

Hubungan Kejadian Efek Samping Potensial Antidiabetes Dengan Faktor Risiko Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RS Lamongan

Enggar Ayu Fifianti¹, Primanitha Ria Utami^{1*}, Anisa Zulfa Fatihah¹

¹Universitas Muhammadiyah Lamongan

^{*}E-mail: prima.nitha@gmail.com

Diterima : Juli 2024

Disetujui : Agustus 2024

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik akibat adanya kelainan kinerja insulin dan atau sekresi insulin. Faktor risiko terjadinya efek samping Obat perlu memperhatikan aspek usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan efek samping potensial Antidiabetes dengan faktor risiko diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Lamongan selama periode Januari-Maret 2024. Desain penelitian menggunakan desain cross sectional dengan pengumpulan data dari rekam medis pasien dan hasil wawancara pengisian kuesioner naranjo. Populasi pada penelitian ini didapatkan 95 pasien. Sampel dipilih dengan menggunakan teknik purposive sampling dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 89 pasien. Berdasarkan hasil penelitian, efek samping potensial antidiabetes paling banyak yaitu hipoglikemia yang dialami sejumlah 25 pasien (28,08%) dengan jumlah dominan efek samping hipoglikemia akibat penggunaan insulin actrapid (11,23%). Hasil skor naranjo menunjukkan probable (89,89%) yang berarti kemungkinan keluhan berupa hipoglikemia pada pasien merupakan kejadian efek samping dari antidiabetes. Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah <70 mg/dl ($<4,0$ mmol/L). Tanda hipoglikemia yang muncul pada pasien adalah gemetar, lapar, mual, dan pusing. Analisis data menggunakan uji Korelasi Rank-Spearman, menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kejadian efek samping potensial Antidiabetes dengan faktor risiko usia ($p=0,004$) dan tidak memiliki hubungan signifikan dengan faktor risiko jenis kelamin ($p=0,553$) dan indeks massa tubuh ($p=0,473$). Adanya faktor usia akibat perubahan anatomi fisiologi, serta biokimia tubuh, erat kaitannya dengan peningkatan intoleransi glukosa yang beresiko resistensi insulin. Edukasi tenaga kesehatan khususnya dari Apoteker menentukan keberhasilan terapi dan pencegahan permasalahan terkait obat termasuk pada efek samping obat.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, Hipoglikemia, Usia, Jenis Kelamin, Indeks Massa Tubuh.

The Correlation Between Potential Antidiabetic Side Effects And Risk Factors In Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Hospital Lamongan

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease caused by abnormalities in insulin performance and/or insulin secretion. Risk factors for side effects of drugs need to consider aspects of age, gender, and body mass index. This study aims to determine the relationship between potential side effects of antidiabetics and risk factors for type 2 diabetes mellitus. This study was conducted at Lamongan Hospital during the period January-March 2024. The study design used a cross-sectional design with data collection from patient medical records and the results of interviews filling out the naranjo questionnaire. The population in this study was 95 patients. The sample was selected using a purposive sampling technique and 89 patients met the inclusion criteria. Based on the results of the study, the most common potential side effect of antidiabetes was hypoglycemia experienced by 25 patients (28.08%) with the dominant number of hypoglycemia side effects due to the use of insulin actrapid (11.23%). The naranjo score results showed probable (89.89%) which means that the possibility of complaints in the form of hypoglycemia in patients is a side effect of antidiabetes. Hypoglycemia is characterized by a decrease in blood glucose levels <70 mg/dl (<4.0 mmol/L). Signs of hypoglycemia that appear in patients are trembling, hunger, nausea, and dizziness. Data analysis using the Spearman Rank Correlation test showed a significant relationship between the occurrence of potential side effects of Antidiabetics with age risk factors ($p=0.004$) and did not have a significant relationship with gender risk factors ($p=0.553$) and body mass index ($p=0.473$). The presence of age factors due to changes in physiology and body biochemistry, is closely related to increased glucose intolerance which is at risk of insulin resistance. Education of health workers, especially from Pharmacists, determines the success of therapy and prevention of drug-related problems including drug side effects.

Keywords: Diabetes Mellitus, Hypoglycemia, Age, Gender, Body Mass Index.

1.PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan hasil pengukuran kadar glukosa darah yaitu (glukosa darah sewaktu) ≥ 200 mg/dl, GD2PP (glukosa darah 2 jam post prandial) ≥ 200 mg/dl, dan GDP (glukosa darah puasa) ≥ 126 mg/dl (1). Berdasarkan data dari WHO prevalensi DM beresiko mengalami peningkatan mortalitas sejumlah 48%, diakibatkan penyakit DM yang terjadi sebelum usia 70 tahun. Sekitar 20% kematian kardiovaskular terjadi akibat penyakit ginjal yang juga disebabkan oleh DM dan hiperglikemia. Hingga tahun 2019 tingkat mortalitas juga meningkat 13% di negara berpenghasilan menengah ke bawah (2). Diabetes melitus menjadi peringkat penyakit kematian nomor 6 di Indonesia, akan tetapi pada tahun 2019, peringkat tersebut meningkat menjadi nomor 3 penyebab kematian di Indonesia. Wilayah Jawa Timur menempati urutan ke-9 dengan jumlah prevalensi sebesar 6,8% Kabupaten Lamongan penderita diabetes melitus mencapai 2,6 juta orang (3).

Meningkatnya prevalensi penyakit diabetes melitus di Indonesia mengakibatkan kenaikan penggunaan obat antidiabetes yang mempengaruhi prevalensi kejadian efek samping. Berdasarkan penelitian Rumi et al (2023) diketahui bahwa efek samping obat antidiabetes menjadi masalah serius yang seharusnya dapat ditanggulangi. Timbulnya efek samping mengenai pemberian terapi obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus rawat inap tidak diketahui secara pasti hal ini terjadi karena minimnya penelitian tentang hal tersebut. Perlu dilakukan pengkajian mengenai potensi efek samping dengan menggunakan metode algoritma naranjo yaitu skala resmi digunakan di Indonesia dalam pengkajian potensi efek samping. Algoritma naranjo mengukur potensi efek samping menggunakan kuesioner dengan skala tertentu yang menunjukkan besar potensi efek samping pada suatu terapi (4).

Menurut penelitian Joddy et al (2017) menyatakan bahwa ada keterkaitan faktor risiko usia dan riwayat keluarga dengan kejadian diabetes melitus tipe 2. Pasien berusia melebihi 45 tahun memiliki risiko tinggi DM begitu juga dengan pasien yang memiliki riwayat keluarga DM risikonya 4 kali lebih besar (5). Antidiabetes yang paling banyak digunakan adalah metformin yaitu sejumlah 27 pasien dengan persentase 39,13% kejadian efek samping potensial obat antidiabetes

berupa timbulnya rasa mual, muntah, hipoglikemia, pusing. Pada penggunaan glibenklamid, kejadian efek samping yang dominan adalah hipoglikemia berdasarkan gejala yang dikeluhkan pasien berupa rasa lemas, pucat, mual, keringat dan berdebar. Efek samping penggunaan metformin, pada saluran pencernaan dapat dipengaruhi oleh faktor usia, dosis, dan cara penggunaan metformin. Seiring bertambahnya usia, tubuh manusia akan mengalami berbagai perubahan terutama fungsi dan struktur ginjal (6).

Menurut penelitian Khairinnisa & Yusmaini (2020) menyatakan bahwa penggunaan antidiabetes golongan sulfonilurea yaitu glimepirid atau kombinasi dengan metformin memberikan efek peningkatan risiko kejadian hipoglikemia (7). Dosis obat glimepirid maksimal 8 mg 1x/hari, jika dosis pasien mencapai 2mg maka penggunaan dosisnya dianjurkan tidak melebihi 2 mg dengan pemberian interval 1-2 minggu menyesuaikan dari profil glukosa darah. Hal ini juga menjadi perhatian khusus untuk pasien yang mengonsumsi glimepirid kombinasi metformin, maka perlu waspada terhadap risiko efek samping gastrointestinal berupa diare dan dispepsia (8). Antidiabetes golongan sulfonilurea memiliki risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, terutama pada dosis yang lebih tinggi. Sementara itu, penelitian oleh Riwu et al (2015) menyatakan adanya korelasi antara penggunaan metformin dengan gangguan pencernaan seperti diare dan mual (9).

Banyaknya fenomena di masyarakat yang belum menyadari pentingnya waspada efek samping obat, sehingga peneliti bermaksud melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan efek samping potensial dari penggunaan antidiabetes dengan faktor risiko pasien diabetes melitus tipe 2.

2.METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif dengan pengambilan data prospektif yang bersifat *cross sectional*. Instrumen yang digunakan berupa lembar observasi, rekam medik pasien, dan kuesioner naranjo. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien diabetes melitus tipe 2 yang menggunakan obat antidiabetik monoterapi dan atau kombinasi, pasien yang menjalani rawat inap minimal selama 3 hari. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu data rekam medik yang tidak terbaca, rusak, dan data yang tidak lengkap. Pasien atau keluarga pasien menolak untuk diwawancarai.

Uji analisis yang digunakan univariate dan bivariate. Analisis univariate dipakai untuk mengetahui persentase jenis kelamin, usia dan indeks massa tubuh. Sementara analisis bivariate uji statistik yang digunakan uji korelasi *Rank-Spearman* menggunakan SPSS 25 untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin dan Indeks Massa Tubuh pasien diabetes melitus tipe 2 dengan efek samping obat antidiabetes.

3.HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menunjukkan hasil studi tentang karakteristik responden paling banyak responden berusia 56-65 tahun (38,20%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Sudyasih & Nurdian Asnindari (2021) yaitu kelompok lansia (56-65 tahun) sebanyak (52,5%) (10). Lansia adalah golongan yang sangat rentan terhadap penyakit diabetes melitus. Usia sangat berkaitan dengan kenaikan kadar glukosa darah, karena adanya perubahan anatomi, fisiologi, dan biokimia tubuh sebagai akibat dari proses penuaan sehingga mengakibatkan meningkatnya resistensi insulin (11).

Tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan faktor risiko

Faktor Risiko	Frekuensi	Persentase (%)
Usia		
36-45	5	5,62
46-55	24	26,97
56-65	34	38,20
≥65	26	29,21
Jenis Kelamin		
Laki-laki	38	42,69
Perempuan	51	57,31
IMT		
18,5-22,9	17	19,10
≥ 23,0 – 24,9	49	55,06
25,0-29,9	23	25,84

Karakteristik berdasarkan jenis kelamin, didapatkan paling banyak responden dengan jenis kelamin perempuan (57,31%). Berdasarkan penelitian Arum (2019) perempuan lebih berisiko mengidap diabetes melitus tipe 2 dibandingkan laki-laki, hal ini dikarenakan secara fisik memiliki peluang peningkatan indeks massa tubuh yang lebih besar (12). Perempuan memiliki kondisi khusus berupa (*premenstrual syndrome*), sehingga pada

saat mengalami menopause dikaitkan dengan terganggunya metabolisme glukosa pada perempuan. Berkurangnya hormon estrogen saat menopause mempengaruhi sekresi insulin terhadap organ dalam tubuh (13).

Karakteristik responden berdasarkan indeks massa tubuh menunjukkan Indeks Massa Tubuh dominan pada rentang $\geq 23,0$ -29,0 (Berat badan berlebih/*overweight*) (55,06%). Penelitian dari Komariah dan Rahayu *et al* (2020) menyatakan bahwa pasien dengan indeks massa tubuh berlebih dengan kategori (*overweight*) relatif beresiko terjadi peningkatan kadar glukosa darah, sehingga dapat menimbulkan resistensi insulin (14). Hal ini memicu peningkatan gula darah dan kerusakan jaringan yang dapat menimbulkan komplikasi karena lipolisis terhadap efek insulin terutama pada pasien obesitas yang jarang melakukan aktivitas fisik serta pola makan tidak teratur sering mengonsumsi makanan tinggi karbohidrat, protein, dan lemak (15).

Tabel 2 menunjukkan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 di RS Lamongan, sebanyak 40 pasien tidak memiliki komorbid dan 29 pasien dengan komorbid hipertensi dengan persentase (32,59%). Penelitian ini selaras dengan yang dilakukan oleh Muthoharoh *et al* (2020) yang menyatakan bahwa penyakit hipertensi (80%) merupakan penyakit penyerta paling banyak yang dialami oleh pasien diabetes melitus tipe 2. Penyakit kardiovaskular kerap kali menjadi penyebab utama tingginya prevalensi kematian akibat penyakit diabetes (16). Hipertensi pada penderita diabetes melitus adalah komplikasi makroangiopati yang diakibatkan dari faktor kekakuan pembuluh darah atau berkurangnya elastisitas pembuluh darah pembuluh darah.

Tabel 2. Distribusi komorbid pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS Lamongan

No.	Komorbid	Frekuensi	Persentase (%)
1	Hipertensi	29	32,59
2	Gagal jantung	5	5,62
3	Pneumonia	7	7,86
4	Dislipidemia	2	2,25
5	Anemia	2	2,25
6	PJK	4	4,49
7	Tanpa komorbid	40	44,94
Total		89	100

Penggunaan obat antidiabetik tunggal dapat dilihat pada Tabel 3 paling banyak pasien

menggunakan obat antidiabetes golongan biguanid (metformin 500 mg) (34,51%). Penelitian ini selaras dengan penelitian Annisa *et al* (2021) bahwa penggunaan obat antidiabetik paling banyak adalah golongan Biguanid (36,8%) yaitu Metformin (17). Metformin diberikan saat kadar HbA1c <7,5%, dianjurkan sebagai pilihan pertama karena efektivitasnya relatif baik, efek samping

hipoglikemiknya rendah, netral terhadap peningkatan berat badan, memperbaiki luaran kardiovaskular, harganya murah (18). Metformin meningkatkan sensitivitas insulin jaringan hati dan perifer (otot), sehingga meningkatkan penyerapan glukosa. Metformin mampu menurunkan kadar HbA1c sekitar 1,5%-2% (19).

Tabel 3. Profil penggunaan antidiabetik tunggal pasien diabetes melitus tipe 2 Di RS Lamongan

No.	Golongan Obat	Nama Obat	Frekuensi	Persentase (%)
1.	Biguanid	Metformin 500 mg	39	34,51
2.	Sulfonil Urea	Glimepiride 2 mg	13	11,50
		Glimepiride 3 mg	7	6,19
		Gliclazide 30 mg	8	7,08
		Gliquidone 15 mg	4	3,54
3	Insulin kerja pendek	Actrapid 100 IU/ml	21	18,59
		Aspart 100 IU/ml	14	12,39
		Glargine 100 IU/ml	7	6,20
Total			113	100

Penggunaan antidiabetik kombinasi dapat dilihat pada Tabel 4 yang paling banyak digunakan adalah Biguanid (Metformin 500 mg) dengan Sulfonilurea (Glimepiride 2 mg) sebesar (47,38%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Ratnasari *et al* (2022) pemberian kombinasi Metformin dan Glimepiride paling banyak digunakan yaitu (33,84%) (20). Disisi lain Metformin menurunkan resistensi insulin dengan rata-rata penurunan HbA1c 1,5-2% dan GDP 50-70 mg/dL, sehingga Metformin dan Glimepiride dapat berkontribusi pada kontrol glikemik yang

lebih baik (21). Terapi kombinasi ke dua yang banyak digunakan adalah insulin actrapid dikombinasikan dengan insulin glargine (30,43%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Anggriani *et al* (2020) insulin actrapid dan glargine mencapai 26,7% pemilihan insulin actrapid dan glargine berdasarkan onset kerja kedua insulin yang lebih lama daripada yang lain sehingga dapat mengurangi risiko kematian serta mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut akibat tingginya kadar glukosa darah pasien (22).

Tabel 4. Profil Penggunaan Antidiabetik Kombinasi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RS Lamongan

No.	Golongan Obat	Nama Obat	Frekuensi	%
1.	Biguanid + Sulfonilurea	Metformin + Glimepiride	11	47,83
2.	Biguanid + Sulfonilurea	Metformin + Gliquidone	1	4,35
3.	Biguanid + Sulfonilurea	Metformin + Gliclazide	1	4,35
4.	Metformin + Insulin kerja pendek	Metformin + aspart 100 IU/MI	3	13,04
5.	Insulin kerja pendek	Insulin actrapid + insulin glargine	7	30,43
Total			23	100

Berdasarkan Tabel 5 menunjukkan bahwa efek samping pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS Lamongan terdapat 25 pasien mengalami efek samping hipoglikemia dari penggunaan obat antidiabetes, penggunaan insulin actrapid (11,23%), insulin aspart (10,11%), gliclazide (4,50),

metformin (1,12) dan gliquidone (1,12). Tingginya jumlah obat dan variasi obat yang diminum pasien DM berisiko terjadinya interaksi obat (23).

Efek samping mual banyak terjadi pada penggunaan metformin (12,36%), efek samping pusing terjadi pada 7 responden yang

mengonsumsi glimepiride (7,87%). Efek samping terapi insulin yang paling dominan adalah hipoglikemia. Beberapa keluhan yang kerap dialami pasien yang menyertai hipoglikemia adalah sakit kepala, pusing, gangguan penglihatan, kesulitan

berkomunikasi dengan jelas, perubahan perilaku. Biasanya dikaitkan dengan dosis insulin yang berlebihan, pengurangan makan oleh pasien atau peningkatan aktivitas fisik.

Tabel 5. Efek samping antidiabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RS Lamongan

No.	Efek Samping	Nama Obat	Frekuensi	Persentase (%)
1.	Hipoglikemia	Insulin actrapid	10	11,23
		Insulin aspart	9	10,11
		Gliclazide	4	4,50
		Metformin	1	1,12
		Gliquidone	1	1,12
2.	Mual	Metformin	11	12,36
		Gliquidon	2	2,25
3.	Pusing	Metformin	3	3,37
		Insulin aspart	2	2,25
		Glimepiride	7	7,87
4.	BB bertambah	Glimepiride	3	3,37
		Gliquidone	1	1,12
5.	Gatal di area suntikan	Insulin aspart	1	1,12
6.	Perut kembung	Metformin	1	1,12
		Glimepiride	1	1,12
7.	Mual + muntah	Metformin	3	3,37
		Insulin aspart	1	1,12
		Insulin actrapid	1	1,12
8.	Pusing + mual	Metformin	8	8,98
		Glimepiride	2	2,25
		Gliclazide	1	1,12
		Insulin actrapid	1	1,12
9.	Pusing + diare	Metformin	1	1,12
10.	Mual + diare	Metformin	3	3,37
		Metformin + glimepiride	2	2,25
11.	Pusing + gatal di area suntikan	Insulin aspart	2	2,25
12.	Pusing + sakit kepala	Insulin actrapid	1	1,12
13.	Mual + perut kembung	Metformin	3	3,37
14.	Sakit perut + diare	Gliquidone	2	2,25
Total			89	100

Tabel 6. Kajian potensi kejadian efek samping antidiabetes menggunakan kuesioner naranjo pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Hasil naranjo	Frekuensi (pasien)	Persentase (%)
5-8 = <i>Probable</i>	80	89,89
1-4 = <i>Possible</i>	9	10,11
Total	89	100

Tabel 7. Hasil pengujian rank-spearman terhadap efek samping obat

No.	Faktor risiko	Efek samping	
		ρ -Value	r
1.	Jenis kelamin	0,553	0,064
2.	Usia	0,004	0,306
3.	Indeks massa tubuh	0,473	-0,077

Dapat dilihat pada Tabel 6 terdapat 80 pasien dengan skor Naranjo pada rentang 5-8, yang artinya kemungkinan efek samping yang dirasakan pasien adalah efek samping dari penggunaan obat antidiabetes. Berdasarkan hasil penelitian ini dilihat pada Tabel 7 faktor usia (p -value=0,004) dengan nilai $r=0,306$ yang artinya semakin bertambahnya usia, maka risiko terjadinya efek samping semakin besar seiring bertambahnya usia maka perubahan fisiologis tubuh semakin meningkat.

4. KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bawasanya faktor risiko usia berhubungan dengan kejadian efek samping potensial obat antidiabetes dengan nilai signifikansi sebesar 0,004 (kurang dari 0,005).

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami ucapkan kepada Universitas Muhammadiyah Lamongan dan RS Lamongan serta pasien diabetes melitus tipe 2 yang telah bersedia menjadi responden.

6. PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah maupun.

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, Budzyński A, Cyganek K, Cypryk K, et al. 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes - a position of Diabetes Poland. *Curr Top Diabetes*. 2023;3(1):1–133.
2. WHO (World Health Organization). 2023. 2023. Diabetes.
3. Dinas Kesehatan Lamongan. Dinas kesehatan Kabupaten lamongan. Profil Kesehatan Kabupaten Lamongan [Internet]. 2021; Available from: <https://lamongankab.go.id/beranda/dinkes/post/1872>.
4. Rumi A, Aulia R, Tandah MR. Identifikasi Kejadian Adverse Drug Reactions pada Penggunaan Amlodipin di Instalasi Rawat Jalan RSUD Undata. *Maj Farm*. 2023;19(3):409–16.
5. Joddy R, Achmad A, Rachma Pramestutie H. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharm J Indonesia*. 2017;2(2):45–50.
6. Putri Maria Natasya Panamuan A, Kartika Untari E, Rizkifan Program Studi Farmasi S, Kedokteran F, Tanjungpura Jl Hadari Nawawi U. Pengaruh Usia Pasien dan Dosis terhadap Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Tipe 2. *J Farm Komunitas*. 2021;8(2):51–8.
7. Khairinnisa A, Yusmaini HH. Perbandingan Penggunaan Glibenclamid-Metformin dan Glimepirid-Metformin Terhadap Efek Samping Hipoglikemia Pasien Diabetes Melitus Tipe-2. *Semin Nas Ris Kedokt [Internet]*. 2020;(Dm):147–54. Available from: <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/448>.
8. Amarullah A, Febriyani D, Anwari F, Wahyuni KI. Profil Terapi Antidiabetes Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Anwar Medika. *J Pharm Care Anwar Med*. 2021;3(2):137–50.
9. Riwu M, Subarnas A, Lestari K. The Correlation of Age Factor, Administration, and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus. *Indones J Clin Pharm*. 2015;4(3):151–61.
10. Sudyasih T, Nurdian Asnindari L. Hubungan Usia Dengan Selfcare Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Intan Husada J Ilmu Keperawatan*. 2021;9(1):21–30.
11. Zhu M, Liu X, Liu W, Lu Y, Cheng J, Chen Y. B Cell Aging and Age-Related Diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(5):7691–706.
12. Arania R, Triwahyuni T, Esfandiari F, Nugraha FR. Hubungan antara usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan dengan kejadian diabetes mellitus di Klinik Mardi Waluyo Lampung Tengah. *J Med Malahayati*. 2021;5(3):146–53.
13. Ciarambino T, Crispino P, Leto G, Mastrolorenzo E, Para O, Giordano M. Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complication. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):1–13.
14. Komariah K, Rahayu S. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Pratama Rawat Jalan Proklamasi, Depok, Jawa Barat. *J Kesehat Kusuma Husada*. 2020;(Dm):41–50.
15. Khalish N, Hansen. Literatur Review Hubungan IMT dengan Kadar Gula pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Borneo Student Res [Internet]*. 2021;2(3):1987–95. Available from: <https://journals.umkt.ac.id/index.php/bsr/article/view/2036>.
16. Muthoharoh A, Safitri WA, Pambudi DB, Rahman F. Pola Pengobatan Antidiabetik Oral pada

Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan di RSUD Kajen Pekalongan. *Pharmacon J Farm Indones.* 2020;2:29–36.

17. Annisa BS, Puspitasari CE, Aini SR. Profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di instalasi rawat jalan RSUD Provinsi NTB tahun 2018. *Sasambo J Pharm.* 2021;2(1):37–41.
18. Perkeni. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. Glob Initiat Asthma [Internet]. 2021;46. Available from: www.ginasthma.org.
19. Dipiro JT. Pharmacotherapy A Pathophy. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 2020. 1091–1224 p.
20. Ratnasari PMD, Kurnianta PDM, Yuliawati AN. Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Disertai Dislipidemia di Rumah Sakit X Denpasar. *J Ilm Mahaganesha.* 2022;1(2):80225.
21. Ghanem, M.D. Y. Glimepiride as Add-on Therapy in Type 2 Diabetic Patients with Metformin Monotherapy: A Real-Life Study from Egypt. *Med J Cairo Univ.* 2018;86(December):4699–704.
22. Anggriani Y, Rianti A, Pratiwi AN, Puspitasari W. Evaluasi Penggunaan Insulin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan di Rumah Sakit X di Jakarta Periode 2016-2017. *J Sains Farm Klin.* 2020;7(1):52.
23. Utami PR, Octavia DR. Study of potential interactions of oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes mellitus with comorbidities: A retrospective study. *Pharm Educ.* 2022;22(2):200–6.

