

## **Perbedaan Efektivitas Penggunaan Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin Terhadap Profil Glikemik Pasien DMT2 di Instalasi Rawat Jalan RSISA Periode 2022**

*Comparison in Effect between Metformin-Insulin and Metformin-Vildagliptin on Glycemic Profile in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus at Sultan Agung Islamic Hospital in 2022*

**Willi Wahyu Timur\* dan Asmahan Nabila Pradesti**

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Surakarta, Indonesia

\*Corresponding author: [willi\\_wahyu@unissula.ac.id](mailto:willi_wahyu@unissula.ac.id)

**Diterima:** 02 Maret 2023; **Disetujui:** 18 Desember 2023; **Dipublikasi:** 23 Maret 2024

### **Abstrak**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan gangguan kondisi metabolisme dengan gejala umum yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Jumlah kasus DM semakin meningkat dari tahun ke tahun. Tata laksana *terapi* pasien DM tipe 2 dapat dilakukan melalui 4 pilar, yaitu edukasi, pola makan, aktivitas fisik, dan terapi farmakologi. Terapi farmakologi obat antidiabetik terbagi atas injeksi insulin dan oral. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan obat metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin pada pasien DM tipe 2 di RS Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini termasuk jenis penelitian observasional. Pengambilan data secara *retrospektif*. Data dilakukan analisis menggunakan SPSS dengan uji parametrik yaitu uji *independent t-test* dan uji non parametrik menggunakan *Mann-Whitney test* untuk mengetahui perbandingan efektivitas 2 kelompok obat. Hasil penelitian analisis perbandingan efektivitas penggunaan Metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin terhadap profil glikemik diperoleh nilai signifikansi profil glikemik HbA1c 0,494  $p(>0,05)$  dan GDS 0,638  $p(>0,05)$ . Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap profil glikemik pada kelompok metformin-insulin maupun metformin-vidagliptin.

**Kata kunci:** Diabetes Mellitus tipe 2; Efektivitas; Insulin; Metformin; Vildagliptin

### **Abstract**

*Diabetes Mellitus (DM) is a non-communicable disease characterized by metabolic disorders with common symptoms, namely increased blood glucose levels (hyperglycemia). The number of DM cases is increasing from year to year. Type 2 DM therapy can be managed through 4 pillars: education, diet, physical activity, and pharmacological therapy. Pharmacological therapy of antidiabetic drugs is divided into insulin injections and oral administration. This study aimed to compare the effectiveness of metformin-insulin versus metformin-vildagliptin in type 2 DM patients at Sultan Agung Islamic Hospital Semarang. This research includes observational research—retrospective data collection. Data were analyzed using SPSS with a parametric test, namely the independent t-test and the non-parametric test using the Mann-*

*Whitney test to compare the effectiveness of the two drug groups. The results of the comparative analysis of the effectiveness of using metformin-insulin versus metformin-vildagliptin on the glycemic profile obtained a significance value for the glycemic profile of HbA1c 0.494 p (> 0.05) and GDS 0.638 p (> 0.05). The conclusions that can be drawn from this study indicate that there is no significant difference in the use of each drug group on the glycemic profile.*

**Keywords:** *Diabetes Mellitus type 2; Effectiveness; Insulin; Metformin; Vildagliptin*

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan gangguan kondisi pada metabolisme dengan gejala umum yaitu peningkatan kadar glukosa darah atau dikenal dengan hiperglikemia (Sa'dyah *et al.*, 2021). Diabetes Mellitus dapat timbul disebabkan adanya kondisi abnormal pada sekresi insulin oleh pankreas, kerja insulin atau keduanya (Purnamasari, 2014). Pasien diabetes mellitus beresiko mengalami komplikasi apabila kadar glukosa darah tidak ditangani dengan baik. Adanya komplikasi dapat mempengaruhi kondisi kesehatan pasien (Anshari *et al.*, 2023)

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan kasus DM yang banyak terjadi. WHO memperkirakan jumlah peningkatan pasien yang menderita Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 di Indonesia terhitung dari 8,4 juta orang yang terjadi pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta orang yang diperkirakan akan terjadi di tahun 2030. Berdasarkan perkiraan dari *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2019 – 2030 terdapat peningkatan jumlah penderita diabetes dari 10,7 juta orang menjadi 13,7 juta orang pada tahun 2030. Keseluruhan jumlah kasus karena DM yang terus meningkat dan tidak tertanganinya pasien DM dengan baik, maka hal ini dapat menimbulkan komplikasi (PERKENI, 2021).

Pengelolaan terapi DM tipe 2 yang diterbitkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) dapat melalui 4 pilar, yaitu edukasi atau pengetahuan, pengaturan makanan, pengaturan kegiatan fisik, dan terapi farmakologi. Terapi farmakologi obat antidiabetik terbagi atas injeksi insulin dan oral. Terapi obat antidiabetik oral yang sudah digunakan di Indonesia antara lain, metformin, SU (sulfonilurea), glinid, TZD (thiazolidindione), penghambat glikosidase alfa, penghambat DPP4, dan penghambat SGLT 2 (Sihotang *et al.*, 2018).

Pemberian kombinasi obat antidiabetik oral dengan insulin dapat diberikan pada pasien DM tipe 2 apabila pasien belum menunjukkan perbaikan dalam melakukan pengaturan pola hidup (PERKENI, 2021). Vildagliptin dapat digunakan sebagai monoterapi atau terapi tambahan dengan obat lain, seperti metformin. Pengobatan pada pasien DM tipe 2 seringkali diberikan metformin sebagai pilihan pertama terapi. Kombinasi penggunaan Metformin-vildagliptin menghasilkan pengurangan HbA1c yaitu 0,7%. (Kristin, 2016). Efektivitas terapi obat antidiabetik dilihat berdasarkan ketercapaian gula darah pasien sesuai. Pemilihan obat antidiabetik berdasarkan keuntungan, kerugian, dan ketersediaan obat (Arini dan Kurnianta, 2019). Penggunaan vildagliptin yang ditambahkan pada algoritma terapi DM tipe 2 merupakan

terapi baru yang belum banyak digunakan, karena keterbatasan informasi mengenai efektivitas terapi obat tersebut, maka untuk itu perlu adanya informasi terkait penggunaan terapi tersebut. Pemberian terapi kombinasi metformin-insulin yang telah dilakukan oleh (Madelina *et al.*, 2018) menunjukkan bahwa kombinasi terapi metformin-insulin banyak digunakan. Metformin berperan dalam meningkatkan sensitivitas terhadap insulin sehingga insulin dapat bekerja lebih baik. Dalam penelitian (Fitriyani *et al.*, 2021) kombinasi metformin-insulin menunjukkan penurunan HbA1c yang lebih baik serta memberikan penambahan berat badan yang lebih kecil dibandingkan dengan kombinasi oral lainnya. Kedua penelitian tersebut belum dijelaskan efektivitas kombinasi metformin-vildagliptin terhadap profil glikemik pasien DM tipe 2. Pengendalian glikemik pada pasien DM tipe 2 dengan menggunakan pengobatan terapi obat antidiabetik sangat penting karena dapat digunakan untuk mendukung dalam menegakkan diagnosis serta manajemen terapi yang diberikan. Penelitian ini memiliki tujuan yaitu untuk mengetahui perbedaan efektivitas penggunaan metformin-insulin dan metformin-vildagliptin.

## 2. METODE

### 2.1. Subyek penelitian

Subyek penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin-insulin dan metformin-vildagliptin dengan sampel sebanyak 34 orang. Penentuan ukuran sampel penelitian ini menggunakan Persamaan 1. Berdasarkan perhitungan tersebut, sampel minimal yang dibutuhkan sebanyak 34 orang.

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2 n = \left[ \frac{(1,64 + 1,28)6}{40 - 37} \right]^2 n = 5,84^2 n = 34,11$$

**Persamaan 1.** Perhitungan besar sampel penelitian analitis kategorik-numerik berpasangan. Keterangan: Deviat baku alfa ( $Z\alpha$ ), Deviat baku beta ( $Z\beta$ ), Simpang baku dari selisih nilai antarkelompok (S), Selisih sminimal rerata yang dianggap bermakna ( $X_1 - X_2$ ) (Dahlan, 2013).

### 2.2. Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian menggunakan teknik observasional dengan melihat data rekam medis pasien DM tipe 2 di RS Islam Sultan Agung Semarang dari bulan Januari-Oktober 2022 yang berisi identitas pasien meliputi nama, usia, jenis kelamin, berat badan, hasil pemeriksaan glukosa pasien, serta terapi yang diberikan. Penelitian yang dilakukan termasuk jenis penelitian kuantitatif. Rancangan penelitian bersifat deskriptif analitik, pengambilan data secara *cohort* retrospektif. Kriteria inklusi penelitian ini diantaranya: usia dewasa akhir – lansia (36 – >65 tahun), pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi metformin-insulin tunggal dan metformin-vildagliptin, pasien DM tipe 2 dengan HbA1c >6%. Selain itu kriteria eksklusi penelitian ini yaitu pasien dengan komplikasi ginjal, pasien yang sedang hamil dan pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

### 2.3. Analisis hasil

Analisis hasil penelitian menggunakan software *Statistical Product and Service Solution* (SPSS), pada awal analisis dilakukan uji normalitas (*shapiro-wilk*) dan uji homogenitas. Data dinyatakan terdistribusi normal dan homogen ( $p > 0,05$ ) kemudian diteruskan dengan uji parametrik, apabila hasilnya data tidak terdistribusi normal dilanjutkan menggunakan uji non-parametrik. Analisis data perbandingan dua kelompok menggunakan uji *t-test* untuk hasil data yang terdistribusi normal dan *mann whitney* untuk hasil data yang tidak terdistribusi normal. Penelitian yang dilakukan (Kristin, 2017) pemberian terapi kombinasi metformin-vildagliptin menghasilkan pengurangan HbA1c 0,7% sehingga terapi tersebut efektif dalam menurunkan kadar HbA1c, sedangkan dalam pemberian terapi metformin-insulin memberikan penurunan HbA1c sebanyak 0,2% (Arini dan Dwipayana, 2020). Penelitian Oktaviani *et al* (2022) menjelaskan, suatu terapi menunjukkan hasil efektif apabila terapi yang diberikan mampu menurunkan atau memberikan perbaikan profil glikemik dan terapi menunjukkan hasil yang tidak efektif apabila terapi yang diberikan belum memberikan penurunan atau perbaikan profil glikemik.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1. Distribusi pasien

Distribusi subyek pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 mencangkup gambaran karakteristik usia, jenis kelamin, IMT dan jaminan pengobatan.

#### 3.1.1. Distribusi karakteristik pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Distribusi karakteristik subyek pasien Diabetes Mellitus (Tabel 1.) didapatkan hasil sebagian besar pasien Diabetes Mellitus tipe 2 berusia  $>45$  tahun sebanyak 58 pasien (85,30%), penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yanti *et al* (2020). Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, pada usia tua, lebih dari 50 tahun, terjadi resistensi insulin yang menyebabkan adanya penurunan sensitivitas insulin sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa. Selain itu, disebabkan menurunnya kemampuan jaringan otot dan lemak untuk meningkatkan glukosa dan menyebabkan kadar glukosa darah terus meningkat. Kadar glukosa darah berkaitan dengan bertambahnya usia, karena toleransi glukosa yang berkurang dan dikaitkan dengan penurunan sensitivitas sel perifer terhadap insulin akibatnya bisa mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Seseorang akan mengalami penurunan fungsi sel beta pankreas dan mengalami penurunan pada fungsi fisiologis pada usia 40 tahun. Penurunan ini dapat menyebabkan berkurangnya sintesis protein, penurunan massa tubuh dan massa tulang serta peningkatan persentase lemak tubuh (Yanti *et al.*, 2020).

Pasien yang terlibat dalam penelitian ini didominasi oleh pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 43 orang (63,24%). Penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Yanti *et al.*, (2020) terkait faktor yang berkontribusi terhadap glukosa darah. Pada penelitian Yanti *et al.*, (2020) pasien DM tipe 2 dengan jenis kelamin laki-laki sejumlah 27

orang (40,9%) sedangkan pasien dengan jenis kelamin perempuan sejumlah 39 orang (59,1%). Pasien perempuan mengalami siklus bulanan (sindrom pramenstruasi) dan pascamenopause yang menyebabkan distribusi lemak dalam tubuh lebih mudah tertimbun akibat proses hormonal tersebut dan beresiko mengalami peningkatan kadar glukosa, selain itu juga sensitivitas insulin yang menurun dapat menyebabkan kadar glukosa meningkat (Yanti *et al.*, 2020). IMT pasien DM tipe 2 paling tinggi pada rentang 25-29,9 sebanyak 46 pasien (67,65%). Hasil penelitian yang didapatkan ini didukung oleh penelitian yang pernah dilakukan oleh Adnan *et al.*, (2013) yang menunjukkan adanya timbunan lemak yang tinggi dapat mengakibatkan tingginya asam lemak bebas dan merangsang oksidasi lemak sehingga berefek terhadap fungsi penggunaan glukosa di dalam otot. Pengobatan yang dijalankan oleh pasien Diabetes Mellitus membutuhkan terapi yang bersifat jangka panjang, sehingga diperlukan biaya yang tidak sedikit dalam melakukan pengobatan. JKN (Jaminan Kesehatan Nasional) banyak dimanfaatkan oleh pasien, hal ini dikarenakan dapat memberikan kepastian jaminan perlindungan serta kesejahteraan sosial bagi setiap individu agar mendapatkan kehidupan yang layak (Putri *et al.*, 2019).

**Tabel 1.** Distribusi karakteristik pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.

Karakteristik Pasien	Jenis Terapi	
	Metformin-Insulin (n=34)	Metformin - Vildagliptin (n=34)
Usia		
<45 tahun (n=10)	4 (11,76%)	6 (17,65%)
>45 tahun (n=58)	30 (88,24%)	28 (82,35%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki (n=25)	10 (29,41%)	15 (44,12%)
Perempuan (n=43)	24 (70,59%)	19 (55,88%)
IMT		
18,5 - 22,9 (n=14)	8 (23,53%)	6 (17,65%)
23 - 24,9 (n=2)	0	2 (5,88%)
25 - 29,9 (n=46)	22 (64,71%)	24 (70,58%)
>30 (n=6)	4 (11,76%)	2 (5,89%)
Jaminan Pengobatan		
PBI (n=15)	10 (29,41%)	5 (14,71%)
Non PBI (n=53)	24 (70,59%)	29 (85,29%)

### 3.1.2. Distribusi berdasarkan penggunaan obat antidiabetik

Penggunaan obat antidiabetik kombinasi metformin-insulin pada terapi Diabetes Mellitus tipe 2 (Tabel 2.) dapat diuraikan pasien dengan kombinasi metformin-insulin Glulisin (Apidra) sebanyak (11,76%); metformin-insulin Lispro (Humalog) sebanyak (17,65%); metformin-insulin Aspart (Novorapid) sebanyak (35,30%); metformin-degludec (Ryzodeg) sebanyak (29,41%); metformin-insulin Novomix sebanyak (5,88%). Sehingga dari hasil tersebut

diperoleh pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi paling banyak yaitu terapi kombinasi metformin-insulin Aspart (Novorapid). Penggunaan *short* dan *long acting* yang digunakan pada penelitian ini disesuaikan dengan kondisi pasien. Kondisi pasien dengan nilai GDS yang sangat tinggi perlu diberikan terapi kombinasi insulin *rapid acting* yang bekerja menurunkan gula darah dengan segera dan mengontrol gula darah saat makan, dan insulin *long acting* unyuk menjaga kondisi insulin basal pada saat malam hari agar gula darah tetap dalam kondisi stabil (Atika *et al.*, 2016).

Selanjutnya, penggunaan obat antidiabetik kombinasi metformin-vildagliptin (Tabel 2.) sebanyak 3 pasien (100%). Hasil penelitian yang diperoleh dalam penelitian ini didukung oleh penelitian Wahyuni *et al.*, (2012) bahwa penggunaan terapi insulin kerja cepat/pendek (*rapid acting*) lebih banyak digunakan dibandingkan insulin kerja panjang. Hal tersebut dikarenakan keuntungan dari penggunaan insulin kerja cepat dalam memperbaiki nilai HbA1c dibandingkan dengan insulin kerja panjang. Selain itu, jenis insulin *rapid acting* memungkinkan pemindahan insulin di saat makan karena kerjanya yang cepat serta insulin jenis ini dapat diberikan sebelum makan tanpa mengganggu kontrol glukosa (Inayah *et al.*, 2016).

**Tabel 2.** Distribusi penggunaan obat antidiabetik Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.

Jenis Terapi	N	Persentase (%)
Metformin- Insulin (N=34)		
Metformin-Insulin Glulisine	4	11,76
Metformin-Insulin Lispro	6	17,65
Metformin-Insulin Aspart	12	35,30
Metformin-Insulin Degludec	10	29,41
Metformin-Insulin Novomix	2	5,88
Metformin-Vildagliptin (N=34)		
Metformin-Vildagliptin	34	100

### 3.2. Perbandingan efektivitas terapi

#### 3.2.1. Efektivitas metformin-insulin versus metformin-vildagliptin terhadap HbA1c

Hasil analisis efektivitas terapi kombinasi obat antidiabetik yang diperoleh pada parameter HbA1c (Tabel 3.) dari 34 pasien yang mendapatkan terapi metformin-insulin terdapat 10 pasien yang mengalami penurunan (efektif) kadar HbA1c dengan rata-rata penurunan 1,06 sedangkan pasien yang mendapatkan terapi metformin-vildagliptin dari 34 pasien terdapat 18 pasien yang mengalami penurunan (efektif) HbA1c rata-rata penurunan 0,21 dan  $p$  0,494 ( $>0,05$ ). Hasil analisis dengan menggunakan uji *t-independent* memberikan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan dalam pemberian 2 kelompok obat terhadap HbA1c. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Wuryandari *et al.*, (2021) bahwa penggunaan terapi kombinasi harus memiliki mekanisme kerja yang seimbang dan saling menguntungkan. Peran metformin pada penggunaan terapi metformin-insulin yaitu

meningkatkan kepekaan insulin serta peran insulin sebagai insulin endogen untuk mengontrol insulin yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  pankreas sehingga kadar glukosa bisa dikendalikan. Selain itu, penggunaan terapi metformin-vildagliptin juga memiliki efek yang sama menguntungkan yaitu metformin dengan meningkatkan kepekaan insulin serta vildagliptin berperan menghambat enzim *dipeptidyl peptidase* sehingga dapat menaikkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon (Hardianto, 2020).

**Tabel 3.** Efektivitas metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin terhadap HbA1c pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.

Jenis Obat	Efektif	Tidak Efektif	p value
Metformin-Insulin (n=34)	10	24	0,494
Metformin-Vildagliptin (n=34)	18	16	

### 3.2.2. Efektivitas metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin terhadap GDS

Hasil analisis efektivitas terapi kombinasi obat antidiabetik pada parameter GDS dengan jumlah sampel 34 pasien (Tabel 4) dari 34 pasien yang mendapatkan terapi metformin-insulin terdapat 10 pasien yang mengalami penurunan (efektif) kadar GDS dengan rata-rata penurunan 23,35. Pasien yang mendapatkan terapi metformin-vildagliptin dari 34 pasien terdapat 18 pasien yang mengalami penurunan (efektif) GDS dengan rata-rata penurunan 15,97 dan p 0,638 (>0,05). Kedua hasil tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap GDS.

**Tabel 4.** Efektivitas metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin terhadap GDS pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.

Jenis Obat	Efektif	Tidak Efektif	p value
Metformin-Insulin (n=34)	15	19	0,638
Metformin-Vildagliptin (n=34)	18	16	

Penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Jamaluddin *et al.*, (2022) yang memperoleh hasil tidak ada perbedaan yang signifikan pada terapi kombinasi oral dan insulin terhadap kadar glukosa darah GDS. Penelitian lain yang menjelaskan terkait efektivitas terapi kombinasi oral dan insulin menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada 2 kelompok obat terhadap GDS yang menggunakan metformin-insulin dan metformin-sulfonilurea dengan p 0,330 (>0,05) (Gebrie *et al.*, 2021). Hal ini dikarenakan pengobatan dengan terapi antidiabetik tidak dapat mencapai target efektivitasnya jika tidak disertai dengan pengaturan pola hidup (Jamaluddin *et al.*, 2022), serta nilai GDS akan berubah tergantung dari asupan makanan dan aktifitas yang dilakukan (Siregar *et al.*, 2020). Faktor di atas pada penelitian ini belum dilakukan, sehingga menjadi keterbatasan penelitian ini.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dari parameter GDS, kedua kelompok obat tidak menunjukkan perbedaan efektivitas terkait terapi yang diberikan. Minimnya pasien yang menggunakan terapi obat antidiabetik vildagliptin karena termasuk terapi baru serta data rekam

medis yang tidak lengkap sehingga mengakibatkan jumlah sampel penelitian menjadi terbatas. Penelitian mengenai faktor yang mempengaruhi profil glikemik seperti pola hidup, makanan yang dikonsumsi serta aktivitas juga menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Diharapkan pada penelitian selanjutnya dapat menambah jumlah sampel dan memperluas tempat penelitian serta menganalisis faktor yang mempengaruhi efektivitas profil glikemik pasien.

#### 4. KESIMPULAN

Efektivitas terapi antidiabetik dari dua kelompok obat, kombinasi metformin-insulin dan kombinasi metformin-vildagliptin tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap profil glikemik HbA1c dan GDS dari pasien Diabetes Mellitus tipe 2.

#### UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada unit LPPM dan Fakultas Farmasi UNISSULA yang sudah membantu dan mendukung penelitian ini.

#### DEKLARASI KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Adnan, M., Mulyati, T., & Isworo, J. T. (2013). Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) Dengan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2 Rawat Jalan Di RS Tugurejo Semarang. *Jurnal Gizi*, 2(1), 18–25. <http://jurnal.unimus.ac.id>
- Anshari, A. F., Ichsan, B., & Choliso, Z. (2023). Hubungan Kepatuhan Minum Obat terhadap HbA1C dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes di RSI Purwodadi. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(3), 317. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i3.73753>
- Arini, H. D., & Kurnianta, P. D. M. (2019). Tinjauan Komparatif Studi Mengenai Efektivitas Biaya Antidiabetes Oral Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia. *Acta Holistica Pharmacia*, 2(1).
- Arini, N. M. A., dan Dwipayana, I. M. P. (2020). Hubungan Kadar HbA1c terhadap Terapi Obat Anti Diabetes Oral Dan Kombinasi Obat Anti Diabetes Oral- Insulin Pada Penderita DM Tipe 2 Di Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2016. *Jurnal Medika Udayana*, 9(9), 9498. <https://doi:10.24843.MU.2020.V9.i9.P16>
- Atika, R., Masruhim, M. A., & Fitriani, V. Y. (2016). *Karakteristik Penggunaan Insulin Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Dengan Gangguan Ginjal Di Instalasi Rawat Inap RSUD a.W. Sjahrani Samarinda*. April, 98–108. <https://doi.org/10.25026/mpc.v3i1.72>
- Dahlan, M. S. (2013). *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, Multivariat, Dilengkapi Dengan Menggunakan SPSS*.
- Fitriyani, F., Andrajati, R., & Trisna, Y. (2021). Analisis Efektivitas-Biaya Terapi Kombinasi Metformin-Insulin dan Metformin-Sulfonilurea pada Pasien Rawat Jalan dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 10(1), 10–21. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2021.10.1.10>
- Gebrie, D., Manyazewal, T., Ejigu, D. A., & Makonnen, E. (2021). Metformin-insulin versus metformin-sulfonylurea combination therapies in type 2 diabetes: A comparative study of glycemic control and risk of cardiovascular diseases in addis ababa, ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14(July), 3345–3359.



- <https://doi.org/10.2147/DMSO.S312997>
- Hardianto, D. (2020). Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 7(2), 304–317. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4209>
- Inayah, I., Hamidy, M. Y., & Yuki, R. P. R. (2016). Pola Penggunaan Insulin Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014. *Jurnal Ilmu Kedokteran*, 10(1), 38. <https://doi.org/10.26891/jik.v10i1.2016.38-43>
- Jamaluddin, G., Zulmansyah, & Nalapraya, W. Y. (2022). Perbandingan Efektivitas Insulin, Obat Antidiabetik Oral dan Kombinasi terhadap Kadar Gula Darah pada Pasien Rawat Jalan dengan DM Tipe 2 RSUD Al-Ihsan. *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1), 511–516. <https://proceedings.unisba.ac.id/index.php/BCSMS/article/view/1027>
- Kristin, E. (2016). Dipeptidyl Peptidase 4 (Dpp-4) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 48(02), 119–130. <https://doi.org/10.19106/jmedsci004802201606>
- Kristin, E. (2017). Combination treatment for type 2 diabetes mellitus (T2DM): dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4) and metformin. *Journal of Thee Medical Sciences*, 49(8), 141–151. <https://doi.org/10.1002/pdi.687>
- Madelina, W., Untari, E. K., & Nansy, E. (2018). Efek Perseptif Penggunaan Kombinasi Antidiabetes Oral-Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Kota Pontianak dan Sekitarnya. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 7(3), 209. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.3.209>
- Oktaviani, E., Indriani, L., & Wulandari, H. (2022). Profil Kontrol Glikemik Antidiabetik pada Pasien DM Tipe 2 dengan Sirosis Hati. *Jurnal Manajemen Dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.22146/jmpf.68075>
- PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta : Persatuan Endokrinologi Indonesia
- Purnamasari, D. (2014). *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus (Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam)*. Internal Publishing.
- Putri, R. E. K., Darmawan, E., & Perwitasari, D. A. (2019). Cost of Illness Diabetes Melitus Tipe 2 dan Komplikasinya pada Peserta Jaminan Kesehatan Nasional ( JKN ) di Rawat Jalan Rumah Sakit Condong Catur Yogyakarta Cost of Illness Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications in National Health Insurance at Ou. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 16(2), 89–101. <https://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/8915/5060>
- Sa'dyah, N. A. C., Sabiti, F. B., & Susilo, S. T. (2021). Kepatuhan Pengobatan Terhadap Indeks Glikemik Kontrol Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 6(3), 287. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v6i3.51930>
- Sihotang, R. C., Ramadhani, R., & Tahapary, D. L. (2018). Efikasi dan Keamanan Obat Anti Diabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Penyakit Ginjal Kronik. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 5(3), 150. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v5i3.202>
- Siregar, R. A., Amahorseja, A. R., Adriani, A., & Andriana, J. (2020). Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Sewaktu, Kadar Asam Urat Dankadar Kolesterol Pada Masyarakat Di Desa Eretan Wetan Kabupaten Idramayu Periode Februari 2020. *Jurnal Comunitã Servizio*, 2(1), 291–300. <https://doi.org/10.33541/es.v2i1.1511>
- Wahyuni, N. K. E., Larasanthi, L. P. F., & Udayani, N. N. W. (2012). Efektivitas Biaya Penggunaan Terapi Kombinasi Insulin dan OHO pada Pasien Diabetes Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Wangaya. *Jurnal Farmasi DM s* <https://doi.org/https://www.neliti.com/id/publications/279740/analisis-efektivitas-biaya->

- penggunaan-terapi-kombinasi-insulin-dan-oho-pada-pasi
- Wuryandari, H., Raising, R., Widiarini, R., BHM Madiun, S., Masyarakat, K., & Penulis, K. (2021). Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antidiabetes Oral Kombinasi Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rsud Kota Madiun Tahun 2020. *Duta Pharma Journal*, 1(2).
- Yanti, C., Peni, C., Santi, W., & Limakrisna, N. (2020). Factors contributing to blood glucose levelstype II DM patients. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(11), 2041–2052.