

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN-
INSULIN VERSUS METFORMIN-VILDAGLIPTIN TERHADAP PROFIL
GLIKEMIK PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI
RAWAT JALAN RS ISLAM SULTAN AGUNG PERIODE 2022**

SKRIPSI



diajukan oleh :

Asmahan Nabila Pradesti

33101800015

kepada

PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN-
INSULIN *VERSUS* METFORMIN-VILDAGLIPTIN TERHADAP PROFIL
GLIKEMIK PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI
RAWAT JALAN RS ISLAM SULTAN AGUNG PERIODE 2022**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Asmahan Nabila Pradesti

33101800015

Telah dipertahankan di depan dewan penguji

Pada tanggal, 25 Januari 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat :

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

Anggota Tim Penguji,

apt. Willi Wahyu Timur, M.Sc

apt. Farrah Bintang Sabiti, M.Farm

Pembimbing II,

apt. Islina Dewi Purnami, S.Farm., M.Si

apt. Atma Rulin Dewi Nugrahaini, M.Sc

Semarang, 25 Januari 2023

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang menandatangani pernyataan ini :

Nama : Asmahan Nabila Pradesti

NIM : 33101800015

Bersama dengan ini menyatakan skripsi saya yang berjudul :

**“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN-
INSULIN VERSUS METFORMIN-VILDAGLIPTIN TERHADAP PROFIL
GLIKEMIK PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI
RAWAT RALAN RS ISLAM SULTAN AGUNG PERIODE 2022”**

Merupakan hasil karya saya sendiri dan dengan penuh kesadaran saya tidak melakukan plagiasi ataupun menggunakan karya orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Apabila dikemudian hari ditemukan bukti yang menyatakan saya terlibat tindakan plagiasi saya bersedia mendapatkan sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Semarang, 25 Januari 2023

Yang menyatakan,



Asmahan Nabila Pradesti

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Asmahan Nabila Pradesti
NIM : 33101800015
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran
Alamat Asal : Jl. Sri Rejeki Timur VII RT006/006, Semarang
No. Hp/email : 085866853107/ asmahannabila13@gmail.com

Bersama pernyataan ini saya menyerahkan Karya Tulis Ilmiah dalam bentuk Skripsi yang berjudul :

**“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN-
INSULIN VERSUS METFORMIN-VILDAGLIPTIN TERHADAP PROFIL
GLIKEMIK PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI
RAWAT JALAN RS ISLAM SULTAN AGUNG PERIODE 2022”**

dan menyetujui skripsi dengan judul tersebut di ambil hak milik oleh pihak Universitas Islam Sultan Agung serta saya dengan sadar memberi Hak dan akses untuk menyimpan, mengalih gunakan, mengelola, serta mempublikasikan karya ini melalui internet maupun media lainnya untuk keperluan akademis dengan catatan tetap menyertakan identitas penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Jika kemudian hari ditemukan adanya pelanggaran atas Hak Cipta atau plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka semua jenis tuntutan serta sanksi hukum akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas.

Semarang, 25 Januari 2023

Yang Menyatakan,



Asmahan Nabila Pradesti

PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur penulis haturkan atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahma serta karunia-Nya kepada kita semua, khususnya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas akhir skripsi dengan judul **“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN METFORMIN-INSULIN VERSUS METFORMIN-VILDAGLIPTIN TERHADAP PROFIL GLIKEMIK PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI INSTALASI RAWAT JALAN RS ISLAM SULTAN AGUNG PERIODE 2022”**. Penulisan skripsi ini bertujuan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi (S.Farm) pada program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulisan skripsi ini disusun berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan dari data rekam medis dan riwayat penggunaan terapi obat pada instalasi farmasi rawat jalan RS Islam Sultan Agung Semarang serta dari berbagai literatur sebagai sumber pendukung. Dalam proses penyusunan skripsi, penulis tidak terlepas dari berbagai macam kendala dan kesulitan yang menyertai. Penulis menyadari adanya do'a, bantuan, dukungan serta bimbingan yang diberikan oleh banyak pihak, sehingga penulis bisa menuntaskannya hingga akhir. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M.Hum sebagai Rektor Universitas Islam Sultan Agung.

2. Bapak Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
3. Ibu Dr. Apt. Rina Wijayanti, M.Sc, sebagai Kepala Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
4. Bapak dr. Mohamad Arif, Sp.PD, sebagai direktur Pendidikan dan Penunjang Medis RS Islam Sultan Agung yang telah memberikan arahan dan izin untuk melakukan penelitian.
5. Bapak Apt. Willi Wahyu Timur, M.Sc dan Ibu Apt. Islina Dewi Purnami, S.Farm sebagai dosen pembimbing yang dengan sepenuh hati memberikan arahan, masukan dan bimbingan sehingga penulis dapat menuntaskan skripsi ini.
6. Ibu Apt. Farrah Bintang Sabiti., M.Farm dan Ibu Apt. Atma Rulin Dewi Nugrahaini., M.Sc sebagai dosen penguji yang telah memberikan arahan, masukan, dan saran sehingga penulisan skripsi ini terselesaikan dengan baik.
7. Seluruh dosen dan staff program studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan bantuan serta bekal ilmu selama perkuliahan hingga skripsi ini terselesaikan.
8. Ibu dr. Anna Chalimah Sa'diyah., Sp.PD KEMD FINASIM, Ibu Ririn Dwi Yuliasih., A.Md. PK, Ibu Apt. Annisa Febri., S.Farm yang telah memberikan bantuan kepada penulis serta izin dalam pengambilan data penelitian.

9. Kedua orang tua, ayahanda Bambang Suprastiyo dan Ibunda Atik Sumarliyah serta Adik tercinta yang senantiasa tiada henti mendo'akan, melimpahkan kasih sayang dan memberikan semangat kepada penulis.
10. Sahabat penulis Isnanur Layly, Amalia Ayu, dan Sabila Nur Fitria yang selalu memberikan bantuan, dukungan, serta afirmasi positif kepada penulis.
11. Keluarga besar farmasi (*formicidae*) 2018 tercinta yang telah menemani dan berjalan bersama dari awal perkuliahan, semoga silaturahmi tetap terjalin.
12. Semua pihak yang sudah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.
13. Almamater tercinta Universitas Islam Sultan Agung Semarang, tempat penulis menuntut ilmu.

Semoga bantuan yang telah diberikan dari berbagai pihak mendapatkan balasan dari Allah SWT. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dari penyusunan skripsi ini, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun diperlukan dalam perbaikan skripsi ini untuk kedepannya. Penulis mohon maaf atas kesalahan dan kekhilafan, semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kemajuan serta perkembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Semarang, 25 Januari 2023

Penulis,

Asmahan Nabila Pradesti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Profil Glikemik Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2	7
2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus	7
2.1.2 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus	7
2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus	9
2.1.4 Patofisiologis Diabetes Melitus	10
2.1.5 Faktor – faktor yang mempengaruhi DM	11
2.1.6 Diagnosis Diabetes Melitus	14
2.1.7 Tata laksana Diabetes Melitus	14
2.2 Obat Antidiabetik	15

2.3	Perbedaan Efektivitas Penggunaan Metformin-Insulin <i>versus</i> Metformin-Vildagliptin.....	27
2.4	Kerangka Teori.....	28
2.5	Kerangka Konsep	28
2.6	Hipotesis.....	29
BAB III METODE PENELITIAN		30
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	30
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	30
3.2.1	Variabel	30
3.2.2	Definisi Operasional.....	30
3.3	Populasi dan Sampel	33
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	35
3.5	Cara Penelitian	35
3.6	Tempat dan Waktu	36
3.7	Analisis Hasil	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		38
3.1	Hasil Penelitian.....	38
3.2	Pembahasan.....	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		55
5.1	Kesimpulan.....	55
5.2	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....		57
LAMPIRAN.....		64

DAFTAR SINGKATAN

DM	= Diabetes Melitus
DPP4i	= <i>Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor</i>
GDS	= Glukosa Darah Sewaktu
HbA1C	= Hemoglobin-glikosilat
SU	= Sulfonylurea
TZD	= Thiazolidinediones
WHO	= <i>World Health Organization</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Klasifikasi Diabetes Mellitus	9
Tabel 2. 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus	14
Tabel 2. 3. Macam Merk Dagang Metformin	17
Tabel 2. 4. Macam merk dagang DPP4-i	21
Tabel 2. 5. Jenis Insulin Kerja Cepat (Rapid Acting)	23
Tabel 2. 6. Jenis Insulin Kerja Menengah (Intermediete-Acting).....	24
Tabel 2. 7. Jenis Insulin Kerja Panjang (Long-Acting)	25
Tabel 3. 1. Waktu Pelaksanaan Penelitian	36
Tabel 4. 1. Distribusi Berdasarkan Karakteristik Subyek Pasien	39
Tabel 4. 2. Distribusi Berdasarkan Penggunaan Obat Antidiabetik.....	40
Tabel 4. 3. Rata-rata HbA1c	41
Tabel 4. 4. Rata-rata GDS	41
Tabel 4. 5. Efektivitas Metformin-Insulin versus Metformin-Vildagliptin Terhadap HbA1c	42
Tabel 4. 6. Efektivitas Metformin-Insulin versus Metformin-Vildagliptin Terhadap GDS	43



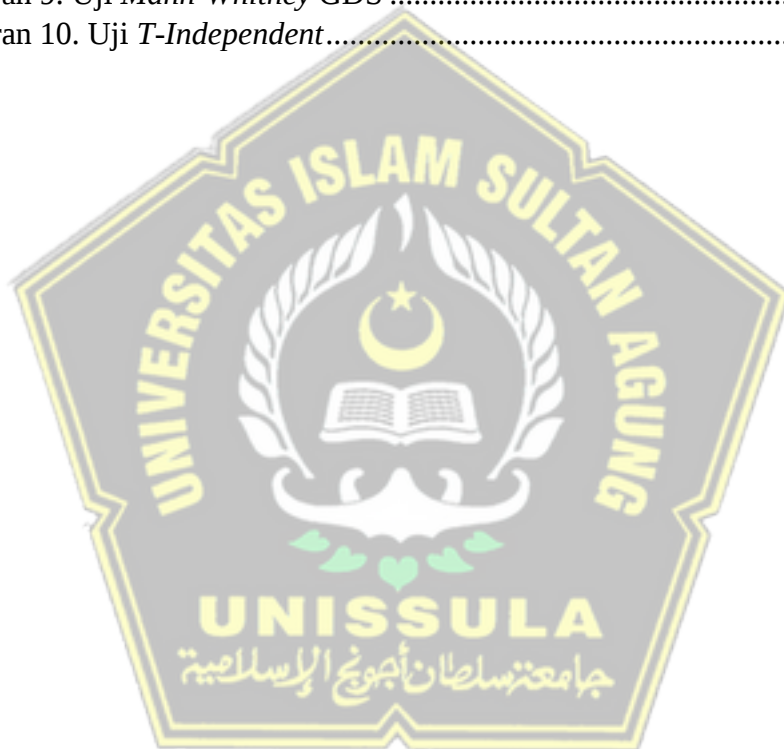
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Struktur kimia metformin (Baker et al., 2021).....	16
Gambar 2. 2 Struktur Kimia Vildagliptin (Budipramana et al., 2021)	19
Gambar 2. 3. Struktur kimia DPP4-inhibitor (Bhavya & Purohit, 2013)	20
Gambar 2. 4. Kerangka Teori.....	28
Gambar 2. 5. Kerangka Konsep	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian di RS Islam Sultan Agung.....	64
Lampiran 2. Surat Keterangan Kelayakan Etik (<i>ethical clearance</i>)	65
Lampiran 3. Tabel Pasien DM Tipe 2 dengan terapi Metformin-Insulin	66
Lampiran 4. Tabel Pasien DM Tipe 2 dengan Terapi Metformin-Vildagliptin.....	73
Lampiran 5. Pengambilan data di Instalasi Rekam Medis RSI Sultan Agung.....	76
Lampiran 6. Uji Normalitas dan Homogenitas GDS	77
Lampiran 7. Uji Normalitas dan Homogenitas HbA1c.....	78
Lampiran 8. Uji <i>Paired T-test</i> Rata-Rata HbA1c.....	79
Lampiran 9. Uji <i>Mann-Whitney</i> GDS	80
Lampiran 10. Uji <i>T-Independent</i>	80



INTISARI

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolisme yang dijumpai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) di atas normal. 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 0,454 $p(>0,05)$ dan GDS 0,608 $p(>0,05)$.

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap penggunaan masing-masing kelompok obat terhadap profil glikemik.

Kata Kunci : Efektivitas, Metformin, Vildagliptin, Insulin, Diabetes Mellitus tipe 2

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu gangguan kondisi pada metabolisme yang banyak dijumpai dengan gejala yang umum yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) melebihi normal. Kondisi tersebut dapat timbul disebabkan karena adanya kondisi abnormal pada sekresi insulin oleh pankreas, kerja insulin atau keduanya (Purnamasari, 2014).

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah kelainan pada fungsi insulin untuk mengendalikan glukosa darah yang banyak ditemukan, menurut PERKENI (2021) menjelaskan berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa ada kecenderungan peningkatan prevalensi terkait penyakit DM tipe 2 di seluruh dunia pada tahun-tahun yang akan datang. WHO memperkirakan jumlah peningkatan pasien yang memiliki 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. Komplikasi akibat DM bisa sebagai komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Komplikasi

makrovaskuler biasanya terjadi pada jantung, otak, dan pembuluh darah. Selain itu, gangguan mikrovaskuler dapat terjadi di ginjal. Apabila gangguan tersebut tidak ditangani dengan baik maka kasus morbiditas dan mortalitas akibat DM akan terus meningkat serta menyebabkan menurunnya produktivitas pada pasien DM (PERKENI, 2021).

Pengelolaan terapi DM tipe 2 yang diterbitkan oleh Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) dapat melalui 4 pondasi, 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, glinid, TZD, penghambat glikosidase alfa, penghambat DPP 4, dan penghambat SGLT 2 (Sihotang *et al.*, 2018). Pengobatan pada pasien DM tipe 2 seringkali diberikan metformin sebagai pilihan pertama terapi. Sedangkan obat baru, seperti golongan penghambat *dipeptidyl peptidase* 4 telah ditambahkan pada algoritma terapi pengobatan DM tipe 2 (Kristin, 2016).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Suprpti *et al.*, (2017) menjelaskan langkah pertama yang bisa dimulai pada pengelolaan DM tipe 2 adalah dengan intervensi gaya hidup dan metformin, jika keduanya sudah dilakukan dan tidak menunjukkan adanya perubahan langkah selanjutnya dapat dimulai dengan pemberian insulin. Pemberian insulin dapat memberikan kontrol glikemik yang lebih baik dan menghambat progresivitas penurunan fungsi sel β pankreas. Kombinasi insulin dan obat

antidiabetik menghasilkan kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan penggunaan insulin tunggal (Suprpti *et al.*, 2017).

Dalam review yang dilakukan oleh Makrilakis, K. (2019) tentang peran dpp4 *inhibitor* dalam pengobatan algoritma DM tipe 2 menjelaskan bahwa dpp4 *inhibitor* sudah dievaluasi sebagai monoterapi pengobatan menghasilkan peningkatan hemoglobin terglikasi (HbA1c) dengan pengurangan $\sim 0,5-1\%$, tetapi belum dijelaskan mengenai efektivitas dari penggunaan obat penghambat dpp4 dengan metformin (Makrilakis, 2019). Sedangkan pada kombinasi dengan metformin kombinasi ini menghasilkan pengurangan HbA1c yaitu 0,7%. (Kristin, 2016). Efektivitas terapi obat antidiabetik dilihat berdasarkan ketercapaian gula darah pasien sesuai target. Pemilihan obat antidiabetik berdasarkan keuntungan, kerugian, dan ketersediaan obat (Arini & Kurnianta, 2019).

Inhibitor DPP4 mempunyai keuntungan lebih baik dibandingkan dengan obat antidiabetik lainnya, pada penggunaan DPP4i kontrol glukosa tetap stabil dengan sedikit atau tanpa peningkatan kadar HbA1c dalam penggunaan jangka panjang serta dengan efek samping rendah terhadap kenaikan berat badan (Divya *et al.*, 2014). Vildagliptin adalah salah satu contoh golongan DPP4i yang kuat, selain itu penggunaan vildagliptin secara uji klinis efektif dalam menurunkan kadar hemoglobin glikosilasi (HbA1c), glukosa darah puasa (GDP), glukosa darah pasca prandial (GD2PP) secara signifikan, selain itu dalam penggunaannya juga dapat meningkatkan kemampuan sel beta (Wadivkar *et al.*, 2017). Sedangkan pada metformin

termasuk dalam terapi pilihan pertama obat antidiabetik yang sudah digunakan secara luas pada pasien DM tipe 2, keuntungan dari penggunaan metformin berupa kemanjuran, biaya yang rendah, penurunan berat badan yang rendah serta mempunyai profil keamanan yang baik. Metformin menunjukkan penurunan glukosa yang efektif sebagai monoterapi dan dalam kombinasi dengan agen lain, termasuk insulin (Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017). Alasan sudah dilakukan terapi minimal 3 bulan pengobatan karena dapat menggambarkan rerata gula darah sehingga bisa dijadikan acuan untuk perencanaan pengobatan (Ramadhan & Marissa, 2015).

Pengobatan antidiabetik bagi pasien DM tipe 2 sifatnya jangka panjang, maka pemberian penggunaan obat disesuaikan dengan kondisi pasien. Penggunaan obat antidiabetik oral, khususnya pada penelitian ini yaitu metformin kombinasi dengan vildagliptin yang diberikan secara oral memberikan faktor kenyamanan dengan penggunaannya yang mudah dan dosis yang tepat. Sedangkan pada penggunaannya dengan insulin, pasien keberatan untuk diberikan insulin yang cara penggunaannya disuntikkan ke dalam tubuh, karena merasa dengan penggunaan tersebut dapat mengganggu dan memberikan rasa tidak nyaman (Renaldi *et al.*, 2021).

Berdasarkan uraian di atas, peningkatan jumlah kejadian karena DM terus bertambah dari tahun ke tahun dan kurangnya informasi mengenai terapi obat antidiabetik baru, maka perlu melakukan penelitian terkait hal tersebut. 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. Oleh karena itu peneliti ingin mengetahui profil glikemik pasien DM tipe 2 di RS Islam Sultan Agung Semarang, selain itu peneliti juga ingin mengetahui perbandingan efektivitas mengenai terapi kombinasi metformin dan insulin dengan obat antidiabetik baru vildagliptin dan metformin terkait perbandingan efektivitas terapi pada pasien rawat jalan di RS Islam Sultan Agung Semarang, diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat memberikan gambaran efektivitas kedua kelompok kombinasi obat antidiabetik tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, sehingga rumusan masalah yang dapat disusun yaitu : “Bagaimana perbandingan efektivitas dalam penggunaan obat metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin terhadap profil glikemik pasien DM tipe 2 di instalasi rawat jalan RS Islam Sultan Agung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui efektivitas penggunaan obat antidiabetik oral dengan obat antidiabetik insulin yang dikombinasi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik usia, jenis kelamin, IMT, dan jaminan kesehatan pasien DM tipe 2.

2. Mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan obat Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin pada pasien DM tipe 2 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi pengembangan ilmu terapi obat antidiabetik Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin terhadap profil glikemik pada pasien DM tipe 2.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi efektivitas penggunaan obat Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi penggunaan obat vildagliptin sebagai terapi baru antidiabetik oral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Profil Glikemik Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan suatu penyakit tidak menular kronis yang disebabkan karena kegagalan pankreas dalam menghasilkan insulin dan pankreas tidak mampu memanfaatkan insulin dengan baik dalam mengendalikan glukosa darah. Tanda-tanda Diabetes Mellitus dijumpai adanya kenaikan jumlah kadar glukosa (hiperglikemia) dalam tubuh yang tidak terkendali dan dalam kurun waktu yang panjang akan berdampak menimbulkan penyakit lain yang serius atau komplikasi (Kurniawaty, 2014).

2.1.2 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Manifestasi klinis atau gambaran klinis secara umum yang ditemukan pada pasien DM yaitu : polydipsia, polifagia, polyuria dengan disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (Kurniawaty, 2014).

a. Polidipsi

Polidipsi yaitu rasa haus yang meningkat dan elektrolit dalam tubuh berkurang.

b. Polifagi

Polifagi yaitu meningkatnya rasa lapar dan merasa lelah karena merasa kekurangan tenaga. Glukosa yang masuk ke dalam sel tubuh menurun dan stamina yang terbentuk pun berkurang. Selain hal tersebut, sel juga seperti kekurangan glukosa akibatnya otak mengira tubuh kekurangan energi karena kurangnya asupan makanan yang masuk, sehingga tubuh akan berusaha meningkatkan tambahan makanan yang masuk dengan memicu rasa lapar.

c. Poliuria

Poliuria yaitu sering buang air kecil atau peningkatan pengeluaran urin. Poliuri terjadi karena kadar gula darah berlebih $>180\text{mg/dl}$ (glukosiuria), akibatnya glukosa hendak keluar melalui urine. Untuk mengurangi pengeluaran urine, maka tubuh akan menyerap air ke dalam urine, kemudian urine yang dikeluarkan dalam konsentrasi besar akan menyebabkan pasien diabetes sering buang air kecil (Lestari *et al.*, 2021).

Adapun gejala klinis lainnya yang bisa ditemukan dari pasien Diabetes Mellitus, yaitu : penurunan berat badan, kelelahan, iritabilitas, adanya infeksi pada kulit, rongga mulut, dan recovery luka dengan waktu yang cukup lama, bibir kering, mati rasa pada kaki serta fungsi penglihatan menurun (Ramachandran, 2014).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Gejala umum seperti poliuri, polidipsi, polifagi, dan peningkatan kadar glukosa darah merupakan hal yang perlu dicurigai. Klasifikasi DM terbagi menjadi :

Tabel 2. 1. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi	Keterangan
DM tipe 1	• Dikenal dengan defisiensi insulin absolut. • Pada sel β pankreas ditemukan kerusakan, akibatnya sel β pankreas tidak cukup untuk menghasilkan insulin.
DM tipe 2	• Dikenal dengan defisiensi insulin relatif. • Terjadi akibat gangguan kerja insulin dan sekresi insulin
Diabetes Gestasional	• Terjadi pada ibu hamil trimester kedua atau ketiga pada masa kehamilan, dikarenakan hormone yang dikeluarkan oleh plasenta menghambat kerja insulin. • Ibu hamil yang terdiagnosa DM ini tidak memiliki riwayat diabetes sebelumnya.
Diabetes tipe lain	• Terjadi karena efek penggunaan obat/zat kimia, contohnya pada pasien dengan pemakaian

golongan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS
atau donor organ.

(Kurniawaty, 2014).

2.1.4 Patofisiologis Diabetes Melitus

Patofisiologis terjadinya DM ada beberapa hal, antara lain :

1. Resistensi insulin

Resistensi terhadap insulin yaitu menurunnya fungsi insulin dalam stimulasi pemakaian glukosa atau berkurangnya respon sel target, seperti otot, jaringan dan hati terhadap kadar insulin fisiologis. Resistensi insulin biasa terjadi pada pasien dengan kondisi overweight atau obesitas. Insulin yang diproduksi dalam tubuh tidak mampu berfungsi dengan baik di sel otot, lemak, dan hati, sehingga pankreas bekerja dengan keras dalam menghasilkan insulin lebih banyak. Ketika sel β pankreas yang memproduksi insulin kurang mencukupi untuk mengganti kenaikan akibat resistensi insulin, akibatnya jumlah glukosa darah mengalami pertambahan (Hardianto, 2020a).

2. Disfungsi sel β pankreas

Dalam kasus Diabetes Mellitus disebabkan oleh penurunan fungsi sel β pankreas serta peningkatan resistensi insulin. Sel β pankreas adalah sel yang ada di pankreas yang dapat memproduksi insulin. Insulin adalah hormone yang berfungsi dalam mengendalikan kadar

glukosa darah yang diproduksi oleh sel β pankreas. Penurunan fungsi sel β pankreas dapat muncul karena kombinasi dari faktor genetik dan lingkungan (Decroli, 2019).

2.1.5 Faktor – faktor yang mempengaruhi DM

Berbagai macam faktor yang berkontribusi terjadinya DM tipe 2 menurut kemenkes terbagi menjadi 2, yaitu faktor dengan sifat *reversible* dan faktor dengan kondisi *irreversible*. Faktor yang sifatnya *reversible* adalah faktor yang bisa dikendalikan oleh diri sendiri, seperti gaya hidup yang mencakup makanan yang dikonsumsi, istirahat yang cukup, kurangnya aktivitas fisik dan pikiran yang stress. Sedangkan faktor yang sifatnya *irreversible* adalah faktor yang tidak bisa dikendalikan oleh diri sendiri, seperti usia dan genetik (Utomo *et al.*, 2020).

Faktor yang sifatnya *reversible* :

1. Faktor gaya hidup

Gaya hidup setiap individu dengan yang lain berbeda, seperti makanan yang dikonsumsi. Makan-makanan yang mengandung jumlah gula, garam yang tinggi serta makanan instan cepat saji yang sering dikonsumsi dapat memicu terjadinya peningkatan jumlah glukosa.

2. Kegiatan fisik

Kegiatan fisik seperti berolahraga yang dapat membakar kalori dalam tubuh yang kurang bisa meningkatkan risiko diabetes. Kegiatan fisik seperti olahraga bermanfaat dalam mengendalikan glukosa darah. Ketika badan melakukan sejumlah kegiatan fisik, manfaatnya glukosa akan dibakar untuk digunakan sebagai energi, sehingga jumlah glukosa akan menurun. Selanjutnya gula diubah menjadi tenaga selama berolahraga. Kegiatan fisik menyebabkan jumlah insulin semakin bertambah akibatnya kadar glukosa darah mengalami penurunan. Apabila kurang melakukan kegiatan fisik akibatnya makanan yang dikonsumsi tidak akan terbakar melainkan akan tertimbun di dalam tubuh. Apabila insulin tidak mampu bekerja untuk mengganti glukosa menjadi tenaga risikonya akan muncul Diabetes Mellitus (Imelda, 2019).

3. Stress

Stress bisa menjadi pemicu terjadinya DM, karena pada saat stress memicu hormon kortisol dan adrenalin keluar. Hormone tersebut berguna untuk meningkatkan glukosa darah dan energi (Utomo *et al.*, 2020).

Faktor yang sifatnya *irreversible* :

1. Usia

Bertambahnya usia dari tahun ke tahun memungkinkan terjadi resistensi insulin, dalam hal ini produksi insulin masih tetap berjalan tetapi jumlah insulin yang diproduksi tidak mencukupi. Akibat dari bertambahnya usia akan menimbulkan risiko diabetes mellitus, karena pada usia lebih dari 45 – 64 tahun akan mungkin terjadi penurunan kemampuan dalam mengendalikan glukosa. Perubahan yang terjadi dimulai dengan tahap tingkat sel, kemudian tahap jaringan dan akhirnya pada tahap organ yang bisa mengganggu homeostasis yang dapat mengakibatkan salah satu aktivitas sel β pankreas yang membentuk insulin menjadi menurun dan juga sensitivitas sel pun menurun. Alasannya pada rentang usia tersebut terjadi penurunan fungsi organ tubuh secara fisiologis yang menurun serta disebabkan oleh resistensi insulin yaitu ketidakmampuan sel sel tubuh dalam merespon insulin, akibatnya glukosa tidak dengan baik masuk ke dalam sel yang menyebabkan penumpukan glukosa di dalam darah, efeknya glukosa darah menjadi berlebihan (Imelda, 2019).

2. Genetik

Faktor genetik bisa menyebabkan terjadinya diabetes, misalnya kelainan pada pankreas yang tidak mampu memproduksi insulin seperti yang terjadi pada DM tipe 1 (Imelda, 2019).

2.1.6 Diagnosis Diabetes Melitus

Penentuan kondisi Diabetes Mellitus dilakukan melalui pemeriksaan kadar glukosa yang bertujuan untuk memantau dan mengontrol kadar glukosa serta menjadi tindakan preventif agar tidak terjadi diabetes lainnya ataupun komplikasi (Attia *et al.*, 2020). Berdasarkan PERKENI (2021) diagnosis Diabetes Mellitus ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa dan HbA1c serta tanda-tanda yang timbul pada pasien yang diduga terdiagnosis Diabetes Mellitus. Kriteria diagnosis Diabetes Mellitus bisa dilihat pada tabel di bawah ini:

Tabel 2. 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

Jenis Pemeriksaan	Nilai
Glukosa plasma puasa	≥ 126 mg/dL
Glukosa plasma	≥ 200 mg/dL
Glukosa plasma sewaktu	≥ 200 mg/dL
HbA1c	$\geq 6,5$ %

2.1.7 Tata laksana Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan DM adalah mencegah komplikasi, keparahan, menormalkan kerja insulin di dalam tubuh. (Rahmasari, 2019). Selain itu dengan penatalaksanaan terapi DM yang sesuai, maka nilai morbiditas dan mortalitas bisa diturunkan. Upaya yang bisa dilakukan dalam menurunkan kejadian dan keparahan DM maka

dengan melakukan pencegahan, seperti modifikasi gaya hidup dan terapi farmakologi obat antidiabetik (Udayani & Meriyani, 2016).

Pada penderita DM tipe 2, hal pertama yang bisa dilakukan yaitu dengan memulai pengobatan non farmakologi, seperti menata pola makan, aktivitas fisik/olahraga dan penurunan berat badan, apabila dengan terapi non farmakologi tersebut belum menunjukkan adanya perbaikan, maka dilanjutkan dengan terapi farmakologi yaitu dengan pengobatan (Kurniawaty, 2014).

2.2 Obat Antidiabetik

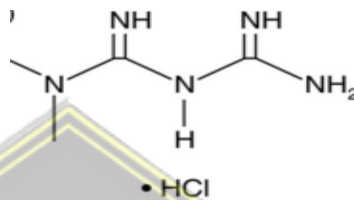
Obat Antidiabetik adalah suatu pengobatan farmakologi yang bermanfaat dalam mengontrol nilai gula darah pada pasien diabetes mellitus. Terapi antidiabetik bisa berupa monoterapi antidiabetik atau terapi kombinasi dengan dua antidiabetik oral maupun kombinasi dengan suntikan. Pemberian pengobatan antidiabetik oral maupun suntikan ditujukan bagi penderita yang memiliki kadar gula darah puasa >126 mg/dL (Udayani & Meriyani, 2016). Obat antidiabetik yang biasa digunakan, antara lain :

2.2.1 Obat Antidiabetik Oral

2.2.1.1 Meningkatkan sensitivitas insulin

1. Biguanid

Biguanid adalah salah satu golongan obat antidiabetik oral, yang termasuk dalam golongan biguanid dan banyak digunakan yaitu metformin.



Gambar 2. 1. Struktur kimia metformin (Baker *et al.*, 2021)

Metformin adalah obat antidiabetik oral pilihan pertama dalam pengelolaan DM tipe 2. Mekanisme kerja metformin sebagai insulin sensitizers, yaitu dengan menaikkan kemampuan fungsi insulin dalam mengangkut glukosa ke dalam sel (Tjokroprawiro, 2015).

Metformin dapat menunda perkembangan DM tipe 2, menghindari risiko komplikasi dan menghindari keparahan penyakit yang diderita pasien dengan menurunkan sintesis glukosa hepatic (gluconeogenesis) dan mensensitisasi jaringan perifer terhadap insulin. Selain itu, meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengaktifkan reseptor insulin dan meningkatkan aktivitas tirosin kinase. Efek samping yang ringan dari metformin yang banyak dijumpai yaitu, terjadi risiko hipoglikemia yang rendah dan peluang berat badan naik juga rendah. (Chaudhury *et al.*, 2017)

Selain efek samping di atas, efek lain yang dapat timbul pada penggunaan metformin dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal dan dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan insufisiensi renal (Tjokroprawiro, 2015). Dosis awal metformin yang dianjurkan adalah 500 mg 2 kali sehari yang kemudian bisa ditingkatkan menjadi 3 kali sehari, atau 850 mg dengan dosis maksimum 2550 mg/hari. Pemberian metformin dengan dosis lebih tinggi dapat menurunkan HbA1c lebih besar tanpa meningkatkan efek samping gastrointestinal (Furdiyanti *et al.*, 2017). Beberapa merk dagang metformin menurut PERKENI (2021) yaitu :

Tabel 2. 3 Macam Merk Dagang Metformin

Nama generik	Nama dagang	Dosis (mg/tab)	Dosis harian (mg)
Metformin	Nevox	500	500 – 3000
	Efomet	500 – 850	
	Gludepatic	500	
	Glucophage	500 – 850 – 1000	
	Zendiab	500	
Metformin	Glumin	500	500 – 850
	Forbetes	500 – 850	
	Metphar	500	

(PERKENI, 2021).

3. Pemicu Sekresi Insulin

1. Sulfonilurea (SU)

Sulfonilurea merupakan obat antidiabetik yang dapat digunakan bagi penderita diabetes mellitus tipe 2. Mekanisme kerja sulfonilurea

ialah menaikkan sekresi insulin di sel β pankreas, efeknya obat ini efektif pada sel β pankreas yang masih aktif. SU berikatan pada reseptor SU yang mempunyai pengikatan tinggi yang berhubungan dengan saluran K-ATP pada sel β -pankreas, maka hal tersebut akan menghambat effluks kalium yang kemudian berefek terjadi depolarisasi yang akan membuka saluran Ca dan mengakibatkan influks Ca sehingga menaikkan pembebasan insulin. Selain itu SU juga bisa meningkatkan sensitivitas reseptor atas insulin pada hati dan peifer (Kurniawaty, 2014).

Obat yang termasuk dalam golongan SU yaitu glibenklamid, glimepiride, gliclazide, glipizide. Efek samping penggunaan SU yaitu berat badan meningkat hingga adanya risiko hipoglikemia (PERKENI, 2021).

2. Glinid

Glinid merupakan golongan obat antidiabetik oral dengan cara kerja yang hampir sama dengan SU. Golongan glinid pengikatan reseptornya ada pada tempat yang lain dan efek kerjanya lebih cepat. (Kurniawaty, 2014) Efek samping penggunaan glinid yaitu berat badan meningkat, dan terjadi resiko hipoglikemia. Contoh obat antidiabetik golongan glinid yaitu repaglinide (1-16mg/hari), nateglinid (180-360mg/hari) (Tjokroprawiro, 2015).

4. Penghambat α -glukosidase

1. Acarbose

Acarbose merupakan obat antidiabetik oral golongan penghambat α -glukosidase untuk pasien DM tipe 2. Mekanisme α -glukosidase ini bekerja dengan memisah karbohidrat menjadi glukosa di usus, sehingga penyerapan glukosa menjadi lambat dan mengubah sekresi insulin. Keuntungan terapi ini yaitu risiko hipoglikemia tidak terjadi, glukosa darah postprandial dapat diturunkan, dan menurunkan terjadi gangguan kardiovaskuler. Efek samping yang mungkin terjadi yaitu adanya gangguan pada gastrointestinal. Dosis yang bisa diberikan 100-300mg per hari (PERKENI, 2021).

5. Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4

1. Vildagliptin



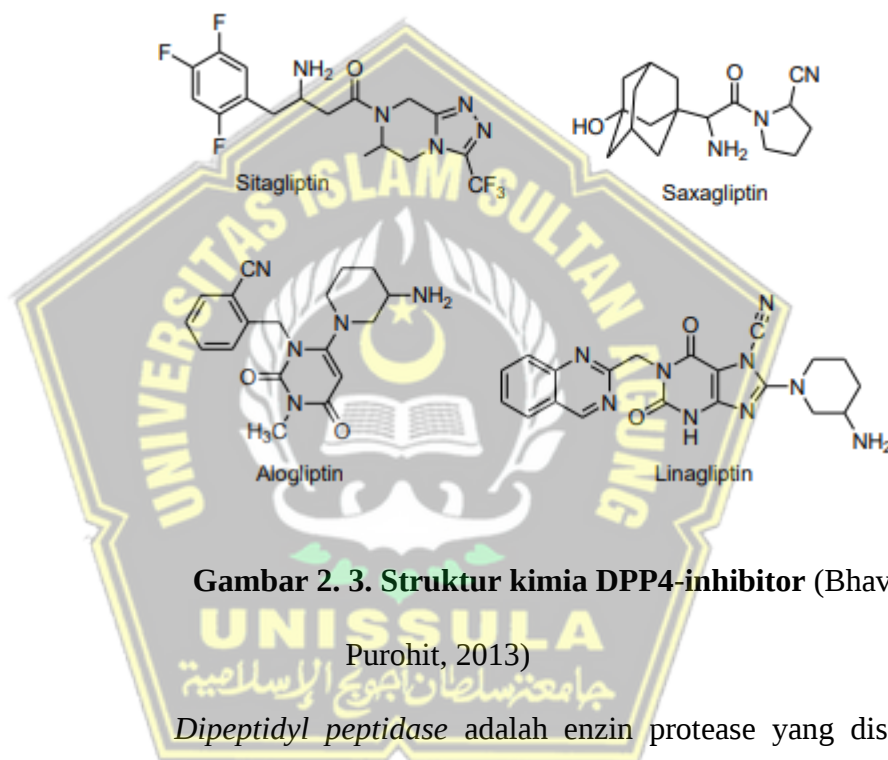
Vildagliptin

Gambar 2. 2 Struktur Kimia Vildagliptin (Budipramana et al., 2021)

Vildagliptin termasuk salah satu contoh golongan DPP4 *inhibitor*. Vildagliptin bekerja menghambat kerja *dipeptidyl peptidase* sehingga dapat menaikkan inkretin darah. Inkretin memiliki peran yaitu

menaikkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon. Vildagliptin memiliki kelebihan menaikkan hormone incretin dan dapat menurunkan HbA1c 0,8% -1%. Tetapi kekurangan dari vildagliptin yaitu harganya mahal (Hardianto, 2020a).

2. Analog peptide lainnya



Gambar 2. 3. Struktur kimia DPP4-inhibitor (Bhavya & Purohit, 2013)

Dipeptidyl peptidase adalah enzim protease yang disebarkan secara luas di dalam tubuh. Sedangkan DPP4 inhibitor bekerja dengan menghambat tempat pengikatan enzim dpp4 maka akan mencegah terjadinya inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Penghambatan ini kemudian bekerja dengan mempertahankan kadar GLP-1 dan *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, kemudian berefek positif untuk memperbaiki toleransi

glukosa, meningkatkan respon insulin, dan mengurangi sekresi glukagon (PERKENI, 2021). Obat golongan baru ini, penghambat DPP4 *inhibitor* memiliki mekanisme yaitu menghambat enzim DPP4 sehingga produksi hormone inkretin tidak menurun. Hormon inkretin berfungsi dalam menghasilkan insulin yang ada di pankreas dan pembentukan hormone GLP-1 dan GIP pada saluran cerna yang berperan juga dalam menghasilkan insulin. Dengan adanya penghambatan pada enzim DPP4, maka akan mengurangi penguraian dan inaktivasi incretin, GLP-1 dan GIP, sehingga kadar insulin dalam tubuh meningkat (Kurniawaty, 2014).

Penghambat DPP4 telah menunjukkan keamanan dan tolerabilitas yang baik dalam uji klinik fase III (Gallwitz, 2019). Efek samping DPP4 inhibitor ini yaitu angioedema, urtikaria, atau adanya efek dermatologis, dan pankreatitis. Adapun contoh obat antidiabetik oral golongan DPP4 inhibitor tersaji dalam tabel berikut :

Tabel 2. 4 Macam merk dagang DPP4-i

Nama generik	Nama dagang	Dosis (mg/tab)	Dosis harian (mg)
Linagliptin	Tranjenta	5	5
Saxagliptin	Onlyza	5	5
Sitagliptin	Januvia	25 – 50 – 100	25 – 100
Vildagliptin	Galvus	50	50 – 100

(PERKENI, 2021).

6. Penghambat *Sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT-2)

Mekanisme SGLT-2 *inhibitors* yaitu dengan menahan reabsorpsi glukosa pada tubulus proksimal dan ekskresi glukosa melalui urin, sehingga dapat mengontrol glikemik. Peningkatan ekskresi glukosa lewat urine akan menyebabkan kalori berkurang sehingga menyebabkan berat badan menurun. Selain itu, efek yang dapat ditimbulkan dari ekskresi glukosa lewat urine adalah tekanan darah sistolik menurun (Sarasmitha *et al.*, 2019).

Obat golongan SGLT-2 *inhibitors* bisa diberikan untuk pasien DM tipe 2 yang sedang memperoleh pengobatan insulin dan metformin, tetapi pasien yang memiliki gangguan pada ginjal tidak dianjurkan. Efek samping yang dapat ditimbulkan yaitu kandugan glukosa yang berlebih melalui urin atau glukosuria (Sarasmitha *et al.*, 2019). Keuntungan penggunaan golongan ini adalah risiko hipoglikemia tidak terjadi, penurunan berat badan, penurunan tekanan darah. Contoh obat yang termasuk golongan SGLT-2 *inhibitors* yaitu: Dapaglifozin, Canaglifozin, Empaglifozin (PERKENI, 2021).

2.2.2 Insulin

Insulin merupakan hormon yang bisa mengubah glukosa menjadi glikogen, dan memiliki fungsi untuk mengendalikan glukosa darah dengan hormon glukagon. Beberapa contoh insulin analog yang sudah banyak

digunakan seperti insulin lispro, dan produk insulin lainnya. Insulin lispro termasuk dalam insulin kerja cepat (*rapid acting* insulin). Insulin lispro akan mencapai darah dalam waktu 15 menit. Selain itu ada insulin aspart serta insulin glulisine juga merupakan contoh dari insulin kerja cepat (*rapid acting* insulin). Efek samping yang mungkin terjadi pada pemberian terapi insulin yang banyak dijumpai salah satunya yaitu hipoglikemia (Sinoputro *et al.*, 2015).

Kelompok Insulin terbagi menjadi:

1. Insulin kerja cepat/pendek

Kelompok Insulin kerja cepat/pendek diserap dengan cepat melalui jaringan lemak di bawah kulit menuju ke aliran darah yang berfungsi untuk mengendalikan nilai jumlah glukosa darah post-prandial dan pada kondisi hiperglikemia. Contoh dari insulin analog kerja cepat, antara lain: Insulin Aspart, Insulin Lispro, Insulin Glulisine (Lukito, 2020).

Tabel 2. 5 Jenis Insulin Kerja Cepat (*Rapid Acting*)

Jenis Insulin	Onset	Efek Puncak	Lama Kerja	Kemasan
Lispro (Humalog) Aspart (Novorapid) Glulisin (Apidra)	5-15 Menit	1-2 Jam	4-6 Jam	Pen,Catridge

(PERKENI, 2021)

2. Insulin kerja menengah

Golongan insulin kerja menengah/intermediete diabsorbsi dengan lebih lama dan bertahan dengan kurun waktu yang lebih lama dan biasanya berguna dalam mengendalikan kadar glukosa darah basal (semalam, pada waktu puasa, dan di antara waktu makan). Contoh analog Insulin kerja menengah, antara lain: NPH (neutral protamine Hagedorn), Humulin (Lukito, 2020).

Tabel 2. 6 Jenis Insulin Kerja Menengah (*Intermediete-Acting*)

Jenis Insulin	Onset	Efek Puncak	Lama Kerja	Kemasan
Humulin N Insulatard Insuman basal	1,5-4 Jam	4-10 Jam	8-12 Jam	Vial, pen, catridge

(PERKENI, 2021)

3. Insulin kerja Panjang

Golongan insulin kerja panjang diabsorbsi perlahan, dengan efek puncak minimal dan hasil penurunan berat badan yang stabil bekerja hampir mendekati sepanjang hari, dan digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah basal (semalaman, ketika puasa, dan di antara saat makan). Contoh analog Insulin kerja Panjang, antara lain: Insulin larginine, Insulin Detemir (Lukito, 2020)

Tabel 2. 7 Jenis Insulin Kerja Panjang (*Long-Acting*)

Jenis Insulin	Onset	Efek Puncak	Lama Kerja	Kemasan
Glargine (Lantus)	1-3 Jam	Hampir Tanpa Puncak	12-24 Jam	Pen
Detemir (Levemir)				

(PERKENI, 2021)

7. Karakteristik subyek

Karakteristik subyek pasien DM tipe 2 bertujuan untuk manajemen, memantau serta melihat rencana terapi obat antidiabetik yang diberikan, antara lain:

1. Usia

Usia lanjut pada DM tipe 2 yaitu >55 tahun menunjukkan hasil yang lebih banyak daripada usia <55 tahun, hal ini menunjukkan pada usia geriatrik pasien DM tipe 2 lebih banyak, karena ada beberapa faktor salah satunya adalah penuaan. Penuaan mempengaruhi hormone yang mengatur metabolisme tubuh dan fungsi kerja organ dalam tubuh, khususnya fungsi pada sel beta pankreas yang kepekaannya menurun dengan efeknya terhadap glukosa (Mulyani & Isnani, 2019).

2. Jenis kelamin

Jenis kelamin tidak memberikan perbedaan yang tinggi dalam DM tipe 2, berdasarkan penelitian di salah satu Rumah Sakit Yogyakarta

diperoleh hasil sebagian besar pasien DM tipe 2 terjadi pada pasien berjenis kelamin perempuan, tetapi hasil ini tidak paten terjadi karena banyak penelitian serupa dan hasilnya pun bervariasi (Mulyani & Isnani, 2019).

3. Indeks Massa Tubuh

Indeks Massa Tubuh (IMT) didapatkan dari pengukuran dengan membandingkan berat badan serta tinggi badan. IMT adalah salah satu cara untuk mengetahui apakah orang tersebut memiliki kelebihan atau kekurangan berat badan. Orang dengan diagnosis DM tipe 2 umumnya terjadi pada berat badan yang berlebih, sehingga insulin tidak dapat bekerja secara optimal. Berat badan juga berkaitan dengan dosis terapi yang akan diberikan (Saputra et al., 2020)

4. Jaminan Kesehatan

Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dilaksanakan oleh Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan dan Sosial (BPJS). Pelayanan Kesehatan yang ditawarkan berupa pelayanan promotive, preventif, kuratif, dan rehabilitatif berikut obat dan bahan habis pakai (Yuniarti et al., 2015). Karena pada pengobatan pasien DM tipe 2 yang dilakukan dengan rutin sehingga pengeluaran biaya pengobatan tidak sedikit, maka dengan adanya jaminan kesehatan ini bisa

memberikan jaminan kesehatan yang terjamin bagi pasien (Anggriani et al., 2020)

2.3 Perbedaan Efektivitas Penggunaan metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin

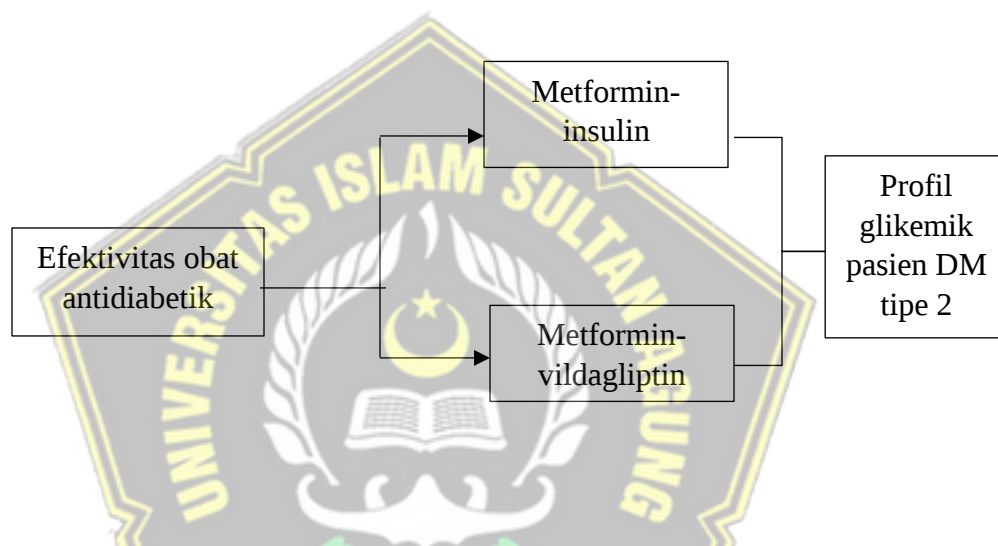
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor merupakan obat antidiabetik oral baru yang digunakan pada pasien DM tipe 2, sehingga belum banyak penelitian yang membahas penggunaan obat tersebut. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Makrilakis, K. (2019), penghambat DPP4 telah dievaluasi apabila digunakan sebagai pengobatan monoterapi pasien DM tipe 2. DPP4i menghasilkan peningkatan hemoglobin terglikasi (HbA1c), dengan pengurangan ~ 0,5-1% bila digunakan sebagai monoterapi dan ~0,6%-1,1% bila digunakan dalam kombinasi dengan metformin, tergantung pada agen dan dosis terapi (Makrilakis, 2019).

Sedangkan penggunaan kombinasi insulin dan obat antidiabetik oral dapat menghasilkan kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan penggunaan insulin secara tunggal (Suprapti *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan Sholih *et al* (2018) pada kelompok yang menggunakan terapi kombinasi metformin-insulin menunjukkan penurunan HbA1c 1-2% secara signifikan (Sholih *et al.*, 2018). Kombinasi metformin dan insulin menunjukkan hasil yang lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi lainnya dengan adanya

penurunan HbA1c yang lebih baik serta efek terhadap berat badan lebih kecil dibandingkan dengan kombinasi yang lain (Fitriyani *et al.*, 2021).

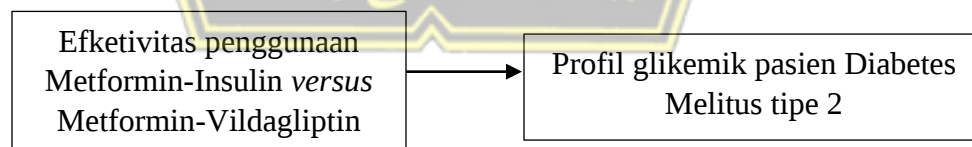
2.4 Kerangka Teori

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan di atas dapat digambarkan kerangka teori sebagai berikut :



Gambar 2. 4. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

Ha : Terdapat perbandingan efektivitas penggunaan Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin terhadap profil glikemik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.

H0 : Tidak terdapat perbandingan efektivitas penggunaan antara Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin terhadap profil glikemik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan termasuk jenis penelitian kuantitatif. Desain penelitian secara observasional. Rancangan penelitian bersifat deskriptif analitik, pengambilan data secara *cohort* retrospektif dengan melihat rekam medis pasien.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1. Variabel bebas

Penggunaan obat antidiabetik Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin.

3.2.1.2. Variabel tergantung

Profil glikemik pasien DM tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Efektivitas obat antidiabetik

Obat antidiabetik yaitu suatu terapi yang dapat mengendalikan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus. Efektivitas terapi yang diberikan pada pasien bergantung pada kondisi pasien. Efektivitas

penggunaan obat antidiabetik dengan cara membandingkan penurunan profil glikemik (Udayani & Meriyani, 2016).

Skala pengukuran yang digunakan dalam variabel ini adalah skala nominal.

a. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (vildagliptin)

DPP-4 ialah enzim yang ada di dalam tubuh. Enzim DPP4 terbentuk dengan alami di dalam tubuh yang akan menurunkan aktivitas 2 jenis hormone incretin dalam tubuh, yaitu *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP), apabila ke dua hormone tersebut dihambat, maka eksresi insulin juga terhambat (Fakih & Dewi, 2020). Salah satu contoh obat yang termasuk dalam golongan DPP4i yaitu gliptin, seperti vildagliptin. Berdasarkan PERKENI (2021) pasien DM tipe 2 dapat diberikan vildagliptin dengan dosis 50-100mg per hari (PERKENI, 2021).

b. Metformin

Metformin termasuk obat antidiabetik oral golongan biguanid. Metformin memiliki fungsi untuk memperbaiki kepekaan terhadap insulin, pencegahan terhadap pembentukan glukosa pada hati, dapat menurunkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida serta mengurangi keinginan untuk makan (Almasdy *et al.*, 2015). Dosis metformin untuk pasien diabetes mellitus per hari yaitu 500mg – 3000mg per hari (PERKENI, 2021).

c. Insulin

Insulin yaitu hormon yang berperan dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Peran insulin meliputi peningkatan glukosa dalam sel banyak jaringan, oksidatif glukosa, peningkatan glikogen di dalam hati dan otot serta mencegah pemecahan glikogen, merangsang pembentukan protein dan lemak dari glukosa. Kombinasi terapi obat antidiabetik oral dan insulin dapat dimulai dengan penggunaan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang) (PERKENI, 2021).

3.2.2.2 Profil glikemik

Profil glikemik dilihat dari parameter kadar gula darah (mg/dL) dan HbA1c (%). Kadar gula darah pada pasien DM tipe 2 perlu dikontrol untuk mendapatkan kehidupan yang sebaik mungkin (Amelia *et al.*, 2018).

Skala pengukuran yang digunakan dalam variabel ini adalah skala rasio.

3.2.2.2.1 Gula Darah Sewaktu (GDS)

GDS merupakan parameter pemeriksaan glukosa darah yang dapat diperiksa kapan saja, terlepas dari kapan pasien tersebut terakhir kali mendapat asupan makanan (Andreani *et al.*, 2018).

3.2.2.2.2 HbA1c

HbA1c adalah hemoglobin terglukasi yang memiliki fraksi kecil yang dibentuk oleh penambahan berbagai molekul glukosa ke molekul HbA (hemoglobin) yang meningkat dengan total glukosa darah. Nilai HbA1c sesuai kisaran umur eritrosit kurang lebih 100 hingga 120 hari. HbA1c mendeskripsikan rata-rata gula darah selama 2-3 bulan terakhir. HbA1c ialah *gold test standard* untuk menentukan risiko kerusakan jaringan akibat dari kadar gula darah yang tinggi (Karimah *et al.*, 2018).

3.3 Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini yaitu pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin.

2. Sampel

Sampel yang diambil yaitu pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria tersebut antara lain :

a. Kriteria inklusi

1. Pasien DM tipe 2 usia dewasa akhir – usia lansia (36 – >65 tahun)
2. Pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi Metformin-Insulin tunggal dan metformin-vildagliptin
3. Pasien DM tipe 2 dengan HbA1c >6%

b. Kriteria eksklusi

1. Pasien DM tipe 2 dengan komplikasi ginjal
2. Pasien DM tipe 2 yang sedang hamil
3. Pasien DM tipe 2 dengan data rekam medik yang tidak lengkap

Penentuan ukuran sampel penelitian ini menggunakan rumus menurut (Dahlan, 2013) yaitu:

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

$$n = \left[\frac{(1,64 + 1,28)6}{40 - 37} \right]^2$$

$$n = 5,84^2$$

$$n = 34,11$$

Sampel minimal yang dibutuhkan yaitu 34 orang.

keterangan :

$Z\alpha$ = Kesalahan tipe 1 sebesar 5% (1,64)

$Z\beta$ = Kesalahan tipe 2 sebesar 10% (1,28)

$X_1 - X_2$ = Selisih minimal sampel

S = Simpang baku yaitu 2 kali selisih rerata minimal

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

a. Instrumen

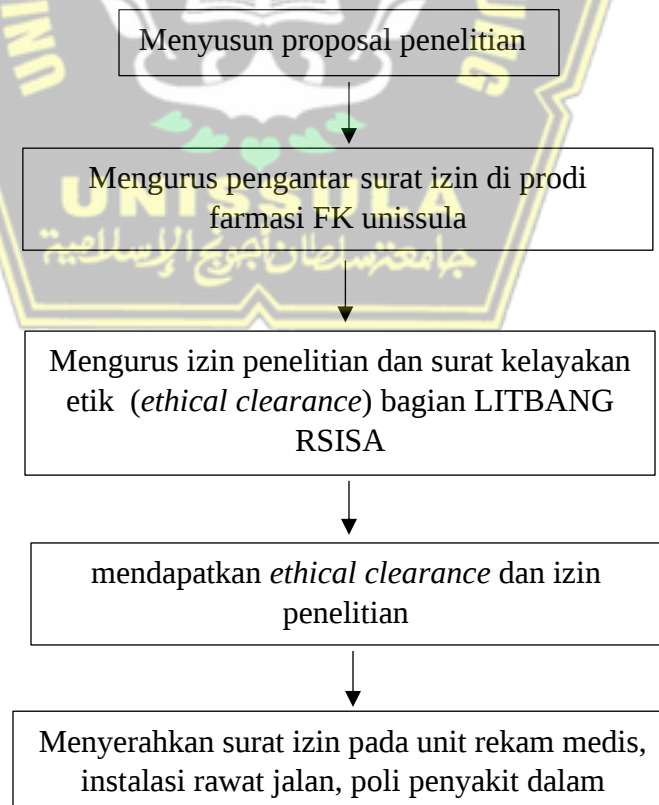
Alat yang dibutuhkan untuk pengambilan data ini berupa rekam medis dan laptop untuk mengolah data.

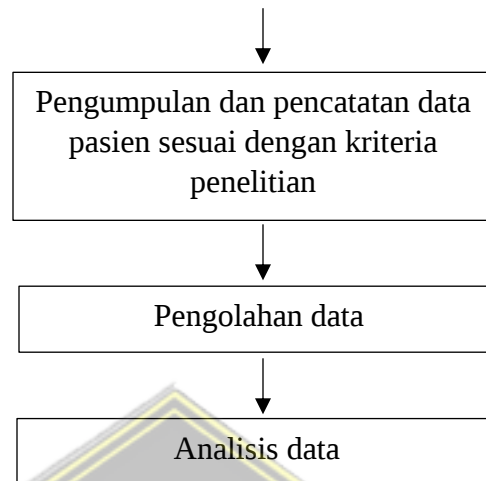
b. Bahan

Bahan pada penelitian ini adalah data rekam medis pasien DM tipe 2 di RSISA yang berisi identitas pasien yang berisi nama, usia, jenis kelamin, berat badan, hasil pemeriksaan glukosa pasien, serta terapi yang diberikan.

3.5 Cara Penelitian

Penelitian yang dilakukan mencakup beberapa tahap pelaksanaan, antara lain :





3.6 Tempat dan Waktu

Tempat pengambilan data penelitian ini di RS Islam Sultan Agung Semarang.

Tabel 3. 1 Waktu Pelaksanaan Penelitian

	Bulan								
Jenis Kegiatan	Des 2021	Jan-Mei 2022	Jun 2022	Jul 2022	Agst 2022	Sep-Okt 2022	Nov 2022	Des 2022	Jan 2023
Pengajuan judul									
Penulisan proposal									
Sidang proposal									
Pengajuan surat izin									
Pengajuan surat izin ke RSISA									
Pengambilan data									

Penyusunan	
Sidang Hasil	

3.7 Analisis Hasil

Data yang didapatkan sebagai hasil dari penelitian ini berasal dari data rekam medis pasien DM tipe 2 pada hasil pemeriksaan laboratorium di RS Islam Sultan Agung Semarang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian, kemudian data tersebut dikumpulkan dan dianalisis 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 (Gebrie *et al.*, 2021).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan pengambilan data penelitian yang telah dilakukan di RS Islam Sultan Agung Semarang, terdapat 35 pasien DM tipe 2 yang masuk ke dalam kriteria inklusi dengan menggunakan terapi Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin. Sampel tersebut didapatkan dari data rekam medis dan penggunaan terapi dilihat melalui persepan di instalasi farmasi RS Islam Sultan Agung. Penelitian ini menyertakan 19 pasien dengan terapi Metformin-Insulin dan 16 pasien dengan terapi Metformin-Vildagliptin (galvus).

3.1.1 Distribusi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Islam Sultan Agung Semarang

3.1.1.1 Distribusi Karakteristik Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Tabel 4. 1 Distribusi Berdasarkan Karakteristik Subyek Pasien

No	Karakteristik	Jenis Terapi		n	Persen- tase (%)
		Metformin- Insulin	Metformin- Vildagliptin		
1	Usia				
	<45 tahun	1 (5,26%)	2 (12,50%)	3	8,57
	>45 tahun	18 (94,74%)	14 (87,50%)	32	91,43
	Total	19	16	35	100
2	Jenis Kelamin				
	Laki-laki	8 (42,10%)	8 (50,00%)	16	45,72
	Perempuan	11 (57,90%)	8 (50,00%)	19	54,28
	Total	19	16	35	100
3	IMT				
	18,5 - 22,9	5 (26,32%)	2 (12,50%)	7	20,00
	23 - 24,9	0	1 (6,25%)	1	2,86
	25 - 29,9	10 (52,63%)	9 (56,25%)	19	54,28
	>30	4 (21,05%)	4 (25,00%)	8	22,86
	Total	19	16	35	100
4	Jaminan Pengobatan				
	PBI	6 (31,58%)	0	6	17,14
	Non PBI	13 (68,42%)	16 (100%)	29	82,86
	Total	19	16	35	100

Berdasarkan tabel 4.1 distribusi karakteristik subyek pasien Diabetes Mellitus didapatkan hasil, bahwa pasien Diabetes Mellitus tipe 2 sebagian besar berusia >45 tahun sebanyak 32 orang (91,43%), didominasi oleh pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 19 orang (54,28%) dengan IMT paling tinggi pada rentang 25-29,9 sebanyak 19 orang (54,28%) serta mayoritas pasien berobat dengan jaminan pengobatan Non PBI sebanyak 29 orang (82,86%).

Tabel 4.2 Distribusi Berdasarkan Penggunaan Obat Antidiabetik

No	Jenis Terapi	n	Persentase (%)
1	Metformin- Insulin		
	Metformin-Insulin Glulisine	3	15,79
	Metformin-Insulin Lispro	2	10,53
	Metformin-Insulin Aspart	7	36,84
	Metformin-Insulin Degludec	6	31,58
	Metformin-Insulin Novomix	1	5,26
	Total	19	100
2	Metformin-Vildagliptin		
	Metformin-Vildagliptin	16	100
	Total	16	100

Berdasarkan hasil yang diperoleh tabel 4.2 distribusi penggunaan obat antidiabetik, kombinasi Metformin-Insulin pada terapi Diabetes Mellitus tipe 2 dapat diuraikan pasien yang menggunakan kombinasi Metformin-Insulin Glulisine (Apidra) sebanyak (15,79%); Metformin-Insulin Lispro (Humalog) sebanyak (10,53%); Metformin-Insulin Aspart (Novorapid) sebanyak (36,84%); Metformin-Degludec (Ryzodeg) sebanyak (31,58%); Metformin-Insulin Novomix sebanyak (5,26%). Sehingga dari hasil tersebut diperoleh pasien Diabetes Mellitus tipe 2 yang mendapat terapi paling banyak yaitu terapi kombinasi Metformin-Insulin Aspart (novorapid). Selain itu, penggunaan terapi kombinasi antidiabetik yang mendapat terapi kombinasi Metformin-Vildagliptin sebanyak 16 pasien (100%).

3.1.2 Uji *Paired Sample T-test*

3.1.2.1 Rata-rata nilai HbA1c Berdasarkan Uji *Paired Sample T-test*

Tabel 4. 3 Rata-rata HbA1c

Rata-rata HbA1c (%)				
Jenis Obat	Pretest	Posttest	Selisih	p-value
Metformin-Insulin	10,39	8,51	1,88	0,002
Metformin-Vildagliptin	7,33	8,06	0,73	0,099

Berdasarkan hasil pada tabel 4.3, penggunaan terapi kombinasi Metformin-Insulin memiliki hasil rata-rata *pretest* 10,39 sedangkan *posttest* memiliki rata-rata 8,51 p 0,002(<0,05) sehingga didapatkan hasil bahwa ada perbedaan yang signifikan hasil rata-rata HbA1c *pretest* dan *posttest* pada pasien yang menggunakan Metformin-Insulin. Sedangkan terapi kombinasi Metformin-Vildagliptin memiliki rata-rata *pretest* 7,33 sedangkan *posttest* memiliki rata-rata 8,06 dengan nilai p 0,099(>0,05) sehingga tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata nilai HbA1c *pretest* dan *posttest* pasien yang menggunakan terapi Metformin-Vildagliptin.

3.1.2.2 Rata-rata nilai GDS berdasarkan Uji *paired sample t-test*

Tabel 4. 4 Rata-rata GDS

Rata-rata GDS (mg/dL)				
Jenis Obat	Pretest	Posttest	Selisih	p-value
Metformin-Insulin	227,89	185,68	42,21	0,100
Metformin-Vildagliptin	160,94	198,13	37,19	0,123

Berdasarkan hasil pada tabel 4.4, penggunaan terapi kombinasi Metformin-Insulin memiliki hasil rata-rata GDS *pretest* 227,89 sedangkan *posttest* memiliki hasil rata-rata 185,68 dengan nilai $p = 0,100 (>0,05)$, sehingga didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan hasil rata-rata GDS *pretest* dan *posttest*. Sedangkan pada terapi Metformin-Vildagliptin memiliki rata-rata *pretest* 160,94 dan rata-rata *posttest* 198,13 dengan nilai $p = 0,123 (>0,05)$, sehingga didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata GDS *pretest* dan *posttest*.

3.1.3 Uji *T-Independent*

Tabel 4. 5 Efektivitas Metformin-Insulin versus Metformin-Vildagliptin Terhadap HbA1c

Efektivitas obat terhadap HbA1c				
Jenis Obat	Efektif	Tidak Efektif	n	p value
Metformin-Insulin	14	5	19	0,454
Metformin-Vildagliptin	4	12	16	

Berdasarkan hasil pada tabel 4.5 diperoleh efektivitas Metformin-Insulin dengan penggunaan efektif pada 14 pasien (73,68%) sedangkan pada penggunaan Metformin-Vildagliptin penggunaan efektif pada 4 pasien (25%). Selanjutnya, perbandingan efektivitas penggunaan obat dianalisis dengan uji *t-independent* pada penggunaan Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin

diperoleh hasil tidak ada perbedaan efektivitas dengan nilai p 0,454($>0,05$).

3.1.4 Uji Mann-Whitney

Tabel 4. 6 Efektivitas Metformin-Insulin versus Metformin-Vildagliptin Terhadap GDS

Jenis Obat	Efektivitas obat terhadap HbA1c			p value
	Efektif	Tidak Efektif	n	
Metformin-Insulin	12	7	19	0,608
Metformin-Vildagliptin	6	10	16	

Berdasarkan hasil pada tabel 4.6 diperoleh efektivitas Metformin-Insulin penggunaan efektif pada 12 pasien (63,16%) sedangkan pada penggunaan Metformin-Insulin penggunaan efektif pada 6 pasien (37,5%). Selanjutnya perbandingan efektivitas dianalisis dengan menggunakan uji *mann-whitney* diperoleh hasil tidak ada perbedaan yang signifikan efektivitas obat terhadap GDS dengan nilai p 0,608($>0,05$).

3.2 Pembahasan

Diabetes Mellitus diketahui sebagai suatu penyakit akibat terganggunya sistem metabolisme dengan salah satu tanda tingginya kadar glukosa darah. Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan macam gangguan hiperglikemia yang seringkali dijumpai dan prevalensinya jauh lebih banyak terjadi dan meningkat dibandingkan dengan diabetes tipe lainnya (Reed *et al.*, 2021). Diabetes Mellitus ini disebabkan oleh defisiensi insulin

yang tidak efektif oleh pankreas yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi glukosa (Deshmukh & Jain, 2015).

Penelitian ini menggunakan data *pretest* dan *posttest*. *Pretest* yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu pasien yang sebelumnya belum mendapatkan terapi Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin dengan pasien yang sebelumnya telah melakukan pengobatan di poli penyakit dalam. Penelitian ini didukung dengan penelitian yang dilakukan Widyana & Afriyansyah, (2022) terkait pengambilan data secara *pretest* dan *posttest* untuk mengetahui hasil sebelum dan sesudah diberikan perlakuan.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di RS Islam Sultan Agung Semarang, terdapat 35 pasien DM tipe 2 yang menggunakan terapi Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin yang melakukan pengobatan di Instalasi Rawat Jalan. Sampel tersebut didapatkan dari data rekam medis dan penggunaan terapi dilihat melalui peresepan di instalasi farmasi RSI Sultan Agung. Penelitian ini menyertakan 19 pasien dengan terapi Metformin-Insulin dan 16 pasien dengan terapi Metformin-Vildagliptin (galvus). Penggunaan ke dua kelompok obat dalam penelitian didapatkan dengan jumlah yang terbatas, hal tersebut karena adanya keterbatasan penelitian, yaitu pasien mendapatkan terapi obat selain antidiabetik oral Metformin-Vildagliptin, pasien mendapatkan lebih dari satu jenis insulin, biaya dalam penggunaan obat vildagliptin yang tinggi,

dan waktu penelitian. Waktu dalam melakukan penelitian ini yaitu kurang lebih 2 bulan. Beberapa gambaran karakteristik pasien DM tipe 2 dalam penelitian ini yaitu usia, jenis kelamin, IMT, serta jaminan kesehatan.

Pada karakteristik usia, hasil penelitian didapatkan pasien DM tipe 2 yang menggunakan terapi Metformin-Insulin usia <45 tahun sebanyak 1 orang (5,26%) dan dengan terapi Metformin-Vildagliptin sebanyak 2 orang (12,50%), sementara pasien yang menggunakan terapi Metformin-Insulin dengan usia >45 tahun sebanyak 18 orang (94,74%) dan Metformin-Vildagliptin sebanyak 14 orang (87,50%), sehingga sebagian besar pasien DM tipe 2 dialami oleh pasien yang berusia >45 tahun. 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 bisa menyebabkan adanya penurunan sensitivitas insulin sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa. Selain itu, disebabkan karena menurunnya kemampuan jaringan otot dan lemak untuk meningkatkan glukosa, yang dapat menyebabkan kadar glukosa darah terus meningkat. Kadar glukosa darah ada kaitannya 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 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan biasanya manusia 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).

Karakteristik selanjutnya yaitu karakteristik jenis kelamin. Hasil penelitian yang telah diperoleh, pasien DM tipe 2 didominasi oleh pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 19 orang (54,28%), sedangkan pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 16 orang (45,72%), sehingga pasien Diabetes Mellitus tipe 2 banyak dialami oleh pasien dengan jenis kelamin perempuan. 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%). Alasan yang mendasari karena pada perempuan adanya siklus bulanan (sindrom pramenstruasi) dan pascamenopause yang dialami oleh perempuan berakibat pada distribusi lemak dalam tubuh lebih mudah tertimbun terjadi karena proses hormonal yang beresiko mengalami kadar glukosa meningkat, selain itu juga sensitivitas insulin yang menurun yang dapat menyebabkan kadar glukosa meningkat (Yanti *et al.*, 2020).

Karakteristik selanjutnya, yaitu IMT. Berdasarkan hasil yang diperoleh sebagian besar pasien DM tipe 2 memiliki IMT 25 – 29,9 sebanyak 19 pasien (54,28%). Berdasarkan PERKENI (2021) IMT 25 –

29,9 masuk dalam kategori berat badan berlebih dalam tingkat obese 1. Hasil penelitian yang didapatkan ini didukung oleh penelitian yang pernah dilakukan oleh Adnan *et al.*, (2013) tentang hubungan IMT dengan kadar gula darah penderita DM tipe 2 rawat jalan di RS Tugurejo Semarang yang menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 sebagian besar memiliki IMT 25 – 29,9 dengan klasifikasi status gizi obesitas sedang. Hasil tersebut disebabkan karena adanya timbunan lemak yang tinggi yang dapat mengakibatkan tingginya asam lemak bebas dan merangsang oksidasi lemak yang nantinya berefek terhadap fungsi penggunaan glukosa di dalam otot (Adnan *et al.*, 2013).

Karakteristik selanjutnya, yaitu jaminan kesehatan. RSI Sultan Agung Semarang merupakan RSI Pendidikan termasuk dalam kategori RS tipe B. Peserta JKN terbagi atas 2 kategori, yaitu JKN PBI (Penerima Bantuan Iuran) dan JKN Non PBI (Non Penerima Bantuan Iuran) (Apriliani *et al.*, 2018). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, pada karakteristik jaminan kesehatan pasien didapatkan hasil penelitian, bahwa pasien yang menggunakan jaminan JKN PBI sebanyak 6 pasien (17,14%) sedangkan JKN Non PBI sebanyak 28 pasien (82,86%) sehingga dari hasil penelitian ini menunjukkan pasien DM tipe 2 sebagian besar menggunakan jaminan kesehatan JKN Non PBI dalam menjalankan pengobatan. Penelitian ini didukung penelitian yang dilakukan oleh Norhalimah *et al.*, (2018) terkait biaya terapi pasien Diabetes Mellitus. Pengobatan yang

dijalankan oleh pasien Diabetes Mellitus membutuhkan terapi yang sifatnya jangka panjang, sehingga diperlukan biaya yang tidak sedikit dalam melakukan pengobatan. Terapi yang diberikan pada pasien DM tipe 2 disesuaikan dengan kondisi pasien. Pada penelitian ini menggunakan terapi insulin dan vildagliptin. Terapi insulin memiliki biaya terapi yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan terapi oral, seperti metformin. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan antidiabetik dengan biaya pengobatan terapi yang tinggi pula, yaitu terapi vildagliptin yang merupakan golongan DPP4-i. Kekurangan penggunaan terapi vildagliptin yaitu waktu kerja yang singkat dan harga mahal (Hardianto, 2020). Maka dari itu sehubungan dengan dibutuhkan biaya yang tidak sedikit dan jangka panjang dalam pengobatan Diabetes Mellitus, maka jaminan kesehatan ini dapat membantu pasien untuk mendapatkan pengobatan terapi Diabetes Mellitus (Norhalimah *et al.*, 2018).

Penatalaksanaan pengobatan Diabetes Mellitus pada pasien secara umum memiliki tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus tipe 2 biasa diawali dengan penerapan pola hidup sehat dengan memantau jenis maupun jumlah makanan dan minuman yang dikonsumsi dan masuk dalam tubuh serta kegiatan fisik yang dilakukan dan juga dengan pemberian terapi farmakologi obat antidiabetik baik secara oral dan/atau suntikan insulin. Selain itu obat

antidiabetik bisa diberikan secara tunggal/monoterapi atau dengan kombinasi (PERKENI, 2021).

Dalam penelitian ini pemilihan dan pemberian obat sangat penting dalam menentukan keberhasilan pengobatan. Pemberian pengobatan serta terapi farmakologi pasien DM tipe 2 dapat menggunakan terapi obat antidiabetik oral dan insulin ataupun kombinasi keduanya. Penelitian ini tidak sejalan oleh penelitian yang dilakukan Ulhaq *et al.*, (2022) bahwa terapi kombinasi satu jenis insulin dan antidiabetik oral merupakan antidiabetik yang sesuai dengan tatalaksana terapi Diabetes Mellitus. Terapi kombinasi Metformin dapat dikombinasikan dengan insulin apabila HbA1c >7.5%, sedangkan pada penelitian yang dilakukan mengambil pasien dengan HbA1c >6% yang masuk dalam kategori prediabetes (PERKENI, 2021)

Penelitian ini, sebanyak 19 pasien menggunakan kombinasi Metformin-Insulin dan 16 pasien menggunakan kombinasi Metformin-Vildagliptin. Ada berbagai macam jenis insulin yang diberikan kombinasi dengan metformin pada penelitian ini, yaitu, kombinasi Metformin-Insulin Glulisine (Apidra) sebanyak 3 orang (15,79%); Metformin-Insulin Lispro (Humalog) sebanyak 2 orang (10,53%); Metformin-Insulin Aspart (Novorapid) sebanyak 7 orang (36,84%); Metformin-Degludec (Ryzodeg) sebanyak 6 orang (31,58%); Metformin-Insulin Novomix sebanyak 1 orang (5,26%). Berdasarkan hasil penelitian pada terapi kombinasi

Metformin-Insulin, jenis insulin yang paling banyak digunakan dan diberikan pada pasien DM tipe 2 yaitu jenis Insulin Aspart. Insulin Glulisine, Lispro, dan Aspart termasuk dalam insulin kerja cepat/pendek (*rapid acting*) (Hardianto, 2020). 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 (Wahyuni *et al.*, 2012). 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).

Pada penelitian ini profil glikemik HbA1c menjadi pemeriksaan diagnostik yang penting untuk menilai kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2. Penelitian yang dijelaskan oleh Abera *et al* (2022) kontrol glikemik dengan kontrol yang baik berada pada rentang HbA1c 7-8%. Analisis data penelitian ini dilakukan secara statistik pada kedua kelompok obat yang dilakukan dengan uji *paired t-test* dengan melihat rata-rata HbA1c serta GDS *pretest* dan *posttest*. Selain itu untuk melihat perbedaan efektivitas Metfomin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin dilakukan uji *T-Independen* pada parameter HbA1c serta uji *Mann-Whitney* pada parameter GDS.

Rata-rata terapi Metformin-Insulin terhadap HbA1c diperoleh nilai $p = 0,002$ ($<0,05$) sehingga didapatkan hasil bahwa ada perbedaan yang signifikan hasil rata-rata HbA1c *pretest* dan *posttest*. Hasil yang diperoleh didukung oleh penelitian yang dilakukan Natsir *et al.*, (2015) bahwa pemberian terapi Metformin-Insulin memberikan hasil rata-rata adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,026$ ($<0,05$) terhadap HbA1c. Hal ini dikarenakan kombinasi Metformin-Insulin dapat menurunkan nilai HbA1c antara 1,5%-2,2%, dapat meningkatkan kontrol glikemik, mengontrol berat badan, mengurangi risiko hipoglikemia, serta kombinasi ini dapat memberikan pengurangan 15-25% dosis insulin (Rojas & Gomes, 2013). Sedangkan rata-rata terapi Metformin-Vildagliptin terhadap HbA1c diperoleh nilai $p = 0,099$ ($>0,05$) sehingga didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang signifikan hasil rata-rata HbA1c *pretest* dan *posttest*. Hasil ini berbeda dengan *review* yang dilakukan oleh Makrilakis (2019) bahwa kombinasi Metformin-Vildagliptin dapat menghasilkan pengurangan HbA1c 0,5-1%.

Rata-rata terapi Metformin-Insulin terhadap GDS diperoleh nilai $p = 0,100$ ($>0,05$) sehingga didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan hasil rata-rata GDS *pretest* dan *posttest*, sedangkan pasien dengan terapi Metformin-Vildagliptin diperoleh nilai $p = 0,123$ ($>0,05$) bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan hasil rata-rata GDS *pretest* dan *posttest* pasien dengan terapi Metformin-Vildagliptin. Nilai GDS tidak bisa

dijadikan parameter utama dalam diagnostik DM, karena pemeriksaan GDS merupakan screening awal dalam upaya pencegahan penyakit DM. Glukosa darah berkaitan dengan jumlah, jenis dari makanan yang dikonsumsi serta hasil pemeriksaan GDS pun berbeda pada saat tidur, hendak tidur, maupun sedang melakukan kegiatan (Siregar et al., 2020).

Efektivitas penggunaan terapi dilihat berdasarkan ketercapaian gula darah pasien sesuai target (Arini & Kurnianta, 2019). Dalam penelitian ini dilakukan analisis perbedaan efektivitas penggunaan 2 kelompok obat, yaitu Metformin-Insulin dan Metformin-Vildagliptin terhadap HbA1c serta GDS. Hasil analisis efektivitas yang telah diperoleh, pada parameter HbA1c dari 19 pasien yang mendapatkan terapi Metformin-Insulin terdapat 14 pasien yang mengalami penurunan (efektif) kadar HbA1c sedangkan pasien yang mendapatkan terapi Metformin-Vildagliptin dari 16 pasien terdapat 4 pasien yang mengalami penurunan (efektif) HbA1c dengan $p = 0,454$ ($>0,05$). Hasil analisis dengan menggunakan uji *t-independent* tersebut 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. Seperti pada penggunaan terapi Metformin-Insulin peran dari metformin yaitu dapat meningkatkan kepekaan insulin serta peran insulin sebagai insulin endogen yang perannya

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

Selanjutnya efektivitas pada parameter GDS dari 19 pasien yang mendapatkan terapi Metformin-Insulin terdapat 12 pasien yang mengalami penurunan (efektif) kadar GDS, sedangkan pasien yang mendapatkan terapi Metformin-Vildagliptin dari 16 pasien terdapat 6 pasien yang mengalami penurunan (efektif) GDS dengan $p = 0,608 (>0,05)$. Kedua hasil tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap GDS. 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 yang dilakukan oleh Gebrie *et al.* (2021) 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).

Pada hasil penelitian ini ada beberapa pasien dengan profil glikemik yang belum terkontrol dengan baik setelah mengkonsumsi terapi antidiabetik Metformin-Insulin dan juga pasien yang mengkonsumsi terapi Metformin-Vildagliptin. Faktor ketidakefektifan dalam pengontrolan profil glikemik ini yaitu, *compliance* yang kurang dalam menjalankan pengobatan. Penelitian ini tidak dilakukan interview kepada pasien, akan tetapi didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Hasanah *et al.*, (2022) bahwa salah satu faktor yang berperan dalam terkontrolnya glukosa darah adalah *compliance* pasien dalam menjalani pengobatan. Ketercapaian dalam suatu proses pengobatan dipengaruhi oleh *compliance* dalam menjalankan pengobatan. Apabila pasien menerapkan sikap patuh dengan konsisten, maka target pengobatan dapat tercapai.

Penelitian yang dilakukan memiliki keterbatasan yaitu minimnya pasien yang menggunakan terapi obat antidiabetik vildagliptin karena termasuk terapi baru dan pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi kombinasi insulin lebih dari satu jenis insulin. Keterbatasan yang lainnya yaitu data rekam medis yang tidak lengkap sehingga mengakibatkan jumlah sampel penelitian menjadi terbatas.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian terhadap perbandingan efektivitas penggunaan metformin-insulin *versus* metformin-vildagliptin terhadap profil glikemik pasien Diabetes Melitus tipe 2 dapat disimpulkan :

1. Karakteristik subyek sebagian besar berusia >45 tahun sebanyak 32 pasien (91,43%), berjenis kelamin perempuan sebanyak 19 pasien (54,28%), IMT dengan nilai 25,0 – 29,9 sebanyak 19 pasien (54,28%), dan jaminan pengobatan Non PBI sebanyak 29 pasien (82,86%).
2. Terapi kombinasi Metformin-Insulin *versus* Metformin-Vildagliptin terhadap GDS dan HbA1c tidak ada perbedaan dengan nilai *p value* 0,608($>0,05$) dan 0,454($>0,05$).

5.2 Saran

Penelitian yang telah dilakukan masih terdapat kekurangan serta keterbatasan. Maka dari itu, ada hal yang dapat peneliti sarankan untuk penelitian selanjutnya agar penelitian selanjutnya akan jauh lebih baik, yaitu : penelitian ini menggunakan regimen obat antidiabetik vildagliptin yang merupakan terapi baru digunakan sebagai obat antidiabetik DM tipe 2,

diharapkan penelitian selanjutnya bisa memperoleh gambaran terkait populasi penggunaan yang lebih luas serta mendalam.



DAFTAR PUSTAKA

- Abera, R. G., Demesse, E. S., & Boko, W. D. (2022). Evaluation of glycemic control and related factors among outpatients with type 2 diabetes at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00974-z>
- 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.
- Almasdy, D., Sari, D. P., Suhatri, S., Darwin, D., & Kurniasih, N. (2015). Antidiabetic Use Evaluation in Type-2 Diabetes Mellitus' Patients on a Public Hospital at Padang City – West Sumatera. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(1), 104–110. <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/58>
- Amelia, R., Lelo, A., Lindarto, D., & Mutiara, E. (2018). Quality of life and glycemic profile of type 2 diabetes mellitus patients of Indonesian: A descriptive study. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 125(1), 0–5. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/125/1/012171>
- Andreani, F. V., Belladonna, M., & Hendrianingtyas, M. (2018). Hubungan antara gula darah sewaktu dan puasa dengan perubahan skor Nihss pada stroke iskemik akut. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 7(1), 185–198.
- Anggriani, Y., Rianti, A., Pratiwi, A. N., & Puspitasari, W. (2020). Evaluasi Penggunaan Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan di Rumah Sakit X di Jakarta Periode 2016-2017. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(1), 52. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.52-59.2020>
- Apriliani, N. W. N., Ratmaja, K. G., Astiti, H. T. M., Maharini, I. A. E., Astari, P. W., & Handayani, N. W. N. (2018). Implementasi Peraturan Bpjs Terhadap Pelayanan Kesehatan Pasien Bpjs Kesehatan Di Rsud Kabupaten Buleleng. *Jurnal Ilmiah Akuntansi Dan Humanika*, 8(2), 104–114. <https://doi.org/10.23887/jinah.v8i2.19868>
- Arini, H. D., & Kurnianta, P. D. M. (2019). Tinjauan Komparayf Studi Mengenai Efektivitas Biaya Antidiabetes Oral Pada Diabetes Mellitus Tipe 2 DiIndonesia. *Acta Holistica Pharmaciana*, 2(1).
- Attia, S. M. A., Hussain, M. ., Sohail, S., Serafi, S. A., & Hussain, Z. (2020). Diabetes Mellitus: Laboratory Diagnosis. *Concise Book of Medical Laboratory Technology: Methods and Interpretations*, December, 434–434. https://doi.org/10.5005/jp/books/12563_18

- Baker, C., Retzik-Stahr, C., Singh, V., Plomondon, R., Anderson, V., & Rasouli, N. (2021). Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.1177/2042018820980225>
- Bhavya, & Purohit, N. M. (2013). *Research and Reviews : Dipeptidyl Peptidase-IV: A Brief Review*. 2(3), 1–6.
- Budipramana, K., Wirasutisna, K. R., Wartono, M. W., Pramana, Y. B., Sukrasno, S., & Yuniarta, T. A. (2021). Heterogeneity of triterpenes and steroids structure as dpp-4 inhibitors: A review article. *Rasayan Journal of Chemistry*, 14(1), 149–154. <https://doi.org/10.31788/RJC.2021.1415813>
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8(January). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- Dahlan, M. S. (2013). *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, Multivariat, Dilengkapi Dengan Menggunakan SPSS*.
- Decroli, E. (2019). *Diabetes Mellitus Tipe 2* (First edit). Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
- Deshmukh, C. D., & Jain, A. (2015). Review Diabetes Mellitus: A review. *International Journal Of Pure & Applied Bioscience*, 3(3), 224–228.
- Divya, K., Hamse, V. K., Prasad, N. M. N., Priya, B. S., & Swamy, N. S. (2014). *Management of Type 2 Diabetes Mellitus by DPP-IV Inhibition – A Review International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research (eIJPPR) Management of Type 2 Diabetes Mellitus by DPP-IV Inhibition – A Review*. 4 (2)(September 2015).
- Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). *Interaksi Molekuler Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-Iv (Dpp-Iv) Dari Protein Susu Kambing Secara in Silico Sebagai Kandidat Antidiabetes Molecular Interactions of Dipeptidyl Peptidase-Iv (Dpp-Iv) Inhibitors From Protein of Goat Milk Through in Silico a*. 13–24.
- Fitriyani, F., Andrajati, R., & Trisna, Y. (2021). Analisis Efektivitas-Biaya Terapi Kombinasi Metformin-Insulin dan Metformin-Sulfonilurea pada Pasien Rawat Jalan dengan Diabetes Melitus 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>
- Furdiyanti, nova hasani, Luhurningtyas, F. P., Sari, R., & Yulianti. (2017). Evaluation

- of Oral Antidiabetic Dosing and Drug Interactions in Type 2 Diabetic Patients. *Evaluation of Oral Antidiabetic Dosing and Drug Interactions in Type 2 Diabetic Patients*, 7(4), 191–196. <https://doi.org/10.22146/jmpf.33263>
- Gallwitz, B. (2019). Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, 10(JUN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>
- 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. (2020a). A Comprehensive Review of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, 7(2), 304–317. <http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
- Hardianto, D. (2020b). 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>
- Hasanah, L., Ariyani, H., Hartanto, D., Farmasi, F., Banjarmasin, U. M., & Hidup, K. (2022). HUBUNGAN KUALITAS HIDUP PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN KEPATUHAN MINUM OBAT DI RSUD ULIN BANJARMASIN (*Relationship Of Quality Of Life Of Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Medicine Compatibility In Ulin Hospital Banjarmasin*). 6(1).
- Imelda, S. I. (2019). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya diabetes Melitus di Puskesmas Harapan Raya Tahun 2018. *Scientia Journal*, 8(1), 28–39. <https://doi.org/10.35141/scj.v8i1.406>
- 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>
- Karimah, H. N., Sarihati, I. G. A. D., & Habibah, N. (2018). GAMBARAN KADAR HbA1C PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUD WANGAYA. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 6(2), 88–98. <https://doi.org/10.33992/m.v6i2.442>

- 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>
- Kurniawaty, E. (2014). 8 Diabetes mellitus Diabetes mellitus. *Endokrinologie Für Die Praxis*, 114–119. <https://doi.org/10.1055/b-0035-105347>
- Lestari, Zulkarnain, & Sijid, S. A. (2021). Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. *UIN Alauddin Makassar*, 237–241. <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>
- Lukito, J. I. (2020). Tinjauan atas Terapi Insulin. *Ckd-288*, 47(9), 525–529. <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/download/917/655>
- Makrilakis, K. (2019). The role of dpp-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: When to select, what to expect. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph16152720>
- Muliyani, M. M., & Isnani, N. (2019). Karakteristik Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Yang Mendapatkan Terapi Antidiabetik Oral Di Rsud Dr. H. Moch.Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Kajian Ilmiah Kesehatan Dan Teknologi*, 1(1), 11–16. <https://doi.org/10.52674/jkikt.v1i1.3>
- Natsir, R. M., Wahyudin, E., & Umar, H. (2015). *PENGARUH TERAPI KOMBINASI INSULIN – METFORMIN TERHADAP KUALITAS HIDUP PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2*.
- Norhalimah, N., Agustina, R., & Rusli, R. (2018). Analisis Biaya Minimal dan Efektivitas Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Panglima Sebaya Paser. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 7, 63–69. <https://doi.org/10.25026/mpc.v7i1.294>
- PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. In *Global Initiative for Asthma*. PB PERKENI. www.ginasthma.org.
- Purnamasari, D. (2014). *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus (Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam)*. Internal Publishing.
- Rahmasari. (2019). Efektivitas momordica carantia (pare) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *Jurnal Ilmiah Rekam Medis Dan Informatika Kesehatan*, 9(1), 57–64.
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 140(April), 579–581.

- Ramadhan, N., & Marissa, N. (2015). KARAKTERISTIK PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2 BERDASARKAN KADAR HBA1C DI PUSKESMAS JAYABARU KOTA BANDA ACEH. *Journal of SEL*, 2(2), 49–56.
- Reed, J., Bain, S., & Kanamarlapudi, V. (2021). A review of current trends with type 2 diabetes epidemiology, aetiology, pathogenesis, treatments and future perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 3567–3602. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S319895>
- Renaldi, F. S., Sauriasari, R., Riyadina, W., & Maulida, I. B. (2021). Fenomena Pengaruh Terapi Farmakologi Terhadap Kepatuhan Berobat dalam Perspektif Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*, 8(2), 69–77. <http://jurnal.wima.ac.id/index.php/JFST/article/view/3044>
- Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60(9), 1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
- Saputra, I., Esfandiari, F., Marhayuni, E., & Nur, M. (2020). Indeks Massa Tubuh dengan Kadar Hb-A1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(2), 597–603. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.360>
- Sarasmita, Amandari, Dewi, & Krisnayanti. (2019). SGLT-2 Inhibitor: Pilihan Terapi Baru Untuk Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), 7–13. <https://doi.org/10.30649/htmj.v16i1.77>
- Sholih, M. G., Muhtadi, A., & Saidah, S. (2018). Analisis Cost of Illness Terapi Insulin dan Kombinasi Insulin-Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 7(1), 10–18. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2018.7.1.10>
- 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>
- Sinoputro, D., Putri, F. R., Jomeiputri, G. H., & ... (2015). Penggunaan Insulin untuk Pasien Diabetes Melitus dari Generasi ke Generasi. *Jurnal Kedokteran*. <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1201>
- Siregar, R. A., Amahorseja, A. R., Adriani, A., & Andriana, J. (2020). Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Sewaktu, Kadar Asam Urat dan Kadar Kolesterol Pada Masyarakat Di Desa Eretan Wetan Kabupaten Idramayu Periode Februari 2020. *JURNAL ComunitÃ Servizio*, 2(1), 291–300. <https://doi.org/10.33541/cs.v2i1.1511>

- Suprpti, B., Widyasari, N., Rahmadi, M., & Wibisono, C. (2017). Review of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus ambulatory patients. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 28(4), 221–231. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm28iss4pp221>
- Tjokroprawiro, A. (2015). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (2nd editio). Airlangga University Press.
- Udayani, N. N. W., & Meriyani, H. (2016). Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien DM Tipe 2 DI UPT. Puskermas Dawan II Kabupaten Kii Ungkung Periode November 2015-Februari 2016. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 2(2), 47–52.
- Ulhaq, D. D., Indrawijaya, A. Y. Y., & Suryadinata, A. (2022). Analisis efektivitas biaya terapi kombinasi insulin dengan obat antidiabetes oral pada pasien rawat jalan penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen. 7(2), 112–118. <https://doi.org/10.18860/jip.v7i2.16376>
- Utomo, A. A., Aulia, A., Rahmah, S., & Amalia, R. (2020). Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan Aisyiyah*, 13(2), 120–127. <https://doi.org/10.31101/jkk.395>
- Wadivkar, P. P., Zad, V. R., Shah, K. U., Mankar, N. N., & Vakharia, M. P. (2017). A comparative study of efficacy and safety of vildagliptin against metformin in newly diagnosed patients of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 5(1), 150. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20164539>
- 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*, 30–37.
- Widyana, A. R., & Afriansyah, M. A. (2022). Penyuluhan dan Pemeriksaan Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di RSUD Suradadi. *Jurnal Inovasi Dan Pengabdian Masyarakat Indonesia (JIPMI)*, 1(3), 10–13.
- 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. https://ejmcm.com/pdf_5743_6f776edda66fa827f2b3db2705ef36e2.html%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed21&NEWS

=N&AN=2010571064

Yuniarti, E., Handayani, T. M., & Amalia. (2015). Analisis Biaya Terapi Penyakit Diabetes Melitus Pasien Jaminan Kesehatan Nasional di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Kebijakan Kesehatan Indonesia*, 04(03), 97–103.

