetes dan jumlah dan jenis makanan dan minuman yang diambil oleh anak selama sekitar 2 jam sebelum dan sesudah minum antibiotik. Ini tidak mungkin untuk studi retrospektif dan terlalu menuntut untuk studi prospektif, karena seseorang harus menghitung konsentrasi mineral dan gula dalam makanan dan minuman yang dikonsumsi, untuk alasan yang dijelaskan di atas.

Studi yang melaporkan hubungan antara antibiotik dan T1D seperti yang ditunjukkan pada tabel 1 sedikit dan ada banyak yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan<sup>17</sup>. Jika penelitian mencatat antibiotik yang diminum oleh ibu selama kehamilan<sup>18,16</sup> mereka tidak mencatat obat lain yang diminum selama kehamilan atau obat herbal apa pun. Dan sepengetahuan saya tidak ada penelitian yang menanyakan apakah anak itu diinduksi.

Tahun	Negara	Kesimpulan
2006	Finlandia	Penggunaan Pen-V atau kuinolon sebelum kehamilan terkait dengan peningkatan risiko diabetes pada anak. Risiko lebih tinggi di mana makrolida digunakan baik oleh ibu sebelum kehamilan dan oleh anak <sup>19</sup> .

2015	Inggris Raya	Pengobatan dengan 2-5 kursus antibiotik yang terkait dengan peningkatan risiko diabetes untuk penisilin, sefalosporin, makrolida dan kuinolon <sup>20</sup> .
2016	Denmark	Penebusan antibiotik spektrum luas selama masa bayi dikaitkan dengan peningkatan risiko T1D masa kanak-kanak pada anak-anak yang dilahirkan melalui operasi caesar <sup>21</sup> .
2020	Swedia	Antibiotik pada tahun pertama kehidupan dikaitkan dengan peningkatan risiko T1D sebelum 10 tahun, yang paling menonjol pada anak-anak yang dilahirkan melalui operasi caesar <sup>22</sup> .

Tabel 1. Publikasi yang melaporkan hubungan antara antibiotik dan T1D.

Pen-V memiliki tiga gugus karbonil, makrolida juga dapat memiliki tiga dan kuinolon memiliki dua.

Tabel 2. menunjukkan beberapa publikasi yang melaporkan hubungan antara antibiotik dan T2D pada orang dewasa.

Tahun	Negara	Kesimpulan
2015	Denmark	Hasil mendukung kemungkinan bahwa paparan antibiotik meningkatkan risiko T2D <sup>23</sup> .
2019	Amerika Serikat	Setiap dan paparan berulang terhadap antibiotik tertentu dapat meningkatkan risiko diabetes <sup>24</sup> .
2020	Amerika Serikat	Durasi penggunaan antibiotik yang lebih lama terkait dengan risiko T2D pada wanita <sup>25</sup> .
2021	Korea	Orang yang menggunakan antibiotik selama 90 hari memiliki risiko diabetes yang lebih tinggi <sup>26</sup> .
2022	Finlandia	Setiap kursus antibiotik selama masa dewasa muda dikaitkan dengan 2-4% peningkatan risiko mengembangkan T2D <sup>27</sup> .

Tabel 2. Publikasi yang telah melaporkan hubungan antara antibiotik dan T2D.

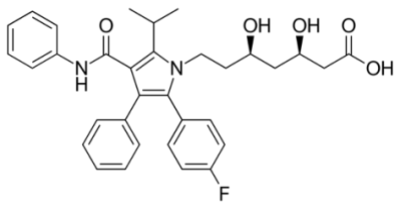
Statin seperti antibiotik, juga telah dikaitkan dengan diabetes, kali ini T2D<sup>28,29</sup>. Atorvastatin (Lipitor) yang merupakan obat yang paling sering diresepkan di Inggris, Amerika Serikat dan Australia sekitar tahun 2022 memiliki dua gugus karbonil. Beberapa pasien dapat berkembang dari T2D ke T1D, dan saya menganggap T2D sebagai kasus ada cukup banyak sel beta yang berfungsi bagi pasien untuk tidak memerlukan insulin. Seperti yang ditunjukkan di bawah ini, ada durasi dan efek tergantung dosis sehingga dengan terus menggunakan pasien akhirnya mungkin memerlukan insulin. Diet dan berat badan adalah faktor yang akan mempengaruhi waktu yang dibutuhkan untuk maju dari T2D ke T1D.

T2D yang dulu disebut maturity onset diabetes (MOD) terjadi terutama setelah usia empat puluh tahun, sekarang diterima sebagai ada pada anak-anak dan telah meningkat selama

beberapa dekade. Saya menganggap peningkatan ini karena dokter lebih sadar akan diabetes pada anak-anak dan karena itu menguji kadar gula darah.

Tahun	Negara	Kesimpulan
2013	Kanada	Pengobatan dengan Lipitor dan Zocor mungkin terkait dengan peningkatan risiko diabetes <sup>30</sup> .
2013	Irlandia	Penggunaan statin terkait dengan peningkatan risiko diabetes dengan durasi dan efek dosis yang signifikan <sup>31</sup> .
2015	Skotlandia	Pasien yang menggunakan pengobatan statin memiliki 46% peningkatan risiko T2D. Dosis tergantung untuk Lipitor dan Zocor <sup>32</sup> .
2017	Australia	Penggunaan statin terkait dengan risiko diabetes yang lebih tinggi. Risiko meningkat dengan meningkatnya dosis <sup>33</sup> .
2017	Amerika Serikat	Penggunaan statin terkait dengan risiko diabetes yang lebih besar <sup>34</sup> .
2020	Korea	Penggunaan statin secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2 onset baru. Kami juga menemukan hubungan dosis-respons dalam hal durasi penggunaan statin dan dosis <sup>35</sup> .

Tabel 3. Beberapa publikasi yang melaporkan hubungan antara penggunaan statin dan T2D.



Gbr.10 Struktur kimia atorvastatin yang memiliki dua gugus karbonil (C = O).

Tujuh dari sembilan statin yang tersedia saat ini memiliki dua gugus karbonil dan dua memiliki gugus karbonil (C = O) dan sulfonil yang juga memiliki ion oksigen bermuatan negatif.

Untuk menyimpulkan, diabetes tergantung insulin saat ini dianggap sebagai penyakit autoimun dan perubahan mikrobioma usus yang terdiri dari mikroorganisme yang mencakup bakteri, jamur dan virus telah *dihipotesiskan sebagai* penyebab diabetes, sebagai akibat dari gangguan pada microbiome yang berdampak pada sistem kekebalan tubuh<sup>36</sup> sehingga menyebabkan diabetes.

Saya menemukan argumen ini cacat karena microbiome dipengaruhi oleh infeksi dan diet<sup>37</sup>, jadi setiap penelitian yang menyalahkan microbiome untuk suatu penyakit, akan memerlukan



informasi tentang apa yang dimakan dan obat apa yang diambil oleh subjek dalam penelitian ini, karena keduanya mempengaruhi komposisi microbiome.

Selain itu, setiap studi feses untuk mengidentifikasi dan mengukur bakteri dalam usus tidak mungkin memberikan hasil yang akurat, karena hanya sebagian kecil dari sampel yang diperiksa dan tidak akan mewakili 100 triliun sel bakteri<sup>38</sup> dilaporkan berada di usus. Adapun sel-sel sistem kekebalan tubuh yang dipengaruhi oleh perubahan mikrobiota, antibiotik beta-laktam diketahui mengganggu metabolisme sel T39 sehingga setiap penelitian perlu mengetahui obat apa yang telah diambil dan kapan. Pengawet yang ada di mana-mana dalam makanan akhir-akhir ini juga diketahui mempengaruhi mikrobiota.

Oleh karena itu, pandangan saya, bahwa sel-sel beta pankreas yang pecah yang dapat timbul dari konsumsi obat-obatan yang mengandung oksigen bermuatan negatif, dipandang sebagai benda asing bagi tubuh. Dan ini menyebabkan sistem kekebalan tubuh menghasilkan autoantibodi yang diarahkan terhadap sel beta. Autoantibodi ini terbentuk sebagai *respons terhadap* pembentukan sel beta yang pecah.

Bahan kimia diabetogenik menghancurkan kemampuan memproduksi insulin dari sel-sel beta pankreas dengan cara yang tergantung dosis, seperti yang ditunjukkan pada hewan dan seperti yang terbukti dari informasi dalam tabel 2 dan 3. Jadi hanya ketika seseorang telah terkena cukup obat diabetogenik bahwa gejala diabetes tergantung insulin menjadi jelas.

Sebagai hasil dari fakta-fakta yang dijelaskan di atas, saya percaya bahwa diabetes tergantung insulin dan non-insulin adalah penyakit iatrogenik. Iatrogenesis akibat paparan berbagai obat, khususnya antibiotik karena mereka adalah yang paling sering diresepkan di Inggris. Saya juga berpendapat bahwa penyakit lain yang digolongkan sebagai autoimun sebenarnya iatrogenik.

## REFERENSI

1. Norris J, Johnson R, Stene L. Diabetes tipe 1—awal kehidupan asal-usul dan mengubah epidemiologi. *Lancet* 2020; **8**(3): 226–238.

2. Bach JF, Chatenoud L. Penjelasan untuk peningkatan frekuensi diabetes tergantung insulin. *Musim Semi Dingin Harb Perspect Med* 2012; **2**(2): A007799.
3. diabetes.org.uk. Daftar negara berdasarkan kejadian Diabetes Tipe 1 Usia 0-14.
4. Okamura M, Terada T, Katsura T, Inui K-I. Efek penghambatan seng pada penyerapan beta-laktam antibiotik ceftibuten melalui transporter peptida pada tikus. *Obat Metab Farmakokinet* 2008; **23**(6): 464–8.
5. Ding Y, Jia Y-Y, Li F dkk. Efek pemberian seng sulfat yang terhuyung-huyung pada farmakokinetik sefaleksin oral. *Br J Clin Pharmacol* 2012; **73**(3): 422–427.
6. Niebergall P, Hussar D, Cressman W, Sugita E, Doluisio J. Logam mengikat kecenderungan berbagai antibiotik. *Jurnal Farmasi dan Farmakologi* 1966; **18**(11).
7. Tadros W, Awadallah R, Doss H, Khalifa K. Efek perlindungan elemen jejak (Zn, Mn, Cr, Co) pada diabetes yang diinduksi aloksan. *India J Exp Biol* 1982; **20**(1): 93–4.
8. Yang J, Cherian M. Efek perlindungan metallothionein pada streptozotocin-induced diabetes pada tikus. *Ilmu Hayati* 1994; **55**(1): 43–51.
9. Nutrisi Molekuler dan Diabetes 2016. Editor Didac Mauricio. Bab 14. Logam pada Diabetes: Homeostasis Seng pada Sindrom Metabolik dan Diabetes. Halaman 169–182. Wang S, Liu G, Wintergerst K, Cai L.
10. RM Epanand, AR Stafford, M Tyers, E Nieboer. Mekanisme kerja agen chelating seng diabetogenik. Studi sistem model. *Mol Pharmacol* 1985; **27**(3): 366–74.
11. Maske H et al. Pengamatan pada metabolisme seng pada diabetes aloksan. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1952; **216**: 457–472.
12. Gangagobinda B. Perlindungan terhadap diabetes aloksan oleh mannose dan fruktosa. *Sains* 1953; **117**(3035): 230–231.

13. Lazarow A. Perlindungan terhadap diabetes aloksan dengan kobalt, seng dan besi besi. *Catatan Anat* 1951; **109**: 377.
14. Cvijan B, Jačić J, Bajčetić M. Dampak ion tembaga pada aktivitas obat antibiotik. *Molekul* 2023; **28** (13): 5133.
15. Poje M, Rocic B. Tindakan diabetogenik turunan seperti aloksan asam urat. *Experientia* 1980; **36**: 78–79.
16. Cardwell C, Carson D, Patterson C. Tidak ada hubungan antara infeksi yang tercatat secara rutin pada awal kehidupan dan risiko diabetes tipe 1 onset masa kanak-kanak: studi kasus-kontrol yang cocok menggunakan Database Penelitian Praktik Umum Inggris. *Diabet Med* 2008; **25**(3): 261–7.
17. Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Penggunaan antibiotik di masa kanak-kanak dan risiko diabetes tipe 1: studi kasus-kontrol berbasis populasi. *Diabet Med* 2017; **34**(2): 272–277.
18. Hviid A, Svanström. Penggunaan antibiotik dan diabetes tipe 1 di masa kanak-kanak. *American J of Epidemiology* 2009; **169**(9): 1079–1084.
19. Kilkkinen A, Virtanen S, Klaukka T et al. Penggunaan antimikroba dan risiko diabetes tipe 1 dalam kelompok ibu-anak berbasis populasi. *Diabetologia* 2006; **49**(1): 66–70.
20. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yu-Xiao Yang. Efek paparan antibiotik masa lalu pada risiko diabetes. *Jurnal Endokrinologi Eropa* 2015; **172**: 639–648.
21. Clausen T, Bergholt T, Bouaziz O. Pengobatan antibiotik spektrum luas dan diabetes tipe 1 masa kanak-kanak berikutnya: Sebuah studi kohort Denmark nasional. *PLoS One*, 25 Agustus 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>
22. Wernwroth ML, Musim Gugur K, Svennblad B. Pengobatan antibiotik anak usia dini untuk otitis media dan infeksi saluran pernapasan lainnya dikaitkan dengan risiko diabetes

tipe 1: sebuah studi berbasis register nasional dengan analisis saudara kandung. *Perawatan Diabetes* 2020; **43**(5): 991–999.

23. Mikkelsen K, Knop F, Frost M, Hallas J, Pottergård A. Penggunaan antibiotik dan risiko diabetes tipe 2: studi kasus-kontrol berbasis populasi. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**(10): 3633–40.

24. Davis P, Mengling L, Alemi F. Sebelum paparan antibiotik dan risiko diabetes tipe 2 di kalangan Veteran. *Perawatan Prim Diabetes* 2019; **13**(1): 49–56.

25. Yuan J, Hu Y, Zheng J. Penggunaan jangka panjang antibiotik dan risiko diabetes tipe 2 pada wanita: studi kohort prospektif. *Int J Epidemiol* 2020; **49**(5): 1572–1581.

26. Park SJ, Park YJ, Chang J. Asosiasi antara penggunaan antibiotik dan kejadian diabetes dalam kohort retrospektif perwakilan nasional di antara orang Korea. *Perwakilan Sci* 2021; **11**(1): 21681.

27. Nuotio J, Niiranen T, Laitinen T. Penggunaan antibiotik dan risiko diabetes tipe 2, kelebihan berat badan dan obesitas: Risiko Kardiovaskular dalam Studi Finlandia Muda dan studi FINRISK nasional. *Gangguan Endokrin BMC* 2022; **22**(284).

28. diabetes.co.uk. Diabetes yang diinduksi obat 15 Januari 2019.

29. Shen L, Shah B, Reyes E. Peran diuretik, beta blocker, dan statin dalam meningkatkan risiko diabetes pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa: analisis ulang data dari studi NAVIGATOR. *BMJ* 2013; **347**: f6745.

30. Carter A, Gomes T, Camacho X, Juurlink D, Shah B, Mamdani M. Risiko insiden diabetes antara pasien yang diobati dengan statin: studi berbasis populasi. *BMJ* 2013; **346**: F2610.

31. Zaharan N, Williams D, Bennett K. Statin dan risiko insiden diabetes yang diobati pada populasi perawatan primer. *Br J Clin Pharmacol* 2013; **75**(4): 1118–1124.

32. Cederberg H, Stančáková, Yaluri N. Peningkatan risiko diabetes dengan pengobatan statin dikaitkan dengan gangguan sensitivitas insulin dan sekresi insulin: studi tindak lanjut 6 tahun dari kohort METSIM. *Diabetologia* 2015; **58**: 1109–1117.
33. Jones M, Tett S, Peeters G. Diabetes onset baru setelah paparan statin pada wanita lanjut usia: Studi Longitudinal Australia tentang kesehatan wanita. *Obat-obatan & Penuaan* 2017; **34**: 203–209.
34. Crandall J, Mather K, Raipathak S. Penggunaan statin dan risiko terkena diabetes: hasil dari Program Pencegahan Diabetes. *BMJ Buka Diabetes Res Care* 2017; **5**(1): e000438.
35. Na E, Cho S, Kim D, Choi J, Han E. Efek bervariasi waktu dan tergantung dosis penggunaan statin jangka panjang pada risiko diabetes tipe 2: studi kohort retrospektif. *Diabetol Kardiovaskular* 2020; **19**(1): 67.
36. Li W-Z, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Usus mikrobiota dan diabetes: Dari korelasi kausalitas dan mekanisme. *Diabetes J Dunia* 2020; **11**(7): 293–308.
37. Hrcir T. Gut mikrobiota dysbiosis: pemicu, konsekuensi, pilihan diagnostik dan terapeutik. *Mikroorganisme* 2022; **10** (3): 578.
38. Guinane CM, Cotter PD. Peran mikrobiota usus dalam kesehatan dan penyakit gastrointestinal kronis: memahami organ metabolisme tersembunyi. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; **6**(4): 295-308.
39. Franz T, Negele J, Bruno P. Efek pleiotropik antibiotik pada metabolisme sel T dan kekebalan dimediasi sel T. *Dahi. Microbiol* 18 Okt 2022; **Pasal 13**.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.975436>.