

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Peningkatan kadar glukosa darah adalah tanda gangguan metabolisme yang dikenal sebagai DM (PERKENI., 2021). DM merupakan suatu kondisi medis kronis yang dicirikan oleh kadar gula darah yang berlebihan. Kondisi ini juga mengganggu metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh, yang seringkali terkait dengan kekurangan atau ketidakmampuan tubuh untuk menggunakan insulin secara efektif. Gejala umum diabetes meliputi peningkatan rasa haus, peningkatan frekuensi buang air kecil, peningkatan nafsu makan, penurunan berat badan yang tidak disengaja, dan sensasi kesemutan (Rahmasari *et al.*, 2019).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Berdasarkan klasifikasi DM yang ditetapkan oleh *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2022, penyakit ini dapat digolongkan menjadi empat kategori utama. Berikut adalah penjelasan mengenai masing-masing kategori tersebut:

1. Diabetes Melitus Tipe 1

DM tipe 1 merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan kekurangan insulin akibat kerusakan sel beta pankreas, yang umumnya disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh yang menyerang sel-selnya sendiri (Faida *et al.*, 2020). Kerusakan sel β -pankreas tingkat yang signifikan (80-90%), mekanisme pengaturan gula darah terganggu, mengakibatkan munculnya gejala DM tipe 1. Proses kerusakan ini cenderung lebih cepat terjadi pada individu berusia muda dibandingkan orang dewasa (Marzel., 2021).

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Pada tahap awal diabetes tipe 2, resistensi insulin menjadi faktor dominan, di mana sel-sel tubuh kurang sensitif terhadap insulin.

Meskipun pankreas masih memproduksi insulin, namun jumlahnya tidak mencukupi untuk mengatasi resistensi yang semakin meningkat (PERKENI., 2021)

3. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi selama kehamilan dan biasanya terdeteksi melalui pemeriksaan rutin pada trimester ketiga. Kondisi ini dialami oleh ibu hamil tanpa riwayat diabetes sebelumnya (Perkeni., 2021; Yolanda *et al.*, 2021). Proses kehamilan ditandai dengan peningkatan produksi berbagai hormon dalam tubuh wanita. Hormon-hormon ini berperan penting dalam mendukung pertumbuhan janin. Salah satu efek sampingnya adalah tubuh menjadi lebih resisten terhadap insulin. Insulin adalah hormon yang mengatur penggunaan gula darah, ketika tubuh resisten terhadap insulin, kadar gula darah cenderung meningkat (Yolanda *et al.*, 2021)

4. Diabetes Spesifik Lainnya

Diabetes spesifik disebabkan oleh sindrom diabetes monogenik, seperti diabetes neonatal dan *maturity onset diabetes of the young* (MODY), penyakit eksokrin pankreas seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, serta penggunaan obat-obatan atau zat kimia tertentu seperti glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau pasca-transplantasi organ, merupakan beberapa faktor yang dapat menyebabkan diabetes. Kondisi masing-masing memiliki mekanisme yang berbeda dalam mengganggu produksi insulin atau sensitivitas tubuh terhadap insulin, sehingga menyebabkan kadar gula darah meningkat (PERKENI., 2021).

2.1.3 Etiologi, dan Patofisiologi Diabetes Melitus

DM merupakan penyakit kompleks yang penyebabnya beragam. Faktor genetik dan lingkungan memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit ini. Gangguan pada produksi atau fungsi insulin, serta kelainan metabolisme juga dapat menjadi penyebab. DM tipe 1, misalnya, terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas yang menghasilkan

insulin. Kerusakan ini disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh yang menyerang sel-sel tersebut (Lestari *et al.*, 2021)

Patofisiologi DM tipe 2 melibatkan disfungsi multiorgan yang kompleks. Selain resistensi insulin di otot dan hati serta defisiensi sel beta pankreas, gangguan pada jaringan adiposa, sistem pencernaan, sel alfa pankreas, ginjal, dan otak juga berkontribusi signifikan terhadap intoleransi glukosa (PERKENI., 2021).

2.1.4 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes ditegakkan melalui pemeriksaan kadar gula darah (glukosa) dan HbA1c. Pemeriksaan gula darah yang paling akurat dilakukan dengan mengambil sampel darah dari pembuluh vena. Alat pengukur gula darah (glukometer) dapat digunakan untuk memantau kadar gula darah secara berkala dan menilai efektivitas pengobatan. Penderita diabetes sering mengalami gejala seperti sering buang air kecil, rasa haus yang berlebihan, peningkatan nafsu makan, penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya, kelelahan, kesemutan, gatal-gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan gatal di sekitar vagina pada wanita. (PERKENI., 2021).

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq$ 126 mg/dl. (derajat rekomendasi B) Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq$ 200 mg/dl 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram. (derajat rekomendasi B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq$ 200 mg/dL dengan keluhan klasik
Atau
Pemeriksaan HbA1C $\geq$ 6,5% dengan menggunakan metode <i>high-performance liquid chromatography</i> (HPLC) yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP). (derajat rekomendasi B)

Sumber: Kemenkes., 2020

Kadar gula darah yang tidak normal, namun belum mencapai batas diabetes, dikategorikan sebagai prediabetes. Kondisi ini menandakan ketidakmampuan sel beta pankreas dalam mengimbangi resistensi insulin. Untuk mendiagnosis prediabetes, dilakukan pemeriksaan gula darah puasa dan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Seseorang didiagnosis prediabetes jika hasil gula darah puasa berkisar antara 100-125 mg/dL, atau gula darah 2 jam setelah TTGO antara 140-200 mg/dL, atau HbA1c antara 5,7-6,4% (Kemenkes., 2020).

Prediabetes dapat dibagi menjadi tiga jenis: gangguan gula darah puasa (GPT), gangguan toleransi glukosa (TGT), dan campuran keduanya. GPT ditandai dengan kadar gula darah puasa antara 100-125 mg/dL dan gula darah 2 jam setelah TTGO di bawah 140 mg/dL. TGT ditandai dengan kadar gula darah 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL (Kemenkes., 2020).

Tabel 2.2 Kadar Tes Darah Laboratorium

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

Sumber: PERKENI., 2022

2.1.5 Penatalaksanaan Terapi Diabetes Melitus

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes, yang meliputi tujuan jangka pendek yaitu menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut; tujuan jangka panjang yaitu mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati; dan tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM. Tujuan tersebut dapat dicapai dengan melakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (Kemenkes., 2020). Beberapa

rencana perawatan berupa terapi farmakologi untuk menurunkan glukosa darah dan non farmakologi.

a. Farmakologi

Intervensi farmakologis dikombinasikan dengan modifikasi gaya hidup yang meliputi diet seimbang dan aktivitas fisik. Terapi farmakologis meliputi pemberian obat-obatan dalam bentuk oral maupun parenteral.

1) Obat antihiperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemi oral dibagi menjadi 5 golongan:

(a) Peningkat sensitif terhadap insulin: metformin dan tiazolidinedion (TZD)

(1) Metformin

Metformin merupakan lini pertama pada sebagian besar kasus DM tipe 2. Metformin mempunyai efek menurunkan glukosa darah dengan cara memperbaiki resistensi insulin, namun tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Mekanisme kerja metformin dengan mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Penurunan HbA1c pada pemberian metformin juga cukup efektif, yaitu sekitar 1-1,3%. (Kemenkes., 2020).

(2) Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion (TZD) merupakan obat yang bekerja sebagai agonis dari enzim *peroxisome proliferator active reseptor gamma* (PPAR- γ), yaitu reseptor insulin yang terdapat di sel otot, lemak, dan hati. Golongan obat ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di sel otot dan lemak, serta menurunkan produksi glukosa di hati. Penurunan HbA1c

pada pemberian tiazolidinedion juga cukup efektif, yaitu sekitar 0,5-1,4%. (Kemenkes., 2020).

(b) Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

(1) Sulfonilurea (SU)

Sulfonilurea (SU) merupakan obat golongan insulin sekretagog yang bekerja memacu sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Mekanisme kerja SU adalah untuk mendorong sel beta pankreas untuk mensekresi insulin dengan mengikat reseptor SU (SUR). SUR adalah subunit kanal kalium -36 yang tergantung pada ATP (potassium ATP-dependent (KATP)) dan terdapat di membran sel beta pankreas. Ikatan SU dengan SUR membuat kanal kalium tertutup dan kanal kalsium terbuka, yang memungkinkan Ca^{2+} masuk ke dalam sel, akibatnya, sel beta pankreas depolarisasi. Salah satu obat antidiabetik yang paling efektif untuk menurunkan glukosa darah adalah golongan SU; namun, ketika fungsi sel beta pankreas menurun, fungsinya akan berkurang. Pemberian SU menurunkan HbA1c dengan hasil yang cukup baik, yaitu sekitar 0,4–1,2% (Kemenkes., 2020).

(2) Meglitinide (Glinid)

Glinid meningkatkan sekresi insulin fase pertama, mirip dengan sulfonilurea. Ini termasuk dua jenis obat: repaglinid, yang merupakan derivat asam benzoat, dan nateglinid, yang merupakan derivat fenilalanin. Enzim CYP 3A4 dan CYP2C9 memetabolisme glinid di hati. Setelah ditelan secara oral, obat ini diabsorpsi dengan cepat dan diekskresi melalui hati dengan cepat. Penurunan HbA1c dapat mencapai 0,5–1%. Ini juga memiliki kemampuan untuk menurunkan glukosa darah baik saat puasa maupun saat makan malam (Kemenkes., 2020).

(c) Penghambat absorpsi glukosa: inhibitor alfa glukosidase

Golongan inhibitor alfa glukosidase membantu menurunkan kadar glukosa darah setelah makan dengan memperlambat absorpsi karbohidrat oleh saluran cerna. Voglibose dan acarbose adalah contoh obat dari kategori ini. Penurunan HbA1c lebih cepat, mencapai 0,5–0,8%, dan dianjurkan untuk memakan-makanan tinggi serat (Kemenkes., 2020).

(d) Penghambat dipeptidil peptidase-4 (*dipeptidyl peptidase* (DPP-4) *inhibitor*)

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang tersebar di tubuh. Enzim ini memotong dua asam amino dari peptida yang memiliki alanine atau proline di posisi N-terminalnya. Enzim DPP-4 terekspresi dalam bentuk larut dalam plasma, hepatosit, endotelium vaskuler kapiler villi, dan membran brush border ginjal. Inhibitor DPP-4 mencegah inaktivasi glucagon-like peptide (GLP)-1 dengan menghalangi lokasi pengikatan pada DPP-4. Kadar GLP-1 dan glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif meningkat di sirkulasi darah, yang dapat meningkatkan toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penurunan HbA1c pada pemberian DPP-4 inhibitor 0,5-0,9% (Kemenkes., 2020).

(e) Penghambat *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2)

Dalam tubuh manusia, protein yang dikenal sebagai natrium glukosa co-transporter 2 atau SGLT-2 inhibitor membantu reabsorpsi glukosa oleh ginjal. Obat inhibitor SGLT-2 mengurangi reabsorpsi glukosa oleh tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Akibatnya, kadar glukosa darah turun. Empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, dan ipragliflozin adalah beberapa obat yang

termasuk dalam kategori inhibitor SGLT-2. Inhibitor SGLT-2 menurunkan HbA1c antara 0,5 dan 0,9 persen (Kemenkes., 2020).

Tabel 2.3 Profil Obat Antihiperlikemi Oral di Indonesia

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-1,3%
Thiazolidinedione	Meningkatkan sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,4-1,2%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik, hipoglikemia	0,5-1,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Penghambat DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,9%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus distal	Infeksi saluran kemih dan genital	0,5-0,9%

Sumber: PERKENI, 2022

b. Non farmakologi

1) Diet

Penurunan berat badan sebesar 5-10% pada penderita diabetes obes dapat memperbaiki sensitivitas insulin, menurunkan kadar gula darah, dan meningkatkan profil lipid serta tekanan darah, sehingga mengurangi risiko komplikasi jangka Panjang (Kemenkes., 2020).

2) Terapi Nutrisi

Aturan makan untuk penderita diabetes sebenarnya tidak jauh berbeda dengan orang sehat. Yang penting, makan teratur, gizi seimbang, dan sesuai kebutuhan tubuh. Namun, penderita diabetes perlu perhatian lebih pada jenis makanan dan jumlah kalori yang dikonsumsi, terutama jika mereka menggunakan obat-obatan penurun gula darah (PERKENI., 2021).

3) Latihan fisik

Program olahraga yang baik untuk penderita diabetes tipe 2 adalah dengan berolahraga secara teratur 3-5 kali seminggu, masing-masing sesi berlangsung sekitar 30-45 menit. Total waktu olahraga

dalam seminggu sebaiknya mencapai 150 menit. Penderita diabetes tipe 2 disarankan untuk melakukan olahraga aerobik dengan intensitas sedang. Intensitas olahraga yang ideal adalah sekitar 50-70% dari denyut jantung maksimal (PERKENI., 2021).

2.1.6 Monitoring

1. Pemeriksaan penunjang Kadar Glukosa Darah

Tujuan pemeriksaan glukosa darah

- Mengetahui apakah sasaran terapi telah tercapai
- Melakukan penyesuaian dosis obat, bila belum tercapai sasaran terapi.

Waktu pelaksanaan pemeriksaan gula darah:

- a. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
- b. Glukosa 2 jam setelah makan, atau
- c. Glukosa darah pada waktu yang lain secara berkala sesuai dengan kebutuhan. (Kemenkes., 2020).

2. Pemeriksaan HbA1c

Pendekatan diagnostik dan prognostik untuk diabetes saat ini mengandalkan tes glukosa plasma atau kapiler serta glikohemoglobin (HbA1C), yang berfungsi untuk memantau pengendalian glikemik dalam jangka waktu panjang. (Kemenkes., 2020).

Tabel 2.4 Konversi Glukosa Darah Rerata ke Perkiraan HbA1c

HbA1c	Rerata Glukosa Plasma (mg/dL) selama 3 bulan terakhir	Rerata Glukosa Darah Puasa 3 bulan terakhir (mg/dL)	Rerata Glukosa Darah Post Prandial 3 bulan terakhir (mg/dl)
6	126 (100 – 152)		
5.5 – 6.49		122 (177 – 217)	144 (139-148)
6.5 – 6.99		142 (135 – 150)	164 (159-169)
7	154 (123 – 185)		
7.0 – 7.49		152 (143 – 162)	176 (170-183)
7.5 – 7.99		167 (157 – 177)	189 (180-197)
8	183 (147 – 217)		
8.0 – 8.5		178 (164 – 192)	206 (195-217)
9	212		
10	240		
11	269		
12	298		

Sumber: PERKENI, 2022

3. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan menggunakan darah kapiler dan alat pengukur reagen kering yang mudah digunakan, dengan hasil yang akurat jika dikalibrasi dengan benar. Pemantauan glukosa darah mandiri (PGDM) disarankan untuk pasien yang menggunakan insulin atau obat yang merangsang sekresi insulin, dengan waktu pengukuran yang bervariasi sesuai kebutuhan terapis (PERKENI., 2021).

2.2 Tinjauan Tentang Terapi Kombinasi

Terapi kombinasi obat diabetes digunakan ketika satu jenis obat tidak cukup mengontrol gula darah. Kombinasi yang umum adalah sulfonilurea (merangsang pankreas) dengan biguanida (meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin). Kombinasi ini bekerja sama untuk mengontrol gula darah secara lebih efektif, jika kombinasi obat oral saja tidak cukup, maka insulin bisa ditambahkan sebagai terapi tambahan (Safitri *and* Kemala Dwiastini., 2024)

2.2.1 *Dual Therapy*

Terapi kombinasi obat antidiabetes oral, baik terpisah maupun dalam satu sediaan (*fixed dose combination*), memerlukan dua jenis obat dengan mekanisme kerja yang berbeda (Utomo *et al.*, 2023). Pasien DM tipe 2 yang memiliki kadar $HbA1c \geq 7,5\%$ saat pemeriksaan atau yang belum mencapai target $HbA1c \leq 7\%$ setelah tiga bulan menjalani pengobatan dengan satu jenis obat disarankan untuk menerima terapi kombinasi dua obat, yang biasanya terdiri dari metformin dan obat lain yang bekerja dengan cara yang berbeda. Jika pasien tidak tahan terhadap metformin, obat alternatif dari daftar lini pertama dapat diberikan bersama dengan obat lain (PERKENI., 2021).

2.2.2 Triple Therapy

Kombinasi tiga jenis obat diperlukan apabila karget $HbA1c \leq 7\%$ belum tercapai setelah tiga bulan menjalani pengobatan dengan dua jenis obat. Pasien yang saat pemeriksaan memiliki kadar $HbA1c > 9\%$ tetapi tidak menunjukkan gejala dekompensasi metabolik atau penurunan berat badan signifikan, terapi kombinasi dua atau tidak obat dapat dipertimbangkan. Terapi ini terdiri dari metformin (atau obat lini pertama lainnya jika pasien tidak toleran terhadap metformin) yang dikombinasikan dengan obat dari lini kedua (PERKENI., 2021).

2.3 Tinjauan Tentang Lansia

2.3.1 Definisi Lansia

Lansia adalah individu yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas dan mengalami berbagai perubahan, baik secara fisik, mental, maupun sosial (Lumowa & Rayanti., 2024). Lanjut usia (Lansia) adalah proses penuaan seiring bertambahnya umur yang ditandai dengan penurunan fungsi organ tubuh, termasuk otak, jantung, hati, dan ginjal. Selain itu, terjadi pengurangan jaringan aktif tubuh, seperti otot, yang menyebabkan tubuh menjadi lebih rentan terhadap berbagai penyakit, yang pada akhirnya dapat meningkatkan risiko kematian (Wulandari *et al.*, 2023).

2.3.2 Klasifikasi Lansia

Kategori lanjut usia menurut *World Health Organization* (WHO), yaitu usia pertengahan (*middle age*) antara 45-59 tahun, lanjut usia (*elderly*) antara 60-74 tahun, lanjut usia tua (*old*) antara 75-90, dan usia sangat tua (*very old*) di atas 90 tahun (Siregar, 2024).

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2016), pengelompokan usia dibagi menjadi beberapa tahap, yaitu masa dewasa awal (26–35 tahun), masa dewasa akhir (36–45 tahun), masa lansia awal (46–55 tahun), masa lansia akhir (56–65 tahun), dan manula, yaitu individu yang berusia lebih dari 65 tahun.

Menurut Badan Pusat Statistik (BPS) (2022), lansia dikategorikan ke dalam tiga kelompok usia, yaitu lansia muda (60-69 tahun), lansia madya (70-79 tahun), dan lansia tua (80 tahun ke atas).

2.3.3 Perubahan Fisiologis

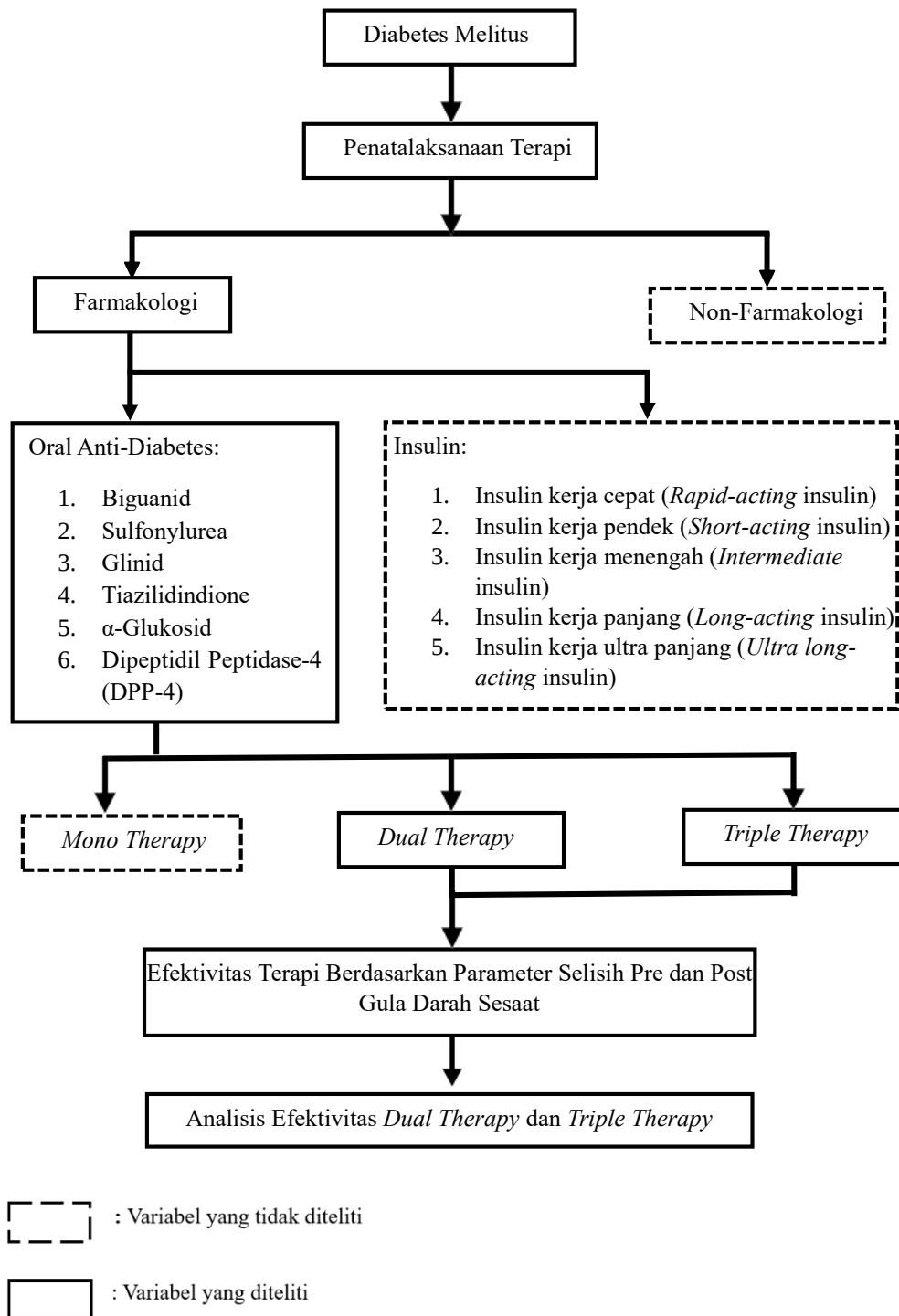
Seiring bertambahnya usia, terjadi berbagai perubahan fisiologis yang memengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat mengalami perubahan yang signifikan. Massa tubuh tanpa lemak berkurang, total air tubuh menurun, dan proporsi lemak tubuh meningkat, sehingga mempengaruhi volume distribusi obat (Herlina, 2023). Selain itu, fungsi ginjal dan hati juga menurun, yang berdampak pada kemampuan tubuh dalam metabolisme dan ekskresi obat.

2.3.4 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat pada Lansia

Perubahan farmakokinetik pada lansia mencakup:

- a. Absorpsi: Secara umum, tidak ada perubahan yang signifikan, meskipun waktu pencernaan obat dapat bervariasi akibat penurunan aliran darah ke usus dan lambatnya kosong perut.
- b. Distribusi: Ikatan protein obat dan volume sebaran dapat terpengaruh oleh penurunan kadar albumin dan perubahan komposisi tubuh.
- c. Metabolisme: Aktivitas enzim hati melemah, terutama pada tahap oksidasi, dan reduksi, yang menyebabkan waktu paruh obat lebih panjang.
- d. Eliminasi: Akumulasi obat yang dibuang lewat ginjal, seperti metformin dan sulfonilurea, terjadi saat laju filtrasi glomerulus turun (Mangoni & Jackson, 2004).

2.4 Kerangka Konseptual



Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

2.5 Penelitian terdahulu

Tabel 2.5 Penelitian Terdahulu

NO	PENELITI	JUDUL JURNAL	TAHUN	METODE	POPULASI	HASIL
1.	Nurul Maulidya, Dian Oktianti	Pola Penggunaan Obat Antidiabetes di Puskesmas Grabag Magelang	2021	Deskriptif	50 pasien	Berdasarkan lamanya pasien menderita DM, selama satu tahun, pasien dengan DM biasanya menerima terapi tunggal metformin sebesar 26%. Selama dua dan tiga tahun, mereka biasanya menerima terapi dua kombinasi, yaitu glimepiride-metformin 38% dan 8%, dan selama empat tahun, mereka biasanya menerima terapi tiga kombinasi, yaitu metformin-glimepiride-acarbose sebesar 2%.
2.	Laela Febriana, Pieter Hazmen, Titi Ira Pangestuti	Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antidiabetes Oral Kombinasi pada Pasien DM Tipe 2	2024	<i>Cross-sectional</i>	50 sampel	Efektivitas pengobatan dinilai berdasarkan pencapaian target penurunan kadar gula darah sewaktu (GDS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi dengan kombinasi metformin dan glimepiride memiliki tingkat efektivitas sebesar

		di Rumah Sakit X Daerah Wonogiri				98%, sedangkan kombinasi metformin dan acarbose menunjukkan efektivitas sebesar 94%
3.	Nden Ajeng Tresnawati, Hany Yusmaini1, Mila Citrawati, Erna Harfiani	<i>Cost-effectiveness comparison of antidiabetic drugs combination therapy metformin- glimepiride and acarbose- glimepiride</i>	2024	<i>Cross- sectional</i>	60 sampel	Analisis statistik menunjukkan bahwa selisih GDS antara kombinasi metformin-glimepiride dan acarbose-glimepiride tidak memiliki perbedaan yang signifikan secara statistik (rata-rata perbedaan 10,70 mg/dL; <i>p-value</i> = 0.457).
4.	Ade Triana Hapsari, Erna Kristin	Analisis Penggunaan dan Biaya Langsung Obat Antidiabetikum pada Pasien Rujuk	2019	<i>Cross- sectional</i>	54 responden	Efektivitas Metformin-Glimepiride: Dari 23 responden yang menggunakan kombinasi metformin dan glimepiride, hanya 6 pasien yang mencapai target $HbA1C \leq 7\%$, sehingga Tingkat Efektivitas kombinasi ini sebesar 26,1%. Efektivitas Metformin-Acarbose: Dari 4 responden yang menggunakan kombinasi metformin dan

		Balik DM Tipe 2 di Klinik Mitra Sehat				acarbose, 2 pasien mencapai target HbA1C $\leq 7\%$, dengan efektivitas sebesar 50%.
--	--	---------------------------------------	--	--	--	---