

**UJI EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN KOMBINASI
METFORMIN-VILDAGLIPTIN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2
DI RSPAL Dr. RAMELAN SURABAYA**

Dwi Octamy Sari^{1*}, Amelia Lorensia², Abdul Rahem³, Lestiono⁴

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

²Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

³Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

⁴RSPAL Dr Ramelan Surabaya

Email*: octamy_sari@yahoo.com

Artikel diterima: 15 Februari 2023; Disetujui: 17 Oktober 2023

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i2.1309>

ABSTRAK

Metformin sebagai terapi Diabetes Melitus (DM) lini pertama, yang belum mampu mengontrol glukosa darah pada DM tipe 2. Salah satu golongan *Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor* (DPP4-I), yakni vildagliptin telah masuk dalam Formularium Nasional yang digunakan sebagai kombinasi terapi DM Tipe 2. Tujuan penelitian mengetahui efektivitas dan keamanan dari kombinasi metformin-vildagliptin pada DM tipe 2 di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. Metode penelitian ini menggunakan metode kuantitatif dengan rancangan studi observasional, dengan pengambilan data retrospektif berdasarkan Rekam Medis pasien DM Tipe 2 yang baru pertama mendapatkan terapi kombinasi metformin-vildagliptin ($n = 30$) dilakukan pengamatan, dan pencatatan hasil pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP), Glukosa Darah 2 Jam *Post Prandial* (GD2JPP), dan HbA1C pada awal dan setelah 3 bulan terapi, serta mengamati keamanan dari kombinasi tersebut. Hasil Kombinasi metformin-vildagliptin mampu menurunkan GDP $33,13 \pm 40,73$ mg/dL, GD2JPP $34,30 \pm 48,81$ mg/dL, dan HbA1C $0,89 \pm 0,86\%$. Tidak menunjukkan adanya efek samping hipoglikemi, tetapi terdapat 3,33% mengalami mual/muntah dan dispepsia. Disimpulkan kombinasi metformin-vildagliptin mampu menurunkan GDP, GD2JPP, dan HbA1C, tidak menunjukkan adanya efek samping hipoglikemi tetapi menunjukkan efek samping mual/muntah dan dispepsia.

Kata kunci: DM tipe 2, Metformin, Vildagliptin

ABSTRACT

Metformin is the first-line therapy for Diabetes Mellitus (DM), which has not been able to control blood glucose in type 2 DM. One of the Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor (DPP4-I) groups, namely vildagliptin, has been included in the National Formulary which is used as a combination for the therapy of DM patients Type 2. Research objectives to know the effectiveness and safety of the combination of metformin-vildagliptin in type 2 DM at RSPAL Dr. Ramelan Surabaya. This research method uses a quantitative method with an observational study design,

with retrospective data collection based on the Medical Records of Type 2 DM patients who first received metformin-vildagliptin combination therapy (n = 30) carried out observations, and recorded the results of Fasting Blood Glucose (GDP) examinations, Postprandial 2-hour blood glucose (GD2JPP), and HbA1C at baseline and after 3 months of therapy, and observed the safety of the combination. Results The metformin-vildagliptin combination reduced GDP 33.13 ± 40.73 mg/dL, GD2JPP 34.30 ± 48.81 mg/dL, and HbA1C $0.89 \pm 0.86\%$. Did not show any side effects of hypoglycemia, but 3.33% experienced nausea/vomiting and dyspepsia. It was concluded that the combination of metformin-vildagliptin was able to reduce GDP, GD2JPP, and HbA1C.

Keywords: DM type 2, Metformin, Vildagliptin

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit pada sistem metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena gangguan pada sekresi insulin, gangguan pada kerja dari insulin atau karena keduanya (Susanto *et al.*, 2019; Yumassik *et al.*, 2022). Terjadinya DM tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin pada sel otot dan hati, dan adanya kegagalan pada sel beta pankreas dalam mensekresi insulin (ADA, 2020; Pahlevi *et al.*, 2018).

Prevalensi pasien DM mencapai 10,7 juta jiwa. Dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 mencapai 13,7 juta jiwa dan pada tahun 2045 akan mencapai 16,6 juta jiwa (IDF, 2021).

Terapi DM tipe 2 dapat dengan pemberian terapi non farmakologis seperti olahraga dan diet serta terapi farmakologis dengan oral antidiabetes (OAD) dan insulin (IDF, 2021; Prihandiwati *et al.*, 2023).

Sebagai terapi lini pertama pada pengobatan DM tipe 2 menggunakan golongan biguanide yakni metformin, namun pemberian metformin tunggal belum mampu untuk mengobati DM tipe 2, sehingga perlu kombinasi dengan OAD lain yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda (Soelistijo, 2019).

Pengobatan baru dikembangkan dengan meningkatkan efek hormon inkretin yaitu *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) dan *Glucagon Like Peptide 1* (GLP1) merupakan peptida yang dilepaskan dari sel mukosa

endokrin yang diinduksi oleh adanya makanan yang dapat meningkatkan sekresi insulin. Adanya enzim *dipeptidil peptidase* yang berperan menghambat GLP1 dapat menurunkan sekresi insulin sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Oleh karena itu dengan adanya OAD golongan DPP4-I, dapat menghambat kerja dari enzim *dipeptidil peptidase* sehingga GLP1 dan GIP tidak dihambat, sehingga dapat merangsang sekresi insulin.

BPJS merupakan program pemerintah dalam mengurangi beban ekonomi akibat biaya pengobatan. Saat ini vildagliptin telah masuk dalam Formularium Nasional yang digunakan sebagai terapi kombinasi dengan metformin pada pasien BPJS dengan diagnosa DM tipe 2 apabila pemberian metformin tunggal belum mampu menurunkan kadar glukosa darah (Kemenkes, 2014).

Tujuan penelitian untuk mengobsevasi efektivitas dari kombinasi metformin-vildagliptin dalam menurunkan GDP, GD2JPP, dan HbA1C serta mengetahui keamanan pada efek hipoglikemi, mual/muntah dan dispepsia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kuantitatif dan rancangan studi observasional dengan data retrospektif pada periode kunjungan bulan Januari 2021 hingga Juli 2022.

Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 dengan usia ≥ 20 tahun, berobat di Klinik Endokrin dan Klinik Geriatri RSPAL Dr. Ramelan Surabaya yang baru mendapatkan terapi kombinasi metformin-vildagliptin dan memiliki hasil pemeriksaan GDP, GD2JPP, dan HbA1C *pre* dan *post* lengkap.

Pengambilan data dilakukan dengan penelusuran rekam medis pasien DM tipe 2 di klinik endokrin dan klinik geriatri di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya pada periode kunjungan bulan Januari 2021-Juli 2022 yang mendapatkan terapi metformin-vildagliptin. Dilakukan pengecekan waktu pertama kali pasien mendapatkan terapi kombinasi OAD tersebut. Dilakukan penelusuran pada hasil pemeriksaan GDP, GD2JPP, dan HbA1C saat pertama kali mendapatkan terapi (*pre*) dan setelah 3 bulan mendapatkan terapi (*post*). Data demografi pasien meliputi jenis kelamin, usia, dan pendidikan terakhir. Data

karakteristik glukosa meliputi data GDP, GD2JPP, dan HbA1C *pre* dan *post*. Data keamanan meliputi data adanya efek samping hipoglikemi, mual/muntah, dan dispepsia setelah mengkonsumsi kombinasi metformin-vildagliptin. Efek samping hipoglikemi diketahui dari data kadar glukosa < 70 mg/dL, serta tanda-tanda hipoglikemi yang tertulis di Catatan Perkembangan Pasien Terintegrasi (CPPT) dokter atau perawat. Sedangkan efek samping mual/muntah dan dispepsia diketahui dari adanya penggunaan obat mual/muntah dan dispepsia, dimana pasien tidak mengkonsumsi obat selain OAD, serta diketahui dari CPPT dokter atau perawat.

Analisis data yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan uji *U-Mann Whitney*. Pada uji analisa dengan *U-Mann Whitney* jika nilai $p < 0,05$ maka hipotesis diterima dimana terdapat perbedaan pada kedua kelompok. Pada uji analisa keamanan dapat diketahui dari pengamatan data kejadian hipoglikemi, mual/muntah, dan dispepsia secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah mendapatkan *ethical clearance* no izin etik 47/EC/KEP/2021. Data penelitian

bersumber dari data Rekam Medis pasien DM tipe 2 rawat jalan yang baru mendapatkan terapi kombinasi metformin-vildagliptin.

Dari hasil penelitian diperoleh 30 sampel menggunakan terapi kombinasi metformin-vildagliptin (tabel 1).

Tabel 1: Karakteristik Sampel

Kriteria	Metformin-Vildagliptin (n=30)
Jenis Kelamin	
Perempuan	17 (56,67%)
Laki-laki	13 (43,33%)
Usia	
Rentang Usia (tahun)	40-79
Rata-rata Usia	57,97±11,13
40 – 49	6 (20%)
50 – 59	12 (40%)
60 – 69	4 (13,33%)
70 – 79	8 (26,67%)
Pendidikan Terakhir	
SMP	0 (0%)
SMA	22 (73,33%)
D-III	5 (16,67%)
S-1	3 (10%)
S-2	0 (0%)
Glukosa (mg/dL)	
GDP	153,33±47,27
GD2JPP	222,37±77,17
HbA1C	7,78±1,57

Mayoritas jenis kelamin pada penelitian adalah perempuan sebesar 56,67%. Hal ini disebabkan adanya hormon estrogen dan progesteron yang dapat meningkatkan respon insulin di dalam darah. Sedangkan pada masa menopause, respon insulin berkurang akibat penurunan hormon estrogen dan progesterone. Faktor

berat badan pada perempuan juga berpengaruh, dimana berat badan perempuan yang sering tidak ideal sehingga menurunkan sensitivitas respon insulin (Meidikayanti & Wahyuni, 2017).

Pada analisis gabungan dari dua studi kohort berbasis populasi prospektif, perempuan di Jerman yang mengalami peningkatan 1cm lingkaran pinggang memiliki peningkatan risiko terkena DM tipe 2 sebesar 31% per tahun, sedangkan bagi laki-laki peningkatan 1cm lingkaran pinggang memiliki peningkatan risiko terkena DM tipe 2 sebesar 29% per tahun (Harreiter & Kautzky-willer, 2018).

Berdasarkan usia pada penelitian ini rata-rata berusia 57 tahun dengan rentang usia 50-59 tahun sebesar 40%. Diketahui bahwa faktor resiko penderita DM adalah seseorang dengan usia > 45 tahun (Zang *et al.*, 2019).

Proses penuaan dibagi menjadi beberapa tahapan. Tahap transisi terjadi pada usia 35-45 tahun dan merupakan tahap mulai terjadi gejala penuaan dengan sudah menunjukkan tanda-tanda penurunan fungsi fisiologis dalam tubuh yang dapat

bermanifestasi pada berbagai penyakit. Gejala dan tanda penuaan pada tahap transisi menjadi lebih nyata, tahap ini disebut tahap klinik yang terjadi pada usia 45 tahun ke atas yang meliputi penurunan semua fungsi sistem tubuh, antara lain sistem imun, metabolisme, endokrin, reproduksi, dan seksual, otot, syaraf, kardiovaskuler, dan gastrointestinal. Penyakit degeneratif mulai terdiagnosis, aktivitas dan kualitas hidup berkurang akibat ketidakmampuan fisik maupun psikis yang terganggu (Fedarko, 2012).

Semakin bertambah usia maka risiko mengalami DM tipe 2 semakin tinggi. Proses penuaan dapat mengakibatkan perubahan sistem anatomi, fisiologi dan biokimia tubuh yang salah satu dampaknya adalah peningkatan resistensi insulin (Smeltzer, 2014; Alfian *et al.*, 2018).

Pendidikan terakhir pada sampel penelitian ini mayoritas dengan Pendidikan terakhir SMA sebesar 73,33%. Terdapat pengaruh faktor resiko tingkat pendidikan terhadap risiko terkena penyakit DM tipe 2, dan yang mempunyai peluang paling besar terhadap penyakit DM tipe 2 adalah

tingkat Pendidikan SMA atau sederajat (76,7%). Seseorang dengan tingkat Pendidikan tinggi umumnya memiliki lebih banyak pengetahuan tentang Kesehatan. Dengan pengetahuan, orang akan memiliki kesadaran untuk menjaga kesehatannya (Mathisen *et al.*, 2020).

Tingkat pendidikan rendah menyebabkan seseorang akan susah dalam menerima suatu informasi yang disampaikan. Seseorang dengan tingkat pendidikan tinggi lebih mudah dalam menerima suatu informasi yang disampaikan. Tingkat pendidikan menjadi salah satu bagian yang tidak bisa terlepas dari proses belajar. Belajar merupakan usaha seseorang untuk mendapatkan informasi lebih yang bisa digunakan dalam kelangsungan hidup. Tingkat pendidikan dan pengetahuan rendah menjadi salah satu penyebab tingginya angka kasus penyakit (Arimbi *et al.*, 2020; Arania *et al.*, 2021).

Efektivitas terapi diketahui setelah penggunaan kombinasi metformin-vildagliptin selama 3 bulan dengan melihat penurunan kadar GDP, GD2JPP dan HbA1C dari nilai *baseline*. Rata-rata penurunan GDP

dan HbA1C menghasilkan nilai $p < 0,05$ menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada nilai *pre* dan *post*, Sedangkan rata-rata penurunan GD2JPP pada kedua kelompok menghasilkan nilai $p > 0,05$ menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada nilai *pre* dan *post*. Besar penurunan kadar glukosa darah *pre* dan *post* seperti ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2: Rata-rata Penurunan Glukosa

Kelompok	Glukosa	Nilai (mg/dL)	Nilai p
Metformin-Vildagliptin	GDP <i>pre</i>	153,33±47,27	0,000
	GDP <i>post</i>	120,20±25,70	
	GD2JPP <i>pre</i>	222,37±77,17	0,055
	GD2JPP <i>post</i>	188,07±52,43	
	HbA1C <i>pre</i>	7,78±1,57	0,012
	HbA1C <i>post</i>	6,88±1,25	

Efektivitas pada kombinasi metformin-vildagliptin dapat dilihat dari hasil penurunan GDP, GD2JPP, dan HbA1C yang ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3: Efektivitas Berdasarkan Karakteristik Glukosa

Glukosa	Metformin-Vildagliptin Penurunan Rata-Rata±SD
GDP	33,13±40,73
GD2JPP	34,30±48,81
HbA1C	0,89±0,86

Hasil efektivitas dari kombinasi metformin-vildagliptin memberikan hasil penurunan GDP sebesar 33,13 ±40,73 GD2JPP sebesar 34,30±48,81 dan HbA1C sebesar 0,89±0,86.

Studi observasional prospektif dilakukan oleh Sarkar (2019) di Bankura Sammilani Medical College, Bengal Barat pada DM tipe 2 usia > 18 tahun jumlah 30 sampel memberikan hasil penurunan GDP sebesar 46,5±26,9 mg/dL, GD2JPP sebesar 82,5±12,7 mg/dL, dan HbA1C sebesar 1,0±0,09% (Sarkar *et al.*, 2019).

Studi intervensi dan komparatif yang dilakukan oleh Ahmed (2021) di Rumah Sakit pada 90 sampel DM tipe 2 hasil rata-rata penurunan kadar GDP setelah 24 minggu adalah -42,93±13,46 mg/dl, GD2JPP sebesar -42,93±13,46 mg/dl, dan HbA1C sebesar -3,12% (Ahmed *et al.*, 2021).

Pada pengamatan data keamanan berupa efek samping hipoglikemi, mual/muntah dan dispepsia ditunjukkan pada tabel 4.

Tabel 4: Perbandingan Keamanan

Keamanan	Metformin-Vildagliptin
Hipoglikemi	0 (0%)
Mual/muntah	1 (3,33%)
Dispepsia	1 (3,33%)

Pada kejadian efek hipoglikemi pada penelitian ini tidak dijumpai adanya efek hipoglikemi, sedangkan pada efek mual/muntah dan dispepsia dijumpai sebesar 3,33% mengalami efek mual/muntah dan dispepsia.

OAD golongan DPP4-I bekerja menghambat enzim DPP4 sehingga hormon inkreatin yakni GLP1 dan GIP tetap berkeja dalam meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan sekresi glucagon. GLP1 bekerja menekan sekresi glucagon selama euglikemia dan hiperglikemia tetapi tidak pada kondisi hipoglikemi. Selain itu vildagliptin juga mampu meningkatkan efektivitas kadar glukosa rendah untuk menekan sekresi insulin, dengan penurunan laju sekresi insulin selama kondisi hipoglikemi secara signifikan (Halimi *et al.*, 2010).

Mekanisme yang mendasari *intolerance* saluran pencernaan oleh metformin tidak jelas. Namun telah ditemukan bahwa metformin mempunyai struktur yang mirip 5-hidroksitryptamine (5-HT3) agonis reseptor selektif dan diangkut oleh *Serotonin Reuptake Transporter* (SERT). Pelepasan serotonin 5-HT3 dari usus kecil menyebabkan mual,

muntah dan diare akibat dari *intolerance* metformin (Fatima *et al.*, 2018).

Mekanisme intoleransi metformin ini berkaitan dengan perubahan transport serotonin atau histamin, konsentrasi metformin dalam enterosit, meningkatkan paparan asam empedu di usus besar dan mikrobioma yang berubah (Mccreight *et al.*, 2016).

Kombinasi Golongan DPP4-I dengan metformin mempunyai efek samping hipoglikemi rendah, karena golongan DPP4-I bekerja mensekresi insulin dengan adanya glukosa. Pada DPP4-I mempunyai kemampuan untuk meningkatkan kadar dari GLP1 endogen melalui penghambatan enzim DPP4. Peningkatan GLP1 dapat menghambat pusat kenyang di otak, mengurangi nafsumakan, dan menunda pengosongan lambung, sehingga menyebabkan efek mual, muntah, serta lambung terasa penuh. Kombinasi metformin-vildagliptin berpotensi lebih besar menimbulkan efek samping pada saluran cerna (Yadav *et al.*, 2022).

Pengobatan dengan Vildagliptin dapat mengurangi kadar GDP dan GD2JPP, menekan respons glukagon

terkait makanan, dan meningkatkan sekresi insulin relatif terhadap konsentrasi glukosa ambien dan juga penghambatan umpan balik sekresi GLP-1 (Yadav *et al.*, 2022).

KESIMPULAN

Pada penelitian uji efektivitas dan keamanan pada kombinasi metformin-vildagliptin dapat disimpulkan bahwa kombinasi metformin-vildagliptin efektif menurunkan GDP, GD2JPP, dan HbA1C, serta tidak menyebabkan efek samping hipoglikemi, tetapi dapat menyebabkan efek samping mual muntah dan dispepsia pada DM Tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2020). Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* (Vol. 43, Issue 1).
- Ahmed, I., Ali, Z., Abdur, M., Afridi, R., Ali, S. S., Nawaz, M., Ghaffar, T. 2021. A Comparative Study To Assess Safety and Efficacy of Vildagliptin and Metformin With Glimepiride and Metformin Among Type 2 Diabetes Patients. 35(3), 136–142.
- Alfian, R., Herlyanie, H., Purwantini, L., 2018. Profil Kualitas Hidup Dan Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. Vol.3 No.1.
- Arania, R., Triwahyuni, T., Esfandiari, F., Nugraha, F. R. 2021.

- Hubungan Antara Usia, Jenis Kelamin, dan Tingkat Pendidikan dengan Kejadian Diabetes Mellitus di Klinik Mardi Waluyo Lampung Tengah. *Jurnal Medika Malahayati*, 5, 146–153.
- Arimbi, D. S. D., Lita, Indra, R. L. 2020. Pengaruh Pendidikan Kesehatan Terhadap Motivasi Mengontrol Kadar Gula Darah pada Pasien DM Tipe II. *Jurnal Keperawatan Abdurrah*, 4(1), 66–76.
- Fatima, M., Sadeeqa, S., & Nazir, S. U. R. 2018. Metformin and its gastrointestinal problems: A review. *Biomedical Research*, 29(11), 2285–2289.
- Fedarko, N. S. 2012. The Biology of Aging and Frailty. *NIH Public Access*, 27(1), 27–37.
- Halimi, S., Raccach, D., Schweizer, A., DeJager, S. 2010. Role of Vildagliptin in Managing Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly. *Current Medical Research & Opinion*, 26(7), 1647–1656 Article.
- Harreiter, J., & Kautzky-willer, A. 2018. Sex and Gender Differences in Prevention of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 9(May), 1–15.
- IDF. 2021. *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). International Diabetes Federation.
- Kemenkes. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 28 Tahun 2014 Tentang Pedoman Pelaksanaan Program Jaminan Kesehatan Nasional. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia*.
- Liu, M., Fan, H., Li, Q., Mu, Y. 2019. Comparison of the effectiveness and safety of vildagliptin add-on to metformin versus other oral dual antidiabetes agents in patients with type 2 diabetes: the china prospective diabetes study. *Diabetes Therapy*, 10, 1391–1405.
- Mathisen, J., Rod, N. H., Jensen, A. K. G., Andersen, I., Andersen, G. S., Hvidtfeldt, U. A. 2020. Education and Incident Type 2 Diabetes: Quantifying The Impact of Differential Exposure and Susceptibility to being Overweight or Obese. *Diabetologia*.
- Mccreight, L. J., Bailey, C. J., Pearson, E. R. 2016. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*, 426–435.
- Meidikayanti, W., Wahyuni, C. U. 2017. Hubungan Dukungan Keluarga Dengan Kualitas Hidup Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Pademawu. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), 240–252.
- Pahlevi, M.R., Rahem, A., Metasartika, V., Alfian, R. 2018. Pengaruh Brief Counseling Terhadap Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Dr. H. Moch. Ansari Saleh Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. Vol.3 No.2
- Prihandiwat, E., Yumassik, A.M., Alfian, R., Rizka, R., Ulfah, M., Rianto, L. 2023. Kepatuhan Menebus Resep Ulang Pasien Diabetes Melitus Yang Diukur Dengan *Medication Possession Ratio* Di Apotek. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. Vol.6 No.1
- Sarkar, B. S., Mukherjee, S., Maji, M., Biswas, S. 2019. A prospective observational study to compare the efficacy and adverse effects

- of glimepiride and vildagliptin added to metformin in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9–11.
- Smeltzer, Susan, C., Bare. 2014. *Buku Keperawatan Medikal Bedah Edisi 12 Brunner Suddarth*. Jakarta : EGC
- Soelistijo, S. A. 2019. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019. In *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*.
- Susanto, Y., Lailani, F., Alfian, R., Rianto, L., Febrianti, D.R., Aryzki, S., Prihandiwati, E., Khairunnisa, N.S., 2019. Pemanfaatan Media Sosial Untuk Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan Di RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. Vol.4 No.1
- Yumassik, A.M., Alfian, R., Riski, A., Soraya, S., Ayu, W.D., Rianto, L., 2022. Korelasi Antara Kadar Gula Darah Dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. Vol.5 No.2
- Yadav, P., Joshi, B., & Bhavani, A. G. 2022. Clinical Diagnosis and Safety of Vildagliptin Versus Glimepiride With Metformin Over Patients of Type-2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 13(1), 384–391.
- Zang, L., Han, Y., Chen, L., Hu, D., Jin, H., Yang, N., Shi, X., Liang, L., Liu, M., Fan, H., Li, Q., Mu, Y. 2019. Comparison of the effectiveness and safety of vildagliptin add-on to metformin versus other oral dual antidiabetes agents in patients with type 2 diabetes: the china prospective diabetes study. *Diabetes Therapy*, 10, 1391–1405.