

# Perbandingan Penggunaan Glibenclamid-Metformin dan Glimepirid-Metformin Terhadap Efek Samping Hipoglikemia Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Kota Tangerang Selatan Bulan Januari – Oktober Tahun 2019

A Khairinnisa<sup>1</sup>, H Yusmaini<sup>2</sup>, Y H Hadiwardjo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta, Jakarta

E-mail: [adhilakhairinnisa@gmail.com](mailto:adhilakhairinnisa@gmail.com)

**Abstrak.** Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian serta kecacatan di Indonesia dan dunia. Penanganannya menjadi perhatian cukup besar bagi pemerintah. Terapi pada pasien diabetes melitus salah satunya dengan pemberian obat antihiperqlikemia. Penggunaan obat terbanyak di Indonesia adalah metformin, disusul oleh obat golongan sulfonilurea khususnya glibenclamid dan glimepirid. Kedua obat tersebut sering digunakan dalam bentuk kombinasi karena memiliki efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah. Obat golongan sulfonilurea sering menimbulkan efek samping hipoglikemi dibandingkan obat lainnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan penggunaan glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin terhadap efek samping hipoglikemia pada pasien diabetes melitus tipe-2 di Kota Tangerang Selatan bulan Januari – Oktober tahun 2019. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* pada 116 subjek. Alat pengumpulan data menggunakan rekam medis dan dianalisis menggunakan uji *chi square*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek yang mengalami hipoglikemia sebesar 29,3% (*p value* = 0,004) dan penggunaan obat terbanyak adalah glibenclamid-metformin yaitu 20,7%. Kesimpulan dari penelitian ini, terdapat perbedaan kejadian efek samping hipoglikemia pada penggunaan glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin pasien diabetes melitus tipe-2 dan penggunaan glibenclamid-metformin lebih banyak menyebabkan efek samping hipoglikemia dibandingkan glimepirid-metformin.

## 1. Latar Belakang

Penyakit tidak menular merupakan penyebab utama kematian di Indonesia dan dunia. Satu dari empat penyakit tidak menular prioritas dunia untuk ditindak lanjuti adalah diabetes melitus (DM). Diperkirakan 1,6 juta kematian di dunia disebabkan oleh DM dan jumlah ini akan terus bertambah seiring berjalannya waktu. Penderita diabetes di Indonesia mencapai 8,4 juta penduduk dan menempati peringkat empat dunia [1]. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 [2].

Diabetes melitus adalah kondisi gula darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl disertai dengan keluhan klasik seperti poliuri, polidipsi, polifagi, dan penurunan berat badan [1]. Diabetes juga merupakan penyebab utama kebutaan, gagal ginjal, serangan jantung, stroke, dan amputasi tungkai bawah. Banyaknya penderita DM di Indonesia sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup manusia. Oleh karena itu, penanganannya di Indonesia menjadi perhatian cukup besar bagi pemerintah. Penyakit diabetes merupakan penyakit menahun yang akan disandang seumur hidup oleh pasien, sehingga perlu adanya terapi intensif yang dilakukan untuk mengontrol kadar gula darah pasien agar tidak menyebabkan kecacatan bahkan kematian. Penatalaksanaannya dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia oral dan/atau suntikan agar pasien tetap dalam kondisi stabil [2].

Bagi penderita DM yang telah menjalani terapi gaya hidup tetapi kadar HbA1c tidak kunjung mencapai sasaran akan diberikan monoterapi oral, dan jika tidak kunjung mencapai sasaran dalam 3 bulan berikutnya diperlukan tambahan obat kedua atau kombinasi obat [2]. Terapi kombinasi terdiri dari obat yang diberikan pada lini pertama ditambah dengan obat lain yang mempunyai mekanisme kerja yang berbeda. Obat antihiperqlikemia oral yang tersedia di Indonesia antara lain obat golongan biguanid, sulfonilurea, glinid, penghambat alfa-glukosidase, tiazolidindion, penghambat DPP-IV, serta penghambat SGLT-2. Diantara beberapa golongan obat antihiperqlikemia oral, metformin merupakan obat terbanyak yang digunakan disusul oleh sulfonilurea [3].

Sulfonilurea merupakan pemacu sekresi insulin, diketahui kemampuannya dalam mengurangi kadar HbA1c sebesar 0,8 – 2,0 % dan kadar gula darah puasa sebesar 60 – 70 mg per dL [4]. Sulfonilurea merupakan obat yang efektif, aman, serta sering digunakan sebagai *second-line* kombinasi dengan metformin pada pasien yang belum mencapai target glukosa menggunakan monoterapi [5]. Dibandingkan dengan obat lain, penambahan sulfonilurea pada terapi awal metformin memiliki efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah. Obat golongan sulfonilurea memiliki waktu paruh panjang sehingga dapat menimbulkan beberapa efek samping seperti hipoglikemia dan penambahan berat badan [6]. Sedangkan untuk metformin memiliki efek samping paling minimal terhadap hipoglikemia dibandingkan antihiperqlikemi lain sehingga aman dikombinasikan dan tidak menambah efek samping hipoglikemia [7].

Hipoglikemia adalah efek samping yang paling sering terjadi akibat terapi penurunan glukosa darah pasien DM dan pengontrolan secara intensif dapat mengakibatkan risiko terjadinya hipoglikemia berat [8]. Jika kondisi tersebut terjadi akan sangat berbahaya dan dapat mengancam jiwa karena glukosa darah adalah sumber energi satu-satunya pada otak, sehingga penurunan kadar dari normal dapat mempengaruhi dan mengganggu fungsi otak tersebut secara langsung [9]. Oleh karena itu, pemberian obat khususnya pada pasien DM harus sangat diperhatikan dan sesuai kebutuhan dengan memperhatikan risiko efek samping yang mungkin akan ditimbulkannya.

Pasien diabetes yang menderita hipoglikemia, 43,6% diantaranya menggunakan hipoglikemia oral dan glibenclamid menyebabkan 54,5% dari kasus, diikuti oleh glimepirid 11,3% [10]. Penelitian Sulistianingsih (2017) [3] juga menyebutkan bahwa glimepirid secara bermakna menurunkan kejadian hipoglikemia berat dibandingkan penggunaan glibenclamid (5,6/1000 orang per tahun vs 0,86/1000 orang per tahun). Bertentangan dengan penelitian tersebut, penelitian Ha et.al (2012) [11] menyebutkan bahwa glimepirid berhubungan dengan kejadian hipoglikemia berat dan lebih sering menyebabkan kejadian hipoglikemia dibandingkan sulfonilurea lain. Pernyataan ini didukung oleh penelitian Kim et.al (2011) [12] menyebutkan bahwa pada tahun 2009 pasien dengan hipoglikemia berat yang mengkonsumsi sulfonilurea, 81,5% merupakan pengguna glimepirid dan 11,1% merupakan pengguna glibenclamid. Perbedaan pendapat antar peneliti mengenai obat yang lebih banyakk menimbulkan hipoglikemia menyebabkan perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk membandingkan kejadian efek samping hipoglikemia pada kedua obat tersebut.

## 2. Metode Penelitian

### 2.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dilakukan dengan analisis efek samping hipoglikemia menggunakan pendekatan cross-sectional.

### 2.2. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang di diagnosis Diabetes tipe 2 di Puskesmas Kota Tangerang Selatan periode Januari – Oktober 2019 dan diberikan terapi obat golongan sulfonilurea kombinasi dengan metformin. Sampel pada penelitian ini adalah pasien di Puskesmas Kota Tangerang Selatan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini antaralain pasien usia dewasa (25 – 55 tahun), pasien tanpa komplikasi, pasien yang mendapat terapi pada periode Januari – Oktober 2019, pasien dengan minimal terapi 4 minggu, dan pasien dengan aktivitas fiik ringan – sedang. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan usa tua (> 55 tahun), pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan hati, pasien dengan terapi obat insulin, dan pasien dengan data tidak lengkap.

### 2.3. Perhitungan Besar Sampel

Pengukuran besar sampel yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan rumus analitik kategorik tidak berpasangan. Nilai p dari penelitian sebelumnya oleh Ha et.al (2012) [11] dengan  $P_1 = 0,35$  dan  $P_2 = 0,025$  sehingga didapatkan nilai  $n_1 = n_2 = 29$  orang dan  $n_1 + n_2 = 58$ . Untuk menghindari terjadinya sampel drop out, maka ditambahkan 10% dari jumlah total sehingga jumlah minimal sampel pada penelitian ini adalah  $58 + 6 = 64$  orang.

### 2.4. Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan pengambilan sampel *probability sampling* yaitu *cluster sampling*. Penelitian akan dilaksanakan di puskesmas yang dipilih berdasarkan angka kunjungan rawat jalan tertinggi bulan Januari hingga September 2019 pada beberapa kecamatan berbeda di Kota Tangerang Selatan.

### 2.5. Prosedur Penelitian

Sumber data merupakan data sekunder yaitu data pasien dan data rekam medis pasien di Puskesmas Kota Tangerang Selatan yang menggunakan glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin. Peneliti melakukan pengambilan sampel dengan cara membuka rekam medis pasien rawat jalan yang menggunakan glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin.

### 2.6. Analisa Data

Setelah pengambilan data, data dianalisis menggunakan uji *Chi-square* untuk menganalisis perbandingan penggunaan glibenclamid-metformin dan glimepiride-metformin terhadap efek samping hipoglikemia.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Karakteristik Subjek

Karakteristik sampel penelitian meliputi usia, jenis kelamin, BMI, GDP, GD2PP, kerutinan kunjungan, efek samping hipoglikemia, dan penggunaan sulfonilurea-metformin. Distribusi responden menurut karakteristik tersebut dapat dilihat pada tabel 1. Data menunjukkan bahwa sebagian besar subjek berada pada kelompok usia 45 – 55 tahun (83,6%) dengan jenis kelamin perempuan (72,4%) dan BMI normal (60,3%). Berdasarkan GDP dan GD2PP berada pada kategori tinggi (74,1% dan 75%) dengan mayoritas rutin berkunjung ke puskesmas sebulan sekali (61,2%). Efek samping hipoglikemia pada subjek ditemukan pada 29,3% dari subjek yang diteliti dan sebanyak 50% subjek menggunakan kombinasi Glibenclamid-metformin.

**Tabel 1.** Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

| No.       | Karakteristik                              | n          | %          |
|-----------|--|------------|------------|
| <b>1.</b> | <b>Usia</b>                                |            |            |
|           | 25 – 34 Tahun                              | 4          | 3,4        |
|           | 35 - 44 Tahun                              | 15         | 12,9       |
|           | 45 - 55 Tahun                              | 97         | 83,6       |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>2.</b> | <b>Jenis Kelamin</b>                       |            |            |
|           | Perempuan                                  | 84         | 72,4       |
|           | Laki - laki                                | 32         | 27,6       |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>3.</b> | <b>BMI</b>                                 |            |            |
|           | Normal                                     | 70         | 60,3       |
|           | Overweight                                 | 33         | 28,4       |
|           | Obes I                                     | 13         | 11,2       |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>4.</b> | <b>GDP</b>                                 |            |            |
|           | Normal                                     | 30         | 25,9       |
|           | Tinggi                                     | 86         | 74,1       |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>5.</b> | <b>GD2PP</b>                               |            |            |
|           | Normal                                     | 29         | 25         |
|           | Tinggi                                     | 87         | 75         |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>6.</b> | <b>Kerutinan Kunjungan</b>                 |            |            |
|           | Tidak rutin                                | 45         | 38,8       |
|           | Rutin                                      | 71         | 61,2       |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>7.</b> | <b>Efek Samping Hipoglikemia</b>           |            |            |
|           | Glikemi normal                             | 82         | 70,7       |
|           | Hipoglikemia                               | 34         | 29,3       |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |
| <b>8.</b> | <b>Penggunaan Sulfonilurea – Metformin</b> |            |            |
|           | Glibenclamid-Metformin                     | 58         | 50         |
|           | Glimepirid-Metformin                       | 58         | 50         |
|           | <b>Total</b>                               | <b>116</b> | <b>100</b> |

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa pasien dengan diabetes melitus tipe-2 didominasi oleh kelompok usia 45 – 55 tahun dan dengan jenis kelamin perempuan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Fitriyani (2012) [13] yang menyebutkan bahwa kelompok umur yang berisiko DM pada negara berkembang adalah pada usia 46 – 64 tahun dan perempuan lebih berisiko dibandingkan laki – laki. Fenomena ini dapat terjadi karena adanya penurunan metabolisme tubuh seiring pertambahan usia sehingga lebih rentan mengalami DM. Selain itu, diabetes juga merupakan penyakit yang terjadi akibat penurunan fungsi tubuh terutama organ pankreas dalam memproduksi

hormon insulin untuk metabolisme glukosa, sehingga angka kejadian diabetes akan meningkat seiring pertambahan usia dengan risiko enam kali lebih besar pada kelompok usia > 45 tahun. Perempuan lebih berisiko dalam hal ini dapat disebabkan karena potensi yang lebih besar terhadap peningkatan indeks massa tubuh dan adanya fase menopause sehingga terjadinya perubahan hormon – hormon yang memungkinkan terjadinya DM lebih mudah [13].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa subjek DM yang diteliti lebih banyak memiliki BMI dalam kategori normal dibandingkan *overweight* atau obesitas. Berbeda dari penelitian sebelumnya oleh Sujaya (2009) [14] yang menyebutkan bahwa kelompok pasien dengan BMI obesitas lebih berisiko mengalami DM. Hal ini mungkin terjadi karena subjek telah terdiagnosis DM dalam waktu yang lama dengan rata – rata sudah lebih dari satu tahun terapi. Penurunan berat badan yang signifikan sebagai salah satu keluhan klasik DM serta terapi pola makan dapat menyebabkan data yang diperoleh saat ini menunjukkan dominasi subjek memiliki BMI yang normal. Penggunaan obat golongan sulfonilurea juga dapat menyebabkan penurunan berat badan dan BMI pada pasien DM hingga 3 kg dalam satu tahun pemakaian [3].

Subjek yang diteliti mayoritas memiliki kadar GDP dan GD2PP tinggi namun relatif rutin melakukan kontrol DM di puskesmas setiap sebulan sekali. Kondisi ini menunjukkan bahwa kombinasi sulfonilurea dengan metformin tidak dapat mencapai kadar glukosa tersebut sampai dengan normal, namun tercapainya sasaran terapi tidak dapat ditentukan. Target terapi DM menurut PERKENI (2015) [2] ditentukan dari kadar HbA1c dalam tiga bulan terapi, sedangkan di puskesmas pemeriksaan tersebut tidak dilakukan karena biaya yang cukup tinggi. Akan tetapi menurut penelitian Shimpi et.al tahun 2009, diketahui bahwa target gula darah pada pasien diabetes yaitu GDP 80 – 120 mg/dl dan GD2PP <140 mg/dl. Jika mengacu pada penelitian ini, mayoritas pasien belum mencapai target terapi. Menurut PERKENI (2015) [2], di Indonesia pencapaian kontrol glikemik masih belum memuaskan, hanya sekitar 7 – 21 % pasien yang berhasil mencapai target. Faktor yang dapat mempengaruhi tercapainya target glukosa darah adalah umur pasien, penyakit penyerta yang di derita, dan interaksi obat [15].

Efek samping hipoglikemia yang terjadi pada 29,3% kasus penggunaan kombinasi obat sulfonilurea dan metformin menunjukkan bahwa penelitian ini sejalan dengan penelitian Eriksson (2016) [6] mengenai efek samping pada penggunaan sulfonilurea. Obat sulfonilurea bekerja dengan cara menstimulasi pelepasan insulin di sel beta pankreas, meningkatkan sensitivitas sel beta terhadap glukosa, dan menurunkan kadar glukosa dalam darah. Selain itu, sulfonilurea juga menyebabkan penekanan *output* glukosa hati semalam yang tinggi sehingga dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah puasa yang lebih besar, namun berdampak pada peningkatan risiko dari hipoglikemia [4]. Sedangkan metformin memiliki efek utama meningkatkan aksi insulin serta pemanfaatan glukosa yang dimediasi insulin dalam jaringan perifer seperti otot dan hati terutama setelah makan. Berbeda dengan sulfonilurea, metformin tidak menstimulasi sekresi insulin endogen sehingga tidak mempengaruhi angka kejadian hipoglikemia [16] [4].

### 3.2 Analisis Bivariat

Tabel 2 menunjukkan bahwa subjek yang mengalami hipoglikemia sebesar 29,3% dengan penggunaan obat terbanyak adalah glibenclamid-metformin yaitu 20,7%. Data tersebut menunjukkan bahwa penggunaan glibenclamid-metformin lebih menyebabkan efek samping hipoglikemia dibandingkan pada penggunaan glimepirid-metformin. Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan  $P = 0,004$  ( $P < 0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan kejadian efek samping hipoglikemia pada penggunaan glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin pasien diabetes melitus tipe-2.

**Tabel 2.** Penggunaan sulfonilurea-metformin dengan efek samping hipoglikemia

| Sulfonilurea           | Efek Samping Hipoglikemia |      |              |      | Total | OR    | 95% CI          | P value      |
|------------------------|---------------------------|------|--------------|------|-------|-------|-----------------|--------------|
|                        | Glikemi Normal            |      | Hipoglikemia |      |       |       |                 |              |
|                        | N                         | %    | N            | %    |       |       |                 |              |
| Glibenclamid-Metformin | 34                        | 29,3 | 24           | 20,7 | 58    | 0,295 | 0,125–<br>0,695 | <b>0,004</b> |
| Glimepirid-Metformin   | 48                        | 41,4 | 10           | 8,6  | 58    |       |                 |              |
| Total                  | 82                        | 70,7 | 34           | 29,3 | 116   |       |                 |              |

Hasil uji Chi-Square menunjukkan terdapat perbedaan kejadian efek samping hipoglikemia pada penggunaan glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin pasien diabetes melitus tipe-2. Hal ini sejalan dengan penelitian Leonard et.al tahun 2018 [7] yang menyatakan bahwa sulfonilurea berhubungan dengan kejadian hipoglikemia. Selain itu, penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Mantovani et.al tahun 2016 [10] yang mengatakan bahwa diantara obat hipoglikemia oral, glibenclamid dan glimepirid memiliki efek samping hipoglikemia yang cukup tinggi. Efek pada kedua jenis obat ini lebih banyak terjadi karena pemberian obat ini sering dilakukan oleh tenaga medis dibandingkan obat sulfonilurea lainnya. Pada penelitian Malinda et.al (2015) [17] mengenai gambaran penggunaan obat antidiabetik, 12,4% pasien menggunakan glibenclamid dan 7,2% pasien menggunakan glimepirid dari keseluruhan obat antidiabetik yang tersedia. Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah glibenclamid 5 mg perhari (2 kali minum) dan glimepirid 2 mg perhari.

Penelitian ini juga menunjukkan penggunaan kombinasi obat glibenclamid-metformin lebih menyebabkan efek samping hipoglikemia dibandingkan penggunaan glimepirid-metformin. Hasil tersebut selaras dengan penelitian dari Mantovani et.al tahun 2016 [10] yang menyebutkan bahwa glibenclamid menyebabkan 54,5% dari kasus hipoglikemia sedangkan glimepirid hanya 11,3% dari kasus dan membenarkan pernyataan Sulistianingsih (2017) [3] yaitu glimepirid secara bermakna menurunkan angka kejadian hipoglikemia. Penelitian lain yang memiliki hasil serupa juga dilakukan oleh Rani et.al (2014) [18] yang menyatakan bahwa glimepirid menurunkan angka kejadian hipoglikemia dibandingkan glibenclamid pada pasien diabetes tipe-2. Secara tidak langsung penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dari Ha et.al (2012) [11] dan penelitian Kim et.al (2011) [12] yang menyatakan glimepirid lebih sering menyebabkan hipoglikemia dibandingkan glibenclamid. Hasil ini dapat terjadi karena glimepirid merupakan obat sulfonilurea terbaru dari generasi kedua sehingga efek samping yang diketahui sudah diminimalisir. Glimepirid memiliki afinitas ikatan pada sel beta lebih rendah, laju pergantian yang lebih tinggi, dengan laju disosiasi yang sembilan kali lebih cepat dibandingkan glibenclamid [3]. Selain itu, glimepirid mensekresi insulin dengan jumlah yang lebih sedikit dalam keadaan puasa dan 2 jam setelah puasa tanpa kehilangan kemanjurannya dalam menurunkan kadar glukosa [19]. Kemampuannya dalam menekan produksi insulin diantara waktu makan dan selama aktivitas lebih baik daripada glibenclamid sehingga dapat meminimalkan risiko efek samping hipoglikemia [3].

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Kota Tangerang Selatan tentang perbandingan penggunaan obat glibenclamid-metformin dan glimepirid-metformin terhadap efek samping hipoglikemia dapat disimpulkan bahwa dari 116 subjek yang diteliti, mayoritas berada pada kelompok usia 45 – 55 tahun (83,6%) dengan jenis kelamin perempuan (72,4%), BMI normal (60,3%), memiliki GDP dan GD2PP tinggi (74,1% dan 75%), serta rutin mengunjungi puskesmas (61,2%). Gambaran pemakaian obat

antihyperglykemi oral golongan sulfonilurea yaitu glibenclamid (50%) dan glimepirid (50%). Dari 116 subjek sebanyak 34 orang (29,3%) mengalami hipoglikemia atau memiliki riwayat hipoglikemia. Penggunaan glibenclamid-metformin lebih menyebabkan efek samping hipoglikemia (20,7%) dibandingkan pada penggunaan glimepirid-metformin (8,6%).

#### Daftar Pustaka

- [1] Kemenkes RI. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. Pus Data dan Inf Kementrian Kesehat RI. 2019;1–10.
- [2] PERKENI. PERKENI. Pengelolaan dan Pencegah Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. 2015;
- [3] Sulistianingsih DP. Sulfonilurea sebagai terapi tambahan lini pertama. 2009;2.
- [4] Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. Oral hypoglycemic drugs: Pathophysiological basis of their mechanism of action. *Pharmaceuticals*. 2010;3(9):3005–20.
- [5] Pourvaghari MJ, Bahram ME, Sayyah M, Khoshemehry S, Wang Y, Meng R-W, et al. Adiponectin, insulin sensitivity and diabetic retinopathy in latinos with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;11(1):3348–55. Available from: <http://ejer.org/journal/view.php?number=2013600326%0Ahttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=99098037&site=ehost-live%0Ahttp://www.nature.com/articles/s41598-017-18709-9>
- [6] Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016;117:39–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.055>
- [7] Leonard CE, Han X, Brensinger CM, Bilker WB, Cardillo S, Flory JH, et al. Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(1):9–18.
- [8] Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: The EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1598–604.
- [9] Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition*. Vols. 1–2, Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2012. 1–2569 p.
- [10] Mantovani A, Grani G, Chioma L, Vancieri G, Giordani I, Rendina R, et al. Severe hypoglycemia in patients with known diabetes requiring emergency department care: A report from an Italian multicenter study. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2016;5:46–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2016.08.004>
- [11] Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, et al. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. *Diabetes Metab J*. 2012;36(4):280–4.
- [12] Kim JT, Oh TJ, Lee YA, Bae JH, Kim HJ, Jung HS, et al. Increasing trend in the number of severe hypoglycemia patients in Korea. *Diabetes Metab J*. 2011;35(2):166–72.
- [13] Fitriyani. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Kecamatan Citangkil dan Kecamatan Pulo Merak, Kota Cilegon [Internet]. 2012 [cited 2020 Jan 12]. Available from: <http://lib.ui.ac.id/file?file=digital/2016-12/20440387-S-PDF-Fitriyani.pdf>
- [14] Sujaya IN, Pramantara IDP. Pola konsumsi makanan tradisional Bali sebagai faktor risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 di Kabupaten Tabanan. 2008;
- [15] Dewi PL, Rahmawati FA. Pola Penggunaan Obat Antidiabetik dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tercapainya Target Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus. 2016;
- [16] Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820–7.
- [17] Malinda H, Rahmawati, Herman H. Gambaran penggunaan obat antidiabetik pada pengobatan

- pasien diabetes melitus tipe II rawat jalan di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar. As-Syifaa. 2015;07(01):93–102.
- [18] Rani M, Yadav S, Choudhary S, Sharma S, Pandey SM. Incidence of Hypoglycemia and Other Side Effects in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Glimpiride versus Glibenclamide. *Int J Heal Sci Res.* 2014;4(February):68–72.
- [19] Basit A, Fawwad A. Glimepiride : evidence-based facts , trends , and observations. 2012;463–72.