Journal of Innovative and Creativity
Journal Homepage: https://joecy.org/index.php/joecy
e-mail: journaljoecy@gmail.com

Faculty of Education
University of Pahlawan Tuanku Tambusai
ISSN 2775-771X (Online)
ISSN 2962-570X **(Printed)**
6 (2) 2026, Page: 28605-28611

Efek Samping Gastrointestinal pada Pasien Lansia Diabetes Melitus Tipe 2 Pengguna Metformin

Ega Putri Antasya[1], Eko Retnowati[2], [3]Intan Adevia Rosnarita
Universitas Muhammadiyah Kudus
Corresponding Author: [1]Eko Retnowati, Retno, ekoretnowati@umkudus.ac.id
[2]Ega Putri Antasya, Ega, 82022050078@std.imku.ac.id
[3]Intan Adevia Rosnarita, Intan, intanadevia@umkudus.ac.id

Published: May , 2026

ABSTRACT

The high prevalence of type 2 diabetes mellitus in the elderly makes metformin a commonly used first-line therapy, although it is often associated with gastrointestinal side effects that can affect patient comfort and adherence. This study aimed to identify the characteristics of elderly patients, patterns of metformin use, the occurrence of gastrointestinal side effects, and to analyze the relationship between duration of use and the number of medications with these side effects. This was an analytical observational study with a cross-sectional approach conducted on outpatients at Sunan Kudus Islamic Hospital using purposive sampling. Data were collected from medical records and interviews and analyzed using the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests. The results showed that most patients were aged 60–69 years with uncontrolled blood glucose levels, and commonly used metformin at a dose of 500 mg twice daily before meals, with a duration of use mostly 0–1 year and more combination therapy than monotherapy. Gastrointestinal side effects such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, and bloating were mostly mild to moderate. There was a significant relationship between duration of use and vomiting (p=0.043), diarrhea (p=0.023), abdominal pain (p=0.019), and bloating (p=0.031), as well as between the number of medications and diarrhea (p=0.010), abdominal pain (p=0.003), and bloating (p=0.031). In conclusion, longer use of metformin and combination therapy increase the risk of gastrointestinal side effects, which may reduce comfort, lower adherence, and potentially worsen blood glucose control, so therapy optimization and regular monitoring are needed.

Keywords: *Metformin, Side effects, Type 2 Diabetes Mellitus, Gastrointestinal*

ABSTRAK

Berdasarkan tingginya prevalensi diabetes melitus tipe 2 pada lansia, penggunaan metformin sebagai terapi lini pertama sering dikaitkan dengan munculnya efek samping gastrointestinal yang berpotensi memengaruhi kenyamanan dan kepatuhan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik pasien lansia, pola pemberian terapi metformin, kejadian efek samping gastrointestinal, serta menganalisis hubungan lama penggunaan dan jumlah obat terhadap efek samping tersebut. Metode penelitian menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectiona*l pada pasien rawat jalan di Rumah Sakit Islam Sunan Kudus dengan teknik *purposive sampling*. Data diperoleh melalui rekam medis dan wawancara, kemudian dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney dan Uji Kruskal Wallis. Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien berusia 60–69 tahun dengan kondisi gula darah tidak terkontrol. Penggunaan metformin dosis 2 × 500 mg sebelum makan, dengan durasi penggunaan terbanyak 0–1 tahun serta penggunaan kombinasi obat yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi. Efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, nyeri perut, dan kembung ditemukan dengan dominasi tingkat ringan hingga sedang. Analisis menunjukkan adanya hubungan signifikan antara lama penggunaan dengan kejadian muntah (p=0,043), diare (p=0,023), nyeri perut (p=0,019), dan kembung (p=0,031), serta hubungan signifikan antara jumlah obat dengan diare (p=0,010), nyeri perut (p=0,003), dan kembung (p=0,031). Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa lama penggunaan dan terapi kombinasi meningkatkan risiko efek samping gastrointestinal, yang berdampak pada penurunan kenyamanan, kepatuhan terapi, serta berpotensi memperburuk kontrol glikemik, sehingga diperlukan optimalisasi terapi dan pemantauan berkelanjutan.

Kata kunci: Metformin, Efek samping, Diabetes Melitus Tipe 2, Gastrointestinal

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Atibution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang termasuk dalam sindrom metabolik dan ditandai oleh resistensi insulin sehingga tubuh tidak mampu mengatur kadar glukosa darah secara efektif (Retnowati & Lestari, 2022). Kondisi ini menyebabkan hiperglikemia kronis yang berisiko menimbulkan berbagai komplikasi sistemik apabila tidak ditangani dengan baik. Diabetes melitus tipe 2 menjadi tipe yang

paling banyak ditemukan dan berkaitan dengan faktor usia serta perubahan metabolik jangka panjang. Jumlah penderita diabetes di dunia terus meningkat dari 463 juta orang dewasa menjadi proyeksi 578 juta pada tahun 2030 sehingga menjadi tantangan besar bagi sistem pelayanan kesehatan global (Ayu *et al*., 2023). Peningkatan prevalensi juga terjadi di Indonesia dari 6,2% pada tahun 2019 menjadi 10,8% pada tahun 2021 dengan Jawa Tengah sebagai salah satu wilayah dengan beban kasus tinggi termasuk Kabupaten Kudus (Lin *et al*., 2025).

Metformin merupakan terapi lini pertama yang digunakan karena efektif menurunkan kadar glukosa darah serta memiliki manfaat terhadap metabolisme. Penggunaan metformin sering menimbulkan efek samping gastrointestinal seperti mual diare muntah dan nyeri perut yang dapat menurunkan kepatuhan pasien. Risiko efek samping lebih tinggi pada pasien lansia akibat penurunan fungsi organ serta toleransi obat yang lebih rendah (Widiasari *et* al., 2021). Dosis tinggi serta penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping tersebut sehingga diperlukan perhatian dalam penggunaannya (Nabrdalik *et al*., 2022)

Faktor terapi seperti lama penggunaan serta jumlah obat yang dikonsumsi berperan terhadap munculnya efek samping gastrointestinal. Polifarmasi pada pasien lansia berpotensi meningkatkan risiko interaksi obat serta gangguan saluran cerna. Evaluasi terhadap faktor-faktor tersebut diperlukan untuk meningkatkan keamanan terapi (Xie *et al*., 2024). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh waktu minum dosis lama penggunaan serta jumlah obat terhadap kejadian efek samping gastrointestinal pada pasien lansia diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Islam Sunan Kudus (Nursela *et al*., 2025)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* untuk menganalisis hubungan antara pemberian terapi metformin dengan kejadian efek samping gastrointestinal pada pasien lansia diabetes melitus tipe 2. Data diperoleh dari rekam medis dan wawancara pasien di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Islam Sunan Kudus selama periode penelitian. Populasi penelitian mencakup seluruh pasien lansia diabetes melitus tipe 2 yang mendapatkan terapi metformin. Sampel ditentukan menggunakan teknik purposive sampling berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga diperoleh responden yang memenuhi syarat penelitian *(*sugiyono *et al*., 2020). Kriteria inklusi meliputi pasien lansia pengguna metformin yang bersedia menjadi responden, sedangkan kriteria eksklusi mencakup pasien dengan data rekam medis tidak lengkap. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik pasien berupa usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, kadar gula darah sewaktu, serta lama terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 (Wirayudha *et al*., 2025). Data terapi mencakup waktu minum, dosis, lama penggunaan, serta jumlah obat yang dikonsumsi. Data kejadian efek samping gastrointestinal diperoleh melalui wawancara yang meliputi keluhan mual, diare, kembung, dan nyeri perut beserta tingkat keparahannya. Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk menggambarkan karakteristik pasien, pola terapi, serta kejadian efek samping, sedangkan analisis bivariat menggunakan uji chi square dengan tingkat signifikansi $\alpha = 0,05$ menggunakan perangkat lunak SPSS (Adevia, n.d.).

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Pasien

Penelitian ini melibatkan 366 pasien lansia diabetes melitus tipe 2 yang menjalani rawat jalan di Rumah Sakit Islam Sunan Kudus selama periode penelitian. Distribusi karakteristik pasien ditentukan berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, kadar gula darah sewaktu, serta lama terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 dan disajikan dalam bentuk tabel.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Frekuensi (n= 366)	Presentase(%)
Usia		
60-69 tahun	298	81,4
70-79 tahun	56	15,3
>80 tahun	18	3,3
Jenis kelamin		

Laki laki	176	48,1
perempuan	190	59,9
Pendidikan		
Tidak sekolah	87	23,8
SD	82	22,4
SMP	56	15,3
SMA	72	19,7
Diploma/S1	69	18,9
Pekerjaan		
Bekerja	174	52,5
Tidak bekearja	192	47,5
Gula Darah Sewaktu		
< 200 mg/dL = Terkontrol	47	12,8
≥ 200 mg/dL = Tidak terkontrol	319	87,2
Lama terdiagnosis		
<5 tahun	192	47,5
>5 tahun	174	52,5

Tabel 2. Karakteristik Pemberian Terapi Metformin

Karakteristik	Frekuensi (n)	Presentase
Dosis		
1 x 500 mg	142	38,8
2 x 500 mg	153	41,8
3 x 500 mg	71	19,4
Waktu minum		
AC	252	68,9
PC	114	31,1
Lama penggunaan metformin		
0-1 tahun	145	39,6
0-5 tahun	130	35,5
>5 tahun	91	24,9
Jumlah obat		
Metformin +obat komorbid	252	68,9
Metformin saja	114	31,1

Tabel 3 Kejadian Efek Samping Gastrointestinal

Tingkat efek samping	**Mual (n,%)**	**Muntah (n, %)**	**Diare (n, %)**	**Nyeri perut (n, %)**	**Kembung (n, %)**
Tidak ada	125(34,2)	147(40,2)	215(58,7)	221(60,4)	168(45,9)
Ringan	109(29,8)	95(26,0)	58(15,8)	81(22,1)	111(30,3)
Sedang	98(24,8)	87(23,8)	57(15,6)	64(17,5)	62(16,9)
Berat	34(9,3)	37(10)	36(9,8)		25((6,8)

Tabel 4 Hubungan Lama Penggunaan Obat Dengan Efek Samping Gastrointestinal

Jenis efek samping	Lama penggunaan metformin	N(%)	Mean rank	P Value
Mual	0 - 1 tahun	145	185.11	
	1 – 5 tahun	130	189.12	
	> 5 tahun	91	172.91	**0,488**
Muntah	0 - 1 tahun	145	168.27	
	1 – 5 tahun	130	198.57	
	> 5 tahun	91	186.24	**0,043**
Diare	0 - 1 tahun	145	188.92	
	1 – 5 tahun	130	193.72	
	> 5 tahun	91	160.26	**0,023**
Nyeri perut	0 - 1 tahun	145	181.86	
	1 – 5 tahun	130	199.14	
	> 5 tahun	91	163.77	**0,019**
Kembung	0 - 1 tahun	145	180.90	
	1 – 5 tahun	130	199.69	
	> 5 tahun	91	164.52	**0,031**

Tabel 5 Hubungan Jumlah Obat Dengan Efek Samping Gastrointestinal

Jenis efek samping	Waktu minum	N(%)	Mean rank	P Value
Mual	Metformin saja	109	174.84	
	Metformin + obat lain	207	187.17	**0,286**
Muntah	Metformin saja	109	183.34	
	Metformin + obat lain	207	183.57	**0,984**
Diare	Metformin saja	109	164.05	
	Metformin + obat lain	207	191.75	**0,010**

Nyeri perut	Metformin saja	109	161.15	
	Metformin + obat lain	207	192.98	**0,003**
Kembung	Metformin saja	109	166.36	
	Metformin + obat lain	207	190.77	**0,031**

PEMBAHASAN

Mayoritas pasien dalam penelitian ini berada pada kelompok usia lanjut, khususnya 60–69 tahun, yang mencerminkan tingginya kerentanan populasi lansia terhadap diabetes melitus tipe 2. Proses penuaan berkontribusi terhadap penurunan fungsi sel beta pankreas, peningkatan resistensi insulin, serta perubahan metabolisme yang kompleks sehingga memperburuk regulasi glukosa. Proporsi perempuan yang lebih tinggi menunjukkan adanya pengaruh hormonal, terutama penurunan estrogen pascamenopause yang berperan dalam peningkatan resistensi insulin (Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Tingkat pendidikan yang relatif rendah berimplikasi pada keterbatasan literasi kesehatan yang berdampak pada pemahaman terapi dan kepatuhan pengobatan. Kondisi ini berpotensi meningkatkan risiko komplikasi kronis, menurunkan kualitas hidup, serta memperbesar beban sistem pelayanan kesehatan akibat kebutuhan terapi jangka Panjang (Wardhany *et al.*, 2024).

Sebagian besar pasien menunjukkan kadar gula darah sewaktu yang tidak terkontrol, mengindikasikan bahwa pengelolaan glikemik belum mencapai target terapeutik. Keadaan ini mencerminkan adanya interaksi kompleks antara kepatuhan terapi, pola makan, aktivitas fisik, serta keberadaan penyakit penyerta (Care & Suppl, 2024).Distribusi lama terdiagnosis yang hampir seimbang menunjukkan bahwa baik pasien dengan durasi penyakit singkat maupun lama tetap memiliki risiko kontrol glikemik yang buruk (Derosa *et al.*, 2017). Dampak klinis dari kondisi ini meliputi peningkatan risiko komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, percepatan progresivitas penyakit, serta peningkatan angka morbiditas dan mortalitas (Sukirawati, 2025). Ketidaktercapaian target glikemik juga berimplikasi pada meningkatnya kebutuhan intensifikasi terapi yang dapat memperbesar risiko efek samping obat (Kilwakit & Bertorio, 2024).

Karakteristik terapi menunjukkan dominasi penggunaan metformin dosis 2 × 500 mg sebagai regimen standar dalam praktik klinis. Pola konsumsi sebelum makan yang masih tinggi berpotensi memperburuk iritasi saluran cerna akibat efek lokal metformin pada mukosa usus dan peningkatan aktivitas metabolik di lumen gastrointestinal (Nabrdalik *et al.*, 2022). Lama penggunaan yang didominasi fase awal terapi menunjukkan adanya proses adaptasi tubuh terhadap obat, termasuk perubahan mikrobiota usus dan peningkatan hormon inkretin seperti GLP-1(Campagnoli *et al.*, 2025). Penggunaan terapi kombinasi yang lebih tinggi dibandingkan monoterapi meningkatkan kompleksitas pengobatan serta risiko interaksi obat (Putri *et al.*, 2021). Dampak dari kondisi ini meliputi peningkatan kejadian efek samping, penurunan kepatuhan pasien, serta potensi terjadinya penghentian terapi secara mandiri yang dapat memperburuk kontrol glikemik (Magister *et al.*, 2023).

Efek samping gastrointestinal yang ditemukan berupa mual, muntah, diare, nyeri perut, dan kembung dengan dominasi derajat ringan hingga sedang mencerminkan profil tolerabilitas metformin yang masih dapat diterima. Mekanisme terjadinya efek samping ini berkaitan dengan peningkatan motilitas usus, perubahan komposisi mikrobiota, serta akumulasi efek lokal obat pada saluran cerna (Cicih *et al.*, 2022). Lama penggunaan metformin terbukti berhubungan signifikan dengan beberapa efek samping seperti muntah, diare, nyeri perut, dan kembung, yang menunjukkan adanya dinamika respons tubuh terhadap paparan jangka Panjang (Alhara Yuwanda *et al.*, 2025). Penggunaan kombinasi obat juga berhubungan signifikan dengan peningkatan kejadian diare, nyeri perut, dan kembung akibat efek sinergis antar obat pada sistem gastrointestin (Febriyanti *et al.*, 2023).

Dampak klinis dari efek samping gastrointestinal tidak hanya terbatas pada ketidaknyamanan fisik, tetapi juga berpengaruh terhadap kepatuhan terapi dan keberhasilan pengobatan. Gejala seperti diare dan nyeri perut dapat menyebabkan penurunan asupan nutrisi, dehidrasi, serta gangguan keseimbangan elektrolit, terutama pada pasien lansia (Chaker *et al.*, 2025). Kondisi tersebut berpotensi menyebabkan penghentian atau penurunan dosis obat secara mandiri yang berujung pada memburuknya kontrol glikemik (Aoki *et al.*, 2026). Penurunan kepatuhan akibat efek samping telah terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi jangka panjang dan penurunan kualitas hidup pasien (Pratama, 2025). Temuan ini menegaskan pentingnya pendekatan individualisasi terapi, edukasi penggunaan obat yang tepat, serta pemantauan berkelanjutan guna meminimalkan efek samping dan mengoptimalkan luaran klinis pasien diabetes melitus tipe 2 (Rahayu *et al.*, 2024).

KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa pasien lansia diabetes melitus tipe 2 didominasi usia 60–69 tahun dengan sebagian besar kondisi glikemik tidak terkontrol, mencerminkan kompleksitas pengelolaan penyakit. Terapi metformin diberikan dalam dosis standar, namun pola penggunaan yang kurang tepat dan tingginya terapi kombinasi meningkatkan risiko efek samping gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, nyeri perut, dan kembung dengan berbagai tingkat keparahan. Lama penggunaan obat berhubungan signifikan dengan beberapa efek samping, sementara terapi kombinasi turut meningkatkan risiko gangguan gastrointestinal. Dampak yang ditimbulkan meliputi penurunan kenyamanan, kepatuhan terapi, kontrol glikemik, serta peningkatan risiko komplikasi jangka panjang. Temuan ini menegaskan pentingnya optimalisasi regimen terapi, edukasi pasien, dan pemantauan berkelanjutan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

Adevia, I. (n.d.). metode penelitian konsep,desain, dan analisis data.

Alhara Yuwanda, Megi Maulina, Nopratilova, Ahda Sabila, R. A. (2025). Education on the Importance of Understanding the Impact and Side Effects of Metformin. 12, 3463–3472. Aoki, A., Mizu, D., Higashi, H., & Yamashita, J. (2026). Metformin-Associated Encephalopathy as a Rare but Serious Adverse Effect : A Case Report Case Presentation. 18(1), 4–9. https://doi.org/10.7759/cureus.101758

Campagnoli, L. I. M., Varesi, A., Fahmideh, F., Hakimizad, R., Petkovic, P., Barbieri, A., Marchesi, N., & Pascale, A. (2025). From Diabetes to Degenerative Diseases: The Multifaceted Action of Metformin. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(19), 1–46. https://doi.org/10.3390/ijms26199748

Care, D., & Suppl, S. S. (2024). *Introduction and Methodology : Standards of Care in Diabetes — 2024*. *47*(January), 1–4.

Chaker, F., Kallel, A., Khessairi, N., Yazidi, M., Oueslati, I., Chatti, H. A., Feki, M., & Chihaoui, M. (2025). *Metformin efficacy and tolerance according to genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 in Tunisian patients with type 2 diabetes. Frontiers in Endocrinology, 16(June), 1–8. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1536402*

Cicih, A., Aligita, W., & Susilawati, E. (2022). *A Review: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin-herb interactions Review : Interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik metformin-herbal. Jurnal Ilmiah Farmasi (Scientific Journal of Pharmacy), 18(1), 13–25. http://journal.uii.ac.id/index.php/JIF*

Derosa, G., D'Angelo, A., Romano, D., & Maffioli, P. (2017). *Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. Drug Design, Development and Therapy, 11, 1481–1488. https://doi.org/10.2147/DDDT.S131670*

Febriyanti, A. P., Ramadhani, R., Atmaja, D., Oktaviani, H. C., Wijaya, D., Farmasi, P. S., Maulana, U. I. N., & Ibrahim, M. (2023). Analisis Peresepan Polifarmasi Pada Pasien Geriatri dengan Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Beers Criteria 2023. 9(2), 613–620.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6275. Published 2020 Aug 30. doi:10.3390/ijms21176275. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 1–34.

In, P., Therapy, M., Affecting, T. H. E., & At, F. (2023). Prevalensi Efek Samping Gangguan Gastrointestinal Terapi Metformin Pada Pasien DM Type 2 Dan Faktor Yang Mempengaruhinya Di Puskesmas Kecamatan Pasar Rebo Tahun 2020. 17(Dm), 1–9. https://doi.org/10.36082/qjk.v17i1.327

Kilwakit, A., & Bertorio, M. J. (2024). Kontrol glikemik dan analisis efek samping metformin dibandimgkan dengan kombinasi metformin-pioglitazone pada pasien diabetes melitus tipe 2 di rumah sakit x yogyakarta Diabetes melitus atau penyakit kencing manis adalah salah satu gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan adanya penigkatan kadar gula dalam darah , puasa dan vaskular Menurut Internasional diabetes federation tahun 2021 , bahwa Indonesia tinggi yaitu berada pada peringkat ke-5 di dunia setelah Cina , India , Pakistan dan prevalensi diabetes di Negara Indonesia sebesar 2 % angka tersebut mengalami dari Riskesdas diabetes melitus di Daerah Istimewa Yogyakarta sebesar 23 , 3 %. Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah . Penyebab diabetes melitus yaitu faktor genetik mengembangkan diabetes , pengelolaan dan pencegahan penyakit diabetes terbagi menjadi dua kategori utama , Penyakit penyerta mikrovaskular. 2(1), 45–53.

Lin, K., Wang, R., Li, T., Zuo, Y., Yang, S., Dong, D., & Zhu, Y. (2025). *Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in Antimicrobial Drug Pharmacokinetics : Mechanisms , Drug – Drug Interactions , and Clinical Implications*.

Magister, S., Klinik, F., & Padjadjaran, U. (2023). Pengaruh Faktor Usia , Polifarmasi , dan Komorbiditas terhadap Drug- Related Problems pada Pasien Diabates Melitus Tipe 2 *The Influence of Age , Polypharmacy , and Comorbidities on Drug-Related Problems in Patiens with Type 2 Diabetes Mellitus*. *12*(3). https://doi.org/10.15416/ijcp.2023.12.3.61902

Nabrdalik, K., Skonieczna-Żydecka, K., Irlik, K., Hendel, M., Kwiendacz, H., Łoniewski, I., Januszkiewicz, K., Gumprecht, J., & Lip, G. Y. H. (2022). *Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. Frontiers in Endocrinology*, *13*(September), 1–17. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975912

Nursela, Leny, B., Natasari, I., & Furqani, N. (2025). *Journal of pharmaceutical*. *3*(1), 22–29.

Pratama, A. (2025). *Mekanisme Kerja Obat Anti Diabetes Golongan Biguanid Dan Sulfonilurea Tinjauan Kimia Medisinal*. *9*(20), 2981–2986.

Putri, A., Np, M., Untari, E. K., & Rizkifan, S. (n.d.). PENGARUH USIA PASIEN DAN DOSIS TERHADAP EFEK SAMPING METFORMIN PADA PASIEN DIABETES TIPE 2. 8(2), 51–56.

Rahayu, S., Julaiha, S., Ardini, D., May Indriyani Jurusan Farmasi, D., Kemenkes Tanjung Karang, P., & Lampung, B. (2024). Gambaran Efek Samping Obat Beradasarkan Usia, Cara Minum, danDosis Obat Metformin pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology*, *1*(1), 7–16. https://ejurnal.poltekkes-tjk.ac.id/index.php/pj

Retnowati, E., & Lestari, D. R. (2022). *he relationship of combination oral diabetic and hypertension to drug interactions in outpatients puskesmas h*ubungan kombinasi oral diabetes dan hipertensi terhadap interaksi obat pada pasien rawat jalan puskesmas kedung-1. 458–468.

Rongcai, R. E. N., Guoxiong, W. U., & Ming, C. A. I. (n.d.). metode penelitian kuantitatif kualitatif prof Dr. Sugiyono.

Sukirawati. (2025). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*. *9*(1), 48–55.

Wardhany, F. K., Mukti, A. W., & Purbosari, I. (2024). Evaluasi Resep Polifarmasi Pada Pasien Geriatri Yang Terdiagnosa Diabetes Melitus Tipe 2 (Penelitian Ini Dilakukan Di Rsud Haji Provinsi Jawa Timur). 5(September), 8831–8847.

Widiasari, K. R., Wijaya, I. M. K., & Suputra, P. A. (2021). Widiasari, K. R., Wijaya, I. M. K., & Suputra, P.a., (2021). *Ganesha Medicine*, *1*(2), 114.

Wirayudha, S. A., Agusaputra, H., & Hernanda, P. Y. (2025). *Analisis Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Dukuh Kupang Surabaya. September*.

Xie, C., Iroga, P., Bound, M. J., Grivell, J., Huang, W., Jones, K. L., Horowitz, M., Rayner, C. K., & Wu, T. (2024). *Impact of the timing of metformin administration on glycaemic and glucagon-like peptide-1 responses to intraduodenal glucose infusion in type 2 diabetes: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. Diabetologia, 67(7), 1260–1270.*