

Analisis Efektivitas Penggunaan Kombinasi Antidiabetik Oral Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Di RSUD Tarakan

Analysis of the Effectiveness of the Use of Oral Antidiabetic Combination of Blood Glucose Levels in Type II Diabetes Mellitus Patients at RSUD Tarakan

Ramitha Dewi^{1*}, Azizah Wati¹, dan Dyah Lestari²

¹ Program Studi Farmasi Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

² RSUD Tarakan, Jakarta, Indonesia

Kata kunci: Antidiabetik oral, Kombinasi Metformin – akarbose, Metformin – glimepirid, Kadar Glukosa darah, Efektivitas

Keyword: Oral antidiabetic, Combination of Metformin – akarbose, Combination of Metformin – glimepiride, Blood Glucose Levels, Effectiveness

Korespondensi:

Ramitha Dewi
Universitas Esa Unggul
dewiramithi@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolik yang disebabkan oleh gangguan kerja insulin. DM ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Pemeriksaan kadar glukosa darah meliputi Kadar glukosa darah berupa Glukosa Darah Puasa (GDP), Glukosa Darah 2 jam *postprandial* (GPP), dan HbA1c wajib diperiksa pada pasien DM setidaknya selama 3 bulan sekali untuk mengontrol kualitas pengendalian kadar gula darah jangka panjang dan menilai efektifitas obat. Pengendalian kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan oral antidiabetik (OAD). Penggunaan terapi kombinasi OAD lebih efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas kombinasi metformin – glimepirid dengan metformin – akarbose terhadap kadar glukosa darah. Penelitian ini bersifat observasional deskriptif dengan metode pengambilan data secara retrospektif terhadap 133 data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji T. Hasil penelitian menunjukkan kedua kombinasi tidak berbeda bermakna dalam menurunkan kadar gula darah ($p= 0,064$).

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease caused by impaired insulin action. DM is characterized by increased blood glucose levels (hyperglycemia). Examination of blood glucose levels includes blood glucose levels in the form of Fasting Blood Glucose (GDP), 2-hour postprandial Blood Glucose (GPP), and HbA1c must be checked in DM patients at least once every three months to control the quality of long-term blood sugar levels and assessing the effectiveness of drugs. Control of blood glucose levels is carried out using oral antidiabetics (OAD). The use of OAD combination therapy is more effective in controlling blood glucose levels. This study aims to compare the effectiveness of the combination of metformin–glimepiride with metformin–acarbose on blood glucose levels. This research is a descriptive observational study with a retrospective data collection method for 133 medical record data of patients who meet the inclusion and exclusion criteria. The data obtained were analyzed using the T-test. The results showed that the two combinations did not differ significantly in lowering blood sugar levels ($p = 0.064$).

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang termasuk Penyakit Tidak Menular (PTM). Pada tahun 2021, *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan terdapat 536,6 juta jiwa penderita DM dengan prevalensi sebesar 10,5%. Di Indonesia dinyatakan terdapat 19,5 juta jiwa penderita dan diperkirakan akan terus meningkat hingga tahun 2030 (Webber, 2021). Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), prevalensi DM telah mengalami peningkatan dari 6,9% menjadi 8,5% mulai tahun 2013 hingga 2018. Prevalensi DM tertinggi terdapat di DKI Jakarta yaitu 3,4% (Kemenkes RI, 2020).

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh gangguan kerja insulin (Dipiro et al., 2017). Kadar glukosa darah dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah 2 jam *postprandial* serta HbA1c. HbA1c merupakan hemoglobin terglukosilasi yang terbentuk dari perlekatan glukosa pada molekul HbA (hemoglobin). Kadar HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 3 bulan terakhir. Pemeriksaan kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ terdiagnosis diabetes melitus (PERKENI, 2021).

Diabetes melitus tipe II (DMT2) merupakan kasus diabetes dengan proporsi tertinggi dibandingkan dengan tipe lainnya yaitu sekitar 90%. Diabetes melitus tipe II yaitu diabetes yang disebabkan oleh defisiensi insulin secara relative atau resistensi terhadap insulin. Penyakit DMT2 memberi dampak bagi kualitas sumber daya manusia khususnya bagi usia dewasa hingga usia lanjut, jika dibiarkan dapat meningkatkan mortalitas sehingga diperlukan terapi yang tepat untuk menghilangkan keluhan DM (PERKENI, 2021).

Metformin merupakan OAD golongan biguanid yang dapat mengurangi proses glukoneogenesis sehingga menurunkan produksi glukosa hati (PERKENI, 2021). Penggunaan metformin dengan modifikasi gaya hidup dapat mengurangi resiko diabetes 50% (American Diabetes Association, 2022). Metformin dapat diberikan tunggal atau kombinasi. Terapi kombinasi lebih efektif mengontrol kadar glukosa darah dibandingkan dengan terapi tunggal, seperti pada penelitian Gumantara et al., (2017).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian non eksperimental, penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional deskriptif. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif. Penelitian ini ditujukan untuk menganalisis efektivitas penggunaan kombinasi metformin – akarbose

dengan metformin - glimepirid pada pasien rawat jalan diabetes melitus tipe 2 di RSUD Tarakan periode Agustus 2021 – Februari 2022 sebanyak 133 rekam medis pasien melalui teknik sampling yaitu purposive sampling. Analisis data dilakukan dengan SPSS Ver. 25 Uji Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) digunakan untuk melihat perbedaan rata-rata dari nilai kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah 2 jam postprandial serta HbA1c bagi kelompok kombinasi metformin – glimepirid dan metformin – akarbosa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi penggunaan kombinasi antidiabetik oral

Kombinasi metformin – akarbosa dan metformin – glimepirid, keduanya merupakan jenis kombinasi yang banyak diresepkan oleh dokter pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUD Tarakan.

Tabel 1. Distribusi penggunaan kombinasi antidiabetik oral di RSUD Tarakan

Jenis kombinasi antidiabetik oral	Jumlah pasien
Metformin akarbosa	50
Metformin glimepirid	83
Total pasien	133

Karakteristik pasien

Pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak mendapat terapi metformin – akarbosa atau metformin – glimepirid sebanyak 53%. Perempuan memiliki resiko

tinggi terkena diabetes melitus. Hal tersebut sesuai dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, yang menyatakan prevalensi kasus diabetes melitus pada jenis kelamin perempuan lebih besar dibandingkan pada laki-laki, dengan perbandingan 1,78% dan laki-laki 1,21% (PERKENI, 2021). Menurut penelitian Putra & Permana., (2021) pasien diabetes yang berjenis kelamin perempuan memiliki persentase lebih banyak yaitu 65,38%, hal tersebut didasari faktor resiko perempuan yang memiliki peluang lebih besar dalam peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT).

Tabel 2. Distribusi jenis kelamin pasien

Jenis kelamin	Jumlah	Persentase
Perempuan	70	53%
Laki - laki	63	47%
Usia		
36 – 45 tahun	4	3%
46 – 55 tahun	22	17%
56 – 65 tahun	64	48%
>65 tahun	43	32%

Menurut PERKENI., (2021) DMT2 biasa terjadi pada usia dewasa hingga lanjut usia. Berdasarkan hasil penelitian, pasien diabetes melitus dominan pada usia 56-65 tahun berjumlah 64 pasien (48%) dan >65 tahun berjumlah 43 pasien (32%). Hal tersebut berkaitan dengan salah satu faktor terjadinya DM yaitu usia >40 tahun, karena pada usia ini umumnya manusia kurang aktif, bertambah berat badan serta tubuh mulai mengalami penurunan dari fungsi fisiologis seperti defisiensi sekresi insulin karena penurunan

progresif pada sel β pankreas. Berdasarkan penelitian Aini & Saraswati (2016) menyatakan bahwa peningkatan usia dapat menyebabkan resistensi insulin yang dapat

disebabkan oleh 4 faktor yaitu menurunnya aktivitas fisik, perubahan pola makan, perubahan hormon dan perubahan dari komposisi tubuh.

Tabel 3. Hubungan jenis kelamin dengan kadar glukosa darah setelah 3 bulan

Jenis Kelamin	Kombinasi	GDP (mg/dL)	GPP (mg/dL)	HbA1c (%)	Sig
Perempuan	Metformin - Akarbosa	152 \pm 37,7	182 \pm 37,1	7,4 \pm 1,3	0,816
	Metformin - glimepirid	144 \pm 27,4	186 \pm 37,4	7,2 \pm 1,0	
Laki-laki	Metformin - akarbosa	142 \pm 24,6	168 \pm 25,3	6,7 \pm 0,6	
	Metformin - glimepirid	132 \pm 24,8	172 \pm 33,5	6,7 \pm 0,7	

Setelah 3 bulan terapi laki-laki memiliki kadar glukosa darah yang lebih rendah dibandingkan dengan perempuan. Hal tersebut berkaitan dengan kepatuhan pasien. Pada penelitian Mokolomban et al., (2018) terdapat 38,89% pasien laki-laki lebih patuh

dalam mengkonsumsi obat karena, perempuan mengaku memiliki aktivitas yang sangat padat sehingga sering lupa mengkonsumsi serta menebus obat. Selain itu, pasien pria memiliki sikap berobat yang baik, rajin berolahraga, mengatur pola diet serta teratur minum obat.

Tabel 4. Hubungan usia dengan kadar glukosa darah setelah 3 bulan terapi

Usia	Kombinasi	GDP (mg/dL)	GPP (mg/dL)	HbA1c (%)	Sig.
36-45	M-A	124 \pm 0	175 \pm 0	7,8 \pm 0	0,19
	M-G	157 \pm 34,3	192 \pm 43,5	7,7 \pm 0,3	
46-55	M-A	154 \pm 21,9	188 \pm 27,5	7,4 \pm 0,8	
	M-G	127 \pm 24,5	167 \pm 19,1	6,8 \pm 1,1	
56-65	M-A	148 \pm 39,1	172 \pm 38,3	7,3 \pm 1,2	
	M-G	140 \pm 28,9	185 \pm 42,4	7,0 \pm 1,0	
>65	M-A	140 \pm 28,9	168 \pm 23,6	6,3 \pm 0,8	
	M-G	141 \pm 20,9	174 \pm 29,6	6,8 \pm 0,7	

Hubungan usia dengan kadar glukosa darah setelah 3 bulan terapi menyatakan bahwa pada usia >65 tahun memiliki kadar HbA1c yang rendah dibandingkan usia lainnya. Hasil ini sesuai dengan penelitian Hasanah & Ikawati., (2021), kadar HbA1c lebih rendah pada usia 50-65 tahun karena secara fisiologis

individu usia lanjut mengalami penurunan kadar eritrosit.

Analisis perbandingan kombinasi antidiabetik oral

Analisis setelah 3 bulan terapi dari masing-masing kombinasi dilakukan

menggunakan uji MANOVA (*Multivariate Analysis of Variance*). Hasil uji menunjukkan nilai $p\text{-value } 0,064 > 0,05$ diartikan tidak terdapat pengaruh atau tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kombinasi terhadap kadar glukosa darah. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Saraswati et al.,

(2020), yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kombinasi Metformin – Sulfonilurea dan Metformin – akarbosa dengan nilai sig. ($p\text{-value}$) $0,060 > 0,05$ (Saraswati et al., 2020).

Tabel 5. Hasil analisis perbandingan kadar glukosa darah setelah 3 bulan terapi

Kadar Glukosa Darah	Metformin Akarbosa	Metformin Glimepirid	sig. (p-value)
GDP (mg/dL)	147,36 ± 32,427	138,20 ± 26,603	
GPP (mg/dL)	175,66 ± 32,646	178,90 ± 36,006	0,064
HbA1c (%)	7,090 ± 1,101	6,955 ± 0,939	

Kadar GDP kedua kombinasi melebihi kadar sasaran pengendalian yang telah ditetapkan yaitu sebesar 80 – 130 mg/dL dan kadar GDP >130 mg/ dL disebut tidak terkontrol (PERKENI, 2021). Penelitian sebelumnya, yang memiliki keadaan sama yaitu kadar GDP akhir tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan terkontrol, hal tersebut disebabkan oleh kemungkinan pasien kurang tepat dalam menjalankan puasa sesuai arahan dari dokter mengenai lama waktu berpuasa sebelum melakukan tes GDP. Beberapa faktor dapat mempengaruhi kadar GDP yaitu pola makan yang tidak sehat menjadi pemicu peningkatan resistensi insulin, kurang melakukan aktivitas fisik, serta ketidakpatuhan pasien dalam konsumsi obat dapat meningkatkan kadar GDP tidak terkontrol (Wafa et al., 2022). Sedangkan, Hasil diantara kedua kadar GPP tersebut telah

masuk dalam sasaran pengendalian yang telah ditetapkan yaitu <180 mg/dL (PERKENI, 2021).

HbA1c atau hemoglobin terglikasi dan tersubrfaksi yang berasal dari perlekatan berbagai glukosa kepada molekul HbA (hemoglobin usia dewasa), sehingga kadar HbA1c akan meningkat jika konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Kadar ini stabil didasarkan rentang umur dari eritrosit yaitu sekitar 100 – 120 hari, sehingga kadar HbA1c menggambarkan kadar glukosa rata-rata dari 2 sampai 3 bulan terakhir. Pemeriksaan HbA1c paling akurat dalam menilai resiko terjadinya kerusakan jaringan yang disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa darah (Sarihati et al., 2019). Dari hasil penelitian kadar HbA1c terbilang tidak terkontrol karena lebih dari 7%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Utomo

et al., (2015) bahwa diantara penggunaan obat pasien yang telah dilakukan sesuai atau tidak dengan anjuran dokter keduanya masih

memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol (lebih dari 7%).

Analisis penurunan kadar glukosa darah

Tabel 6. Penurunan kadar glukosa darah setelah 3 bulan terapi

Kombinasi	Penurunan setelah 3 bulan terapi				
	GDP		GPP		HbA1c
	Rata-rata (mg/dL)	(%)	Rata-rata (mg/dL)	(%)	Rata-rata (%)
Metformin akarbosa	27,6 ± 26,5	15,2 ± 14,1	75,9 ± 29,9	29,9 ± 10,8	1,2 ± 0,7
Metformin glimepirid	28,2 ± 24,9	16,0 ± 12,6	64,6 ± 36,7	26,3 ± 14,8	1,4 ± 0,84

Besar rerata penurunan kadar GDP pada kombinasi Metformin – glimepirid sebesar 28,2 ± 24,9 mg/dL dengan persentase penurunan yaitu 16%, sedangkan pada kombinasi Metformin – akarbosa 27,6 ± 26,5 mg/dL dengan persentase penurunan 15,2%. Menurut penelitian Basit et al., (2012) glimepirid dapat menurunkan kadar GDP lebih tinggi yaitu 60 – 70 mg/dL, sedangkan inhibitor glukosidase dapat menurunkan kadar GDP 35 – 40 mg/dL. Sedangkan pada penelitian Devarajan et al., (2017) menyatakan bahwa kombinasi Metformin dengan Glimepirid dapat menurunkan kadar GDP 7,45 mg/dL. Penggunaan kombinasi antara sulfonilurea dengan metformin memiliki efikasi yang lebih baik dalam penurunan kadar GDP dibandingkan penggunaan monoterapi masing-masing obat tersebut sehingga dalam penelitian Gumantara et al., (2017) kombinasi dengan glimepirid dapat menurunkan kadar GDP 98,14 mg/dL. Normalnya saat berpuasa terjadi penurunan kadar glukosa darah sehingga glukagon bekerja memproduksi glukosa dengan memicu hati untuk

glikogenolisis, saat diabetes kadar glukosa menjadi tinggi, karena produksi glukosa meningkat tanpa kendali insulin (Sherwood L, 2013). Metformin bekerja menghambat produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap insulin kemudian glimepirid bekerja meningkatkan sekresi insulin sehingga jenis kombinasi ini dapat efektif menurunkan kadar GDP (Moon et al., 2017).

Pada penurunan kadar GPP menunjukkan kombinasi metformin – akarbosa lebih besar dibanding kombinasi dengan glimepirid. Du et al., (2020) melaporkan bahwa kombinasi metformin – akarbosa mampu mengontrol kadar gula darah dan akarbosa merupakan obat yang menargetkan kadar gula darah *postprandial*. Kombinasi dengan akarbosa dapat menurunkan stress oksidatif yang dapat meningkatkan fungsi endotel.

Akarbosa merupakan agen alfa-glukosidase inhibitor (AGI). Alfa-glukosidase berfungsi dalam menyerap karbohidrat dengan memecah polisakarida menjadi monosakarida

lalu diserap melalui usus. Sehingga efek dari kerja enzim alfa- glukosidase dapat meningkatkan kadar glukosa darah setelah makan (GPP). AGI memiliki afinitas yang tinggi dan adanya komponen nitrogen membuat AGI menjadi inhibitor kompetitif terhadap kerja enzim alfa-glukosidase. Penggunaan AGI sebagai terapi tambahan atau kombinasi dengan metformin dapat mengurangi GPP >40 mg/dL (Mogensen, 2007; PERKENI, 2021).

Kombinasi dengan glimepirid lebih besar dalam menurunkan kadar HbA1c. Metformin tidak hanya dapat meningkatkan insulin dan sensitivitas insulin tetapi menurut studi in vitro dan in vivo dapat meningkatkan proses fosforilasi reseptor dan aktivitas tirosin kinase serta menstimulasi GLUT 4. Sedangkan mekanisme kerja glimepirid yaitu dengan mengikat reseptor sel beta sulfonilurea 1 (SUR1). Penambahan sulfonilurea pada terapi metformin memiliki efektivitas baik dalam menurunkan kadar glukosa darah. Sulfonilurea mempunyai waktu paruh yang panjang sehingga memiliki efek samping hipoglikemia. Kombinasi metformin dengan glimepirid memiliki efek yang sinergis karena berefek terhadap sensitivitas reseptor dari insulin. Sulfonilurea akan bekerja dengan merangsang sekresi pankreas kemudian memberi kesempatan kepada senyawa dari biguanid untuk bekerja dengan efektif (Putra & Permana, 2021).

Penggunaan obat selain antidiabetik oral

Beberapa obat selain antidiabetik oral yang diresepkan pada pasien dapat berinteraksi dengan antidiabetik oral atau berefek pada kadar glukosa darah.

Tabel 7. Penggunaan obat Selain ADO

Obat Selain ADO	Jumlah Pasien
Amlodipin	15
Atorvastatin	8
Bisoprolol	26
Furosemide	2

Amlodipin merupakan obat antagonis kalsium yang dapat menghambat kerja dari sulfonilurea termasuk glimepirid sehingga dapat menurunkan efek dari sulfonilurea dan dapat terjadi peningkatan kadar glukosa darah (Nurlaelah et al., 2015). Selain itu, amlodipin dapat berinteraksi dengan menurunkan efek metformin, sehingga pada penggunaan kedua obat tersebut diperlukan pemeriksaan kadar glukosa darah yang ketat (MedScape, 2022). Bisoprolol dan glimepirid dapat menghambat reseptor β_2 pada pankreas sehingga akan terjadi interaksi obat yang dapat menurunkan efek dari glimepirid dan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia. Sehingga dalam penggunaan keduanya diperlukan jeda waktu dan perlu dilakukan pengamatan kadar glukosa darah. penggunaan furosemid yang dapat berinteraksi dengan metformin didalam darah dan mengakibatkan terjadinya hipoglikemia (Sukmaningsih & Refdanita, 2021). Penggunaan furosemid dengan glimepirid

dapat menurunkan toleransi terhadap glukosa dengan mekanisme yang tidak diketahui sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa darah (hiperglikemi) (Nurlaelah et al., 2015). Furosemid dapat menurunkan efektivitas dari akarbose sehingga pemeriksaan kadar glukosa darah harus dipantau secara ketat pada penggunaan kedua obat tersebut. Obat statin seperti atorvastatin, obat ini dapat mempengaruhi kadar glukosa darah. Obat statin dapat menurunkan kerja GLUT-4 transporter yang bekerja uptake glukosa pada sel perifer serta dapat merusak jalur sinyal insulin. Terapi statin dapat meningkatkan kadar glukosa darah puasa setelah penggunaan 2 tahun bagi pasien dengan diabetes ataupun tidak (Gusti Ayu Inten Heny Pratiwi et al., 2021).

Hasil perbandingan penurunan kadar glukosa darah antara kombinasi metformin-glimepirid dengan metformin-akarbose tidak berbeda signifikan ($p=0.064$). Hal ini disebabkan dari beberapa faktor seperti kepatuhan pasien, gaya hidup dan penggunaan obat lain selain ADO. Selain itu jumlah sampel (n) yang sedikit juga dapat mempengaruhi hasil. Kedua kombinasi ini efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah. Sehingga kombinasi metformin – akarbose dan metformin - glimepirid dapat mengontrol dan mengendalikan kadar gula darah sehingga mempertahankan kualitas hidup pasien.

KESIMPULAN

Kombinasi metformin-Glimepirid dan Metformin-akarbose tidak berbeda bermakna dalam menurunkan kadar gula darah pasien diabetes mellitus tipe 2 ($p=0,064$). Kedua kombinasi efektif dalam mengontrol dan mengendalikan kadar gula darah puasa (GDP), glukosa post prandial (GPP) dan HbA1C pada pasien DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N., & Saraswati. (2016). Gambaran Karakteristik Dan Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Pada Wanita. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 4(1), 176. <http://ejournal-sl.undip.ac.id/index.php/jkm>
- American Diabetes Association. (2022). *Standard Of Medical Care In Diabetes*. 45(January).
- Azizah, L., Farmasi, J., & Kesehatan Kemenkes Jambi, P. (2021). Perbandingan efektivitas obat antidiabetik oral pada pasien diabetes mellitus tipe 2 rawat jalan di Rumah Sakit “X” Kota Jambi. *Riset Informasi Kesehatan*, 10(2), 134–142.
- Basit, A., Riaz, M., & Fawwad, A. (2012). Glimepiride: Evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management*, 8(1), 463–472.
- Devarajan, T., Venkataraman, S., Kandasamy, N., Oomman, A., Boorugu, H., Karupiah, S. K. P., & Balat, D. (2017).

- Comparative evaluation of safety and efficacy of glimepiride and sitagliptin in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: Indian multicentric randomized trial-START Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(5), 745–750.
- Dipiro, J. T., Talbert, G. C. ., Yee, G. R. ., Matzke, B. G. ., & Wells, L. M. P. (2017). *Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach*, 10th Edition. In *Mc-Graw Hill Medical*.
- Du, G., Xie, W., Su, Y., Ma, Y., Gao, X., Jiang, S., & Liang, H. (2020). Acarbose-metformin is more effective in glycemic variability control than repaglinide-metformin in T2DM patients inadequately controlled with metformin: A retrospective cohort study. *PeerJ*, 8.
- Gumantara, M. P. B., Oktarlina, R. Z., Farmakologi, B., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2017). Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*, 6(1), 55–59.
- Gusti Ayu Inten Heny Pratiwi, I., Erna Bagiari, K., & Gede Bagus Gita Pranata Putra, I. (2021). Hubungan antara terapi statin dengan kadar gula darah puasa dan profil lipid pada pasien coronary artery disease di RSUD Sanjiwani. *Intisari Sains Medis / Intisari Sains Medis*, 12(1), 55–59.
- Hasanah, N., & Ikawati, Apt., Z. (2021). Analisis Korelasi Gula Darah Puasa, HbA1c, dan Karakteristik Partisipan. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 11(4), 240.
- Kemenkes RI. (2020). Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020. In *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* (pp. 1–10). Kementerian Kesehatan RI.
- MedScape. (2022). *Drug Interaction Checker*. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Mogensen, C. E. (2007). *Pharmacotherapy of diabetes: New Developments*. In *Pharmacotherapy of Diabetes: New Developments: Improving Life and Prognosis for Diabetic Patients*. Springer Science.
- Mokolomban, C., Wiyono, W. I., & Mpila, D. A. (2018). Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Disertai Hipertensi Dengan Menggunakan Metode Mmas-8. *Pharmacon*, 7(4), 69–78.
- Moon, M. K., Hur, K. Y., Ko, S. H., Park, S. O., Lee, B. W., Kim, J. H., Rhee, S. Y., Kim, H. J., Choi, K. M., Kim, N. H., Kim, T. N., Lee, Y. H., Kim, J. H., Hong, E. G., Kim, J., Lee, W. Y., Song, B., Kim, J. Y., Yang, D. H., ... Hyeongjin Kim. (2017). Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism Journal*, 41(5), 357–366.

- Nurlaelah, I., Mukaddas, A., & Faustine, I. (2015). Kajian Interaksi Obat Pada Pengobatan Diabetes Melitus (Dm) Dengan Hipertensi Di Instalasi Rawat Jalan Rsud Undata Periode Maret-Juni Tahun 2014. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 1(1), 35–41.
- PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. In *Pb Perkeni*. PB Perkeni.
- Putra, P. H., & Permana, D. (2021). Penggunaan Dan Pemilihan Obat Antidiabetes pada Pasien Diabetes Rawat Jalan di Puskesmas Karang Rejo Tarakan. *Yarsi Journal of Pharmacology*, 2(1), 38–45.
- Saraswati, R., Sauriasari, R., Putri, K. S. S., Harahap, Yahdiana, & Kusumawardani, L. A. (2020). Perbandingan Efektivitas Terapi Kombinasi Metformin-Sulfonilurea dengan Metformin-Akarbose