



## PERBEDAAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN OBAT ANTIDIABETES ORAL TUNGGAL DAN KOMBINASI DALAM MENURUNKAN GULA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Utomo, I,R<sup>1</sup>, Jamhariyah<sup>2</sup>, Isnawati, N<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas dr. Soebandi Jember

Politeknik Kesehatan Malang<sup>3</sup>

Corresponding author: [nafis@uds.ac.id](mailto:nafis@uds.ac.id)

### ABSTRACT

Diabetes merupakan kelainan metabolisme yang timbul akibat penurunan produksi hormon insulin oleh pankreas. Diabetes Melitus (DM) sebagai penyakit mematikan ke-10 di dunia. Pada tahun 2019, terdapat sekitar 463 juta orang yang terkena dampaknya. Bagi penderita diabetes tipe 2, gula darah yang tidak terkontrol meningkatkan risiko komplikasi langsung dalam jangka panjang. Pada individu dengan diabetes tipe 2. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan efektivitas penggunaan obat antidiabetes oral tunggal dan kombinasi pada pasien DM tipe 2. Desain penelitian ini adalah observasional menggunakan rancangan penelitian prospektif yaitu penelitian yang mengamati secara langsung karakteristik sampel dalam jangka waktu tertentu. Populasi diambil pada bulan Oktober 2023. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik Total Sampling dengan jumlah sampel 32 orang. Analisis data yang digunakan adalah *T-Test*. Hasil penelitian ini didapatkan nilai mean kadar gula darah sebelum dan sesudah glimepiride diberikan secara oral saja (332,23 mg/dL dan 292,00 mg/dL), dan kombinasi glimepiride dan metformin diberikan secara oral (masing-masing 274,67 mg/dL dan 204,67 mg/dL) Hal ini dapat disimpulkan bahwa penurunan gula darah pemberian terapi tunggal dan kombinasi sebesar 40,23 mg/dL dan 70,00 mg/dL. Efektivitas penggunaan obat antidiabetes oral kombinasi lebih efektif dengan penurunan kadar gula darah dengan penurunan sebesar 70,00 mg/dL dari pada penggunaan obat antidiabetes oral tunggal.

### KEYWORDS

Diabetes melitus, Efektivitas, Antidiabetik oral

### INTRODUCTION

Hiperglikemia, atau peningkatan gula darah, merupakan ciri khas diabetes mellitus, penyakit kronis yang disebabkan oleh masalah metabolisme yang mengganggu kemampuan tubuh untuk menghasilkan hormon insulin. Diabetes adalah penyakit paling mematikan kesembilan di dunia, dengan tipe 2 menyumbang 95% kejadian. Diperkirakan sekitar 537 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes pada tahun 2021. Di antara negara-negara dengan populasi DM yang terus meningkat, Indonesia, dengan populasi 19,5 juta jiwa, dan secara global menduduki peringkat ke 4. (NASUTION et al, 2021) (Mangkuliguna et al, 2021). Jika kondisi DM tidak ditangani dengan baik, komplikasi dapat timbul sehingga Anda perlu berhati-hati. Komplikasi datang dalam keadaan akut dan kronis. Hipoglikemia dan hiperglikemia adalah contoh komplikasi akut. Di sisi lain, masalah dapat diklasifikasikan sebagai makrovaskular atau mikrovaskular (Regina et al, 2021). Masalah mikrovaskular (57%) dan komplikasi makrovaskular (43%) merupakan masalah kronis yang paling umum terjadi pada pasien DM tipe 2 (Saputri, 2020). Ada dua kategori pengobatan diabetes tipe 2 yaitu farmakologi dan non-farmakologis. Pengobatan yang paling umum untuk pasien diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis adalah pengobatan farmakologi yang yaitu dengan terapi oral karena pengobatan oral dapat digunakan dengan berbagai cara dan mudah digunakan serta dosisnya akurat. Sebaliknya, kelemahan obat oral antara lain rasanya yang tidak enak dan sulit ditelan, dan dapat mengakibatkan ketidakpatuhan pasien, terutama pada



pasien pediatri dan lansia. Karena obat diabetes diminum terus-menerus, penggunaan terapi ini, yang juga dikenal sebagai "obat antidiabetik," perlu diawasi dengan ketat (Safitri et al, 2019). Pasien biasanya diberi resep terapi berbeda berdasarkan karakteristik dan kondisi kesehatan mereka. Belum jelas seberapa besar perbedaan tingkat keberhasilan kedua pengobatan tersebut dan seberapa efektif pengobatan tersebut. Berdasarkan uraian tersebut diperlukan penelitian mengenai perbedaan efektivitas penggunaan obat antidiabetes oral tunggal pada pasien diabetes tipe 2. Tujuan penelitian yaitu mengidentifikasi kadar guladarah sebelum dan sesudah pemberian terapi oral tunggal dan kombinasi dan menganalisis penurunan kadar guladara setelah pemberian terapi oral tunggal dan kombinasi serta menganalisis apakah ada perbedaan efektivitas antara penggunaan obat antidiabetes oral tunggal dan kombinasi pada pasien DM tipe 2

## MATERIALS AND METHODS

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan penelitian *prospektif* yaitu penelitian yang mengamati secara langsung kesehatan atau karakteristik suatu sampel dalam jangka waktu tertentu. Yang menjadi populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien DM tipe 2 di Puskesmas X yang mengikuti Program Pengelolaan Penyakit Kronis (PROLANIS). Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling* yang mana jumlah sampel sama dengan jumlah populasi, jumlah sampelnya yaitu 32 subyek penelitian yang merupakan anggota program PROLANIS. Penelitian ini di ambil pada awal Oktober 2023 di Puskesmas X di Kabupaten Probolinggo. Data yang dikumpulkan meliputi nama, jenis kelamin, diagnosis, usia, hasil tes gula darah selama terapi, dan obat yang diberikan selama pengobatan menggunakan Lembar Observasi Penelitian . Pemeriksaan kadar gula darah sebelum akan dilakukan pada awal pemeriksaan pada program PROLANIS sebagai data sebelum pemberian dan akan dilakukan pemeriksaan kembali setelah 1 minggu pada program yang sama sebagai data setelah pemberian terapi. Selanjutnya, Sampel data yang diperoleh diolah menjadi informasi, sampel data tersebut menjalani pemrosesan manual dan komputerisasi. Kemudian digunakan analisis univariat dan bivariat untuk menguji sampel data. Dengan menggunakan analisis univariat, menganalisis efektivitas obat antidiabetik tunggal dan kombinasi terhadap kadar glukosa darah. Sedangkan analisis bivariat untuk memastikan apakah terdapat perbandingan antara efektivitas obat antidiabetik tunggal dan kombinasi dalam mengontrol kadar gula darah sewaktu menggunakan uji *T-Test*

## RESULTS

Diperoleh dari lembar observasi di Puskesmas X diketahui total populasi sebesar 32 pasien yang terdiri dari 17 pasien menggunakan obat oral tunggal glibemipiride dengan dosis 4 mg. dan 15 pasien menggunakan obat oral kombinasi glibemipiride dan metformin dengan dosis 2 mg/500 mg. Pada penelitian ini, data glukosa darah pasien DM tipe 2 diperoleh selama 7 hari masa pengobatan menggunakan glibemipiride sebagai terapi tunggal, glibemipiride dan metformin sebagai terapi kombinasi

| Usia          | Frekuensi (f) | Persentas (%) |
|---------------|---------------|---------------|
| 36 – 40 Tahun | 9             | 28%           |
| 41 – 50 Tahun | 14            | 44%           |
| 51 – 60 Tahun | 9             | 28%           |
| Total         | 32            | 100%          |

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia

| Jenis Kelamin | Frekuensi (f) | Persentase(%) |
|---------------|---------------|---------------|
| Pria          | 20            | 62,5%         |



|        |    |       |
|--------|----|-------|
| Wanita | 12 | 37,5% |
| Total  | 32 | 100   |

Tabel 2. Distribusi Karakteristik Pasien Berdasarkan Kelamin

| Diagnosa                    | Terapi  |           | Persentase(%) |
|-----------------------------|---------|-----------|---------------|
|                             | Tunggal | Kombinasi |               |
| DM tipe 2 tanpa komplikasi  | 4       | 5         | 28%           |
| DM tipe 2 dengan komplikasi | 13      | 10        | 72%           |
| Total                       | 32      |           | 100           |

Tabel 3. Distribusi Karakteristik Pasien Berdasarkan Diagnosa

| Komplikasi             | Terapi  |           | Persentase(%) |
|------------------------|---------|-----------|---------------|
|                        | Tunggal | Kombinasi |               |
| DM tipe 2 + Neuropati  | 1       | 3         | 44,4%         |
| DM tipe 2 + Hipertensi | 3       | 2         | 55,6%         |
| Total                  | 9       |           | 100           |

Tabel 4. Distribusi Karakteristik Pasien Berdasarkan Komplikasi

| Terapi                                  | Jumlah | Persentase(%) |
|---|--------|---------------|
| Glimepiride (4 mg)                      | 17     | 53%           |
| Glimepiride+Metformin (2 mg dan 500 mg) | 15     | 47%           |
| Total                                   | 32     | 100           |

Tabel 5. Distribusi Karakteristik Pasien Berdasarkan Terapi Pengobatan

| Gula Darah                 | Kolmogorov-Smirnova |    |      | Shapiro-Wilk |    |      |
|----------------------------|---------------------|----|------|--------------|----|------|
|                            | statistic           | Df | Sig. | statistic    | Df | Sig. |
| Tunggal                    |                     |    |      |              |    |      |
| - Sebelum Pemberian Terapi | .147                | 17 | .001 | .969         | 17 | .000 |
| - Sesudah Pemberian Terapi | .142                | 17 | .001 | .941         | 17 | .000 |
| Kombinasi                  |                     |    |      |              |    |      |
| - Sebelum Pemberian Terapi | .194                | 15 | .003 | .877         | 15 | .002 |
| - Sesudah Pemberian Terapi | .212                | 15 | .004 | .855         | 15 | .002 |

Tabel 6. Uji Normalitas Gula Darah Sewaktu 7 Hari Terapi Menggunakan Terapi Tunggal Dan Kombinasi

| Gula Darah Sewaktu | Mean   | Sig   | N  |
|--------------------|--------|-------|----|
| Sebelum            | 332,23 | 0,00* | 17 |
| Sesudah            | 292,00 |       |    |
| Perubahan          | 40,239 |       |    |

Tabel 7. Uji T-Test Penggunaan Obat Antidiabetes Oral Tunggal



| Gula Darah Sewaktu | Mean   | Sig   | N  |
|--------------------|--------|-------|----|
| Sebelum            | 274,67 | 0,00* | 15 |
| Sesudah            | 204,67 |       |    |
| Perubahan          | 70,00  |       |    |

Tabel 8. Uji T-Test Penggunaan Obat Antidiabetes Oral Kombinasi

| Gula Darah Sewaktu      | Mean   | Sig   | N  |
|-------------------------|--------|-------|----|
| Penurunan GDS tunggal   | 40,239 | 0,00* | 17 |
| Penurunan GDS kombinasi | 70,00  |       |    |

Tabel 9. Uji T - Test Obat Antidiabetes Oral Tunggal dan Kombinasi

## DISCUSSION

Karakteristik Usia pada tabel 1 didapatkan pasien usia 30-40 tahun dan 51-60 tahun (28%), usia 41-50 tahun (44%). Bisa disimpulkan bahwa mayoritas terkena DM (Diabetes Melitus) tipe 2 diantara usia 41-50 tahun sebesar 44%. Sebagian besar pasien diabetes tipe 2, menurut *American Diabetes Association* berusia di atas 50 tahun, karena atrofi sel  $\beta$  pankreas terjadi pada kelompok usia ini ketika mengikuti diet rendah gula. Produksi insulin menurun namun sel  $\beta$  pankreas yang tersisa biasanya masih aktif. Fungsi fisiologis manusia sering menurun sekitar usia 50 tahun karena kelainan di sel  $\beta$  pankreas sehingga pelepasan insulin tidak mencukupi (ADA, 2021). Karakteristik jenis kelamin pada tabel 2 didapatkan informasi terkait jenis kelamin pasien diabetes tipe2 yaitu persentase pasien Pria sebesar 62,5% dan pasien wanita sebesar 37,5%. Bisa disimpulkan bahwa jenis kelamin paling banyak terkena DM tipe 2 adalah berjenis kelamin laki-laki. Wanita memiliki lemak yang lebih banyak dari pada laki-laki dan memiliki risiko yang lebih tinggi terkena diabetes melitus. Namun, jika laki-laki memiliki gaya hidup yang tidak sehat, dapat meningkatkan risiko yang tinggi terkena diabetes melitus, karena faktor risiko diabetes adalah gaya hidup yang tidak sehat (ADA, 2021).

Pada tabel 3 berdasarkan karakteristik diagnosa penyakit terlihat bahwa pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi sebesar 28% dan dengan komplikasi sebesar 71%. Komplikasi disebabkan karena gaya hidup, terutama konsumsi makanan yang tidak sehat serta kurangnya aktivitas fisik, Risiko terjadinya komplikasi pada pasien DM tipe 2 dikaitkan dengan lamanya menderita DM tipe 2 dan kadar HbA1C > 7,0% (PERKENI, 2021). Tabel 4 berdasarkan hasil penelitian, penyakit komplikasi hipertensi paling banyak ditemukan yaitu sebesar 55,6%. hipertensi disebabkan karena kadar gula darah yang terlalu tinggi dan dapat merusak organ dan jaringan pembuluh darah serta dapat terbentuknya aterosklerosis, hal tersebut menyebabkan arteri menyempit dan sulit mengembang sehingga memicu timbulnya hipertensi. Modifikasi gaya hidup dapat menurunkan risiko komplikasi hipertensi pada penyandang diabetes melitus tipe 2 (PERKENI, 2021) (Saputri, 2020).

Tabel 5 berdasarkan hasil penelitian, pasien yang menggunakan terapi tunggal sebanyak 17 orang dengan jenis obat yaitu glimepiride dengan dosis 4 mg dan penggunaan 1 kali sehari 1 jam sebelum makan, sedangkan yang menggunakan obat kombinasi sebanyak 15 orang dengan jenis obat glimepiride dan metformin dengan dosis 2 mg dan 500 mg dengan penggunaan 1 kali sehari 1 jam sebelum makan untuk glimepiride dan 2 kali sehari sesudah makan untuk metformin. (PERKENI, 2021). Pada tabel 6 memperlihatkan hasil analisis *statistic Kolmogorov-Smirnova* dan *Shapiro-Wilk* didapatkan angka signifikan kadar gula darah sebelum dan sesudah pemberian obat terapi tunggal dan kombinasi selama 7 hari, masing-masing mendapatkan hasil <0,05. Hal ini menggambarkan bahwa data terdistribusi dengan normal. Kemudian dilakukan analisis univariat untuk menentukan efektifitas obat tunggal dan kombinasi lalu dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk membandingkan efektifitas obat tunggal dan kombinasi pada pasien DM tipe 2 dengan uji *T-Test*.

Tabel 7 memperlihatkan pemeriksaan kadar gula awal pasien, berdasarkan data antara



sebelum memperoleh terapi obat antidiabetes tunggal dan sesudah memperoleh terapi obat antidiabetes tunggal diperoleh hasil *P value* yaitu  $0,00 < 0,05$  yang menunjukkan  $H_a$  diterima yaitu terdapat perbedaan. Disimpulkan bahwa obat antidiabetes oral tunggal memperoleh hasil yang efektif untuk menurunkan GDS sebelum dan sesudah pada pasien diabetes tipe 2 di Puskesmas X. Pada pemberian obat antidiabetes tunggal ada beberapa pasien menunjukkan penurunan kadar glukosa yang baik karena penggunaan obat ini dapat dianggap aman dan tepat karena minimnya efek merugikan pada pasien. Penggunaan obat tunggal paling banyak digunakan dikarenakan lebih efektif mengurangi gula darah dan merupakan pilihan pengobatan yang berguna sekaligus hemat biaya untuk mengelola DM tipe 2. golongan sulfonilurea (glimepiride) memiliki efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Obat golongan sulfonilurea memiliki mekanisme kerja yang sangat kompleks yaitu merangsang fungsi sel beta dan meningkatkan sekresi insulin serta memperbaiki kerja perifer dari insulin sehingga dengan demikian golongan sulfonilurea berguna dalam penatalaksanaan pasien DM yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Efek dari Obat antidiabetik biasanya tidak akan langsung menurunkan kadar gula darah, biasanya efeknya akan terlihat dalam 48 jam dan efek obat antidiabetik yang signifikan termuncul setelah 5-7 hari (Priya et al, 2017). Pernyataan di atas menunjukkan bahwa teori dan fakta sejalan karena menyoroti kesamaan antara teori yang sesuai yaitu, bahwa obat tunggal antidiabetes oral efektif karena dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikan bagi pasien diabetes tipe 2 di Puskesmas X.

Tabel 8 memperlihatkan pemeriksaan kadar gula awal pasien. dapat disimpulkan bahwa antara sebelum dan sesudah menerima terapi obat antidiabetes kombinasi didapat hasil *P value*  $0,00 < 0,05$  yang menunjukkan  $H_a$  diterima yaitu terdapat perbedaan, sehingga disimpulkan yaitu obat antidiabetes oral kombinasi efektif untuk mengontrol GDS sebelum dan sesudah pada pasien diabetes tipe2 di Puskesmas X. Kombinasi antara glimepiride dengan metformin lebih efektif untuk mengendalikan HbA1c ( $P < 0,001$ ). Menunjukkan bahwa glimepiride terhadap metformin penderita DM tipe 2 yang tidak terkontrol dengan pemberian metformin memberikan kontrol glikemik yang lebih baik atau glimepiride sebagai monoterapi, untuk kombinasi glimepiride dan metformin cukup efektif dan lebih aman dalam mengontrol glikemik dan dibandingkan dengan obat oral lainnya. Mekanisme kerja obat golongan biguanid (metformin) adalah untuk menurunkan hepatic glucose output dan menurunkan kadar glukosa dengan mengurangi produksi glukosa didalam hati. Sedangkan sulfonilurea (glimepiride) memiliki efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Obat golongan sulfonilurea memiliki mekanisme kerja yang sangat kompleks yaitu merangsang fungsi sel beta dan meningkatkan sekresi insulin serta memperbaiki kerja perifer dari insulin sehingga dengan demikian golongan sulfonilurea berguna dalam penatalaksanaan pasien DM yang pankreasnya masih mampu memproduksi insulin. Kedua golongan obat ini memiliki efek terhadap sensitivitas reseptor insulin, sehingga kombinasi keduanya mempunyai efek saling menunjang (Sahay et al, 2020). Dari pernyataan diatas antara teori dan fakta menunjukkan kesamaan antara obat antidiabetes oral kombinasi yang digunakan pasien diabetes tipe 2 di Puskesmas X dengan teori sesuai yaitu dimana kombinasi mampu dengan signifikan menurunkan kadar glukosa darah.

Tabel 9 menunjukkan hasil dari penelitian penggunaan terapi obat antidiabetes tunggal pada pasien diabetes tipe 2 dengan menggunakan Uji *T-Test* diketahui ( $P$  value  $0,00 < 0,05$ ).  $H_a$  diterima bahwa obat antidiabetes oral tunggal efektif dalam menurunkan gula darah sebelum dan sesudah secara signifikan dengan rata-rata 40,239 pada pasien diabetes tipe2 dengan menggunakan obat metformin, glimepiride, sedangkan dari hasil penelitian penggunaan terapi obat antidiabetes kombinasi pada pasien diabetes tipe2 dengan menggunakan Uji *T-Test* diketahui ( $P$  value  $0,00 < 0,05$ ).  $H_a$  diterima bahwa obat antidiabetes oral kombinasi lebih efektif dalam menurunkan glukosa darah sebelum dan sesudah secara signifikan dengan rata-rata 70,00 pada pasien diabetes tipe2 dengan menggunakan obat kombinasi glimepiride dan metformin, di Puskesmas X.

Pengobatan obat antidiabetes tunggal pada pasien diabetes yang tepat harus dipilih dengan cara mempertimbangkan karakteristik klinis pasien itu, kemanjuran obat, efek samping, dan biaya. Secara umum, sangat dianjurkan untuk memulai monoterapi hipoglikemik oral dengan obat antidiabetik tunggal karena khasiatnya yang luar biasa dalam menurunkan glukosa darah, efek



samping yang relatif rendah, catatan keamanan jangka panjang, risiko penurunan hipoglikemia, dan penurunan berat badan. dari kombinasi obat antidiabetik Obat berbeda yang sesuai harus dipilih tergantung pada kondisi klinis jika menggunakan obat antidiabetik oral tunggal sebagai pengobatan lini pertama terbukti menantang. Ketika monoterapi gagal menghasilkan kontrol glikemik, terapi kombinasi dengan mekanisme kerja yang berbeda harus segera dimulai. Jika target HbA1c tidak tercapai setelah tiga bulan monoterapi, dilanjutkan dengan terapi kombinasi dua obat. terapi kombinasi sendiri adalah untuk mengatasi patofisiologis yang ada pada diabetes tipe2 dengan memilih terapi yang menawarkan mekanisme kerja yang berbeda. Terapi obat antidiabetes kombinasi memberikan efek kemanjuran yang lebih tinggi dari obat antidiabetes oral tunggal tetapi dapat menyebabkan efek samping yang dapat membatasi penggunaannya (Ganga et al, 2021). Dari pernyataan diatas telah sesuai teori dan fakta menunjukkan adanya perbedaan efektivitas antara obat antidiabetes oral tunggal dan kombinasi yang digunakan pasien DM tipe 2 di Puskesmas X dengan teori sesuai yaitu dimana terapi obat antidiabetes kombinasi lebih efektif mampu menurunkan kadar gula darah dari obat antidiabetes tunggal secara signifikan.

## CONCLUSIONS

Nilai *mean* penurunan kadar gula darah sebelum dan sesudah pemberian oral tunggal dan kombinasi adalah 40,23 mg/dL dan 70,00 mg/dL. Dapat disimpulkan bahwa efektivitas penggunaan obat antidiabetik kombinasi lebih efektif dalam menurunkan kadar gula darah dengan penurunan sebesar 70,00 mg/dL dari pada penggunaan obat antidiabetik tunggal

## Acknowledgement

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak Puskesmas X di Kabupaten Probolinggo dan Almamater Universitas dr. Soebandi yang telah mendukung dan membantu dalam proses penelitian.

## Funding Source

Penelitian ini menggunakan dana pribadi dari peneliti tanpa adanya sponsor atau afiliasi dari pihak atau organisasi lain

## Conflict of Interest

Tidak ada potensi konflik kepentingan yang dilaporkan oleh penulis.

## REFERENCES

- Alhadramy, M. S. (2016). Diabetes and oral therapies: A review of oral therapies for diabetes mellitus. In *Journal of Taibah University Medical Sciences* (Vol. 11, Issue 4, pp. 317–329). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2016.02.001>
- American Diabetes Association. (2021). Standards Of Medical Care In Diabetes. *Clinical And Applied Research And Education*, 44(SUPPL.), 11–16. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1989>
- Ariyanti, M., Bahtiar, H., & Ayu, R. (2019). PENGARUH SENAM KAKI DIABETES DENGAN BOLA PLASTIK TERHADAP PERUBAHAN KADAR GULA DARAH PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 Effects of Diabetes Foot Gymnastics with Plastic Balls on Changes in Blood Sugar Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. In *CARING* (Vol. 3, Issue 2).
- Arun Chaudhury , Chitharanjan Duvoor, Vijaya Sena Reddy Dend , Shashank Kraleti , Aditya Chada , Rahul Ravilla. 2017. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*.
- Aschner, P., Gagliardino, J. J., Ilkova, H., Lavalley, F., Ramachandran, A., Mbanya, J. C., Shestakova, M., Chantelot, J. M., & Chan, J. C. N. (2020). Persistent poor glycaemic control in individuals



- with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetologia*, 63(4), 711–721. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05078-3>
- Balkhi, B., Alwhaibi, M., Alqahtani, N., Alhawassi, T., Alshammari, T. M., Mahmoud, M., Almetwazi, M., Ata, S., & Kamal, K. M. (2019). Oral antidiabetic medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMJ Open*, 9(7). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029280>
- Derosa, G., Ragonesi, P.D., Carbone, A., et al. (2012) Vildagliptin Added to Metformin on  $\beta$ -Cell Function after a Euglycemic Hyperinsulinemic and Hyperglycemic Clamp in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 14, 475–484. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0278>
- Endokrinologi Indonesia PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE, P. (n.d.). PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA-2021 PERKENI i Penerbit PB. PERKENI
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 17, pp. 1–34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Ganga, Sreedhar & Shareef, Shaik & Tadvi, Naser & Siddiqua, Syeda. (2021). A comparative study of efficacy and adverse effects of monotherapy with combination therapy for oral anti-diabetics in diabetes mellitus type 2 patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 11. 1. 10.5455/njppp.2021.11.01021202126012021.
- Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 6–15. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>
- International Diabetes Federation. (2015). *IDF diabetes atlas*. International Diabetes Federation.
- Kemntrian Kesehatan RI. Infodatin: Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus. 2020.
- Mangkuliguna, G., Glenardi, & Kwatama, R. (2021). 1-hydroxymethyl HarmineTGF $\beta$ SF Inhibitor: Inovasi Terapi Diabetes Melitus Terbaru Melalui Inisiasi Proses Regenerasi Sel  $\beta$  Pankreas pada Penderita DM Tipe 1 dan 2. *SCRIPTA SCORE Scientific Medical Journal*, 2(2), 104–115. <https://doi.org/10.32734/scripta.v2i2.3926>
- NASUTION, Fitriani; ANDILALA, Andilala; SIREGAR, Ambali Azwar. FAKTOR RISIKO KEJADIAN DIABETES MELLITUS. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 94 - 102, may 2021. ISSN 2579-7301.
- Priya, G & Klara, S. (2017) Mind Body Intraction and Mindfulness Meditation in Diabetes. *Journal Regina*, Carca C., Abdul Mu'ti, and Evi Fitriany. (2021). “Systematic Review Tentang Pengaruh Obesitas Terhadap Kejadian Komplikasi Diabetes Melitus Tipe Dua.” *Verdure: Health Science Journal*. Vol.3. No.1. Hal:8–17. *European Endocrniology*. 14 (1); 35-41. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.192924>.
- Rohani, R., & Ardenny, A. (2018). Analisis Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Diet Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Proteksi Kesehatan*, 7.
- Safitri, Wahyuningsih & Putriningrum, Rahajeng. (2019). Pengaruh Terapi Relaksasi Progresif Terhadap Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Profesi (Profesional Islam) : Media Publikasi Penelitian*. 16. 47. 10.26576/profesi.275.
- Saputri, Ririn Dwi. (2020). “Komplikasi Sistemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.” *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. Vol.11, No.1. Hal: 23–36.
- Sahay RK, Mittal V, Gopal GR, Kota S, Goyal G, Abhyankar M, Revenkar S. Glimpiride and Metformin Combinations in Diabetes Comorbidities and Complications: Real-World Evidence. *Cureus*. 2020 Sep 28;12(9):e10700. doi: 10.7759/cureus.10700. PMID: 33133865; PMCID: PMC7594657.
- Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (n.d.). *Pharmacotherapy Handbook: Ninth Edition*.
- Wulan, S. S., Nur, B. M., & Azzam, R. (2020). Peningkatan Self Care Melalui Metode Edukasi Brainstorming Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 9(1), 7–16



- Yulianti, Y., Januari, R. S., Tinggi, S., Sukabumi, I. K., Kesehatan, P., & Ciemas, M. (n.d.). Pengaruh Senam Kaki Diabetes Mellitus terhadap Kadar Gula Darah Penderita DM Tipe 2 di Wilayah Kerja Puskesmas Ciemas. *Jurnal Lentera*, 4(2).
- Zhu, H. et al. (2013) „Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials“, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), p. 70. doi:10.1186/1758-5996-5-70