

Efek Pemberian Metformin dan Metformin+Glimepiride Terhadap Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Effect of metformin and metformin+glimepiride on outcome HbA1c in type 2 diabetes mellitus

Fitri Apriliany^{1*}, Elis Cholisah², Karina Erlianti³

¹ Bumigora University

² Magister Medical Sciences, University of Cyberjaya, Malaysia

³ University of Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari Banjarmasin

Submitted: 12-01-2022

Revised: 16-03-2022

Accepted: 30-06-2022

Corresponding : Fitri Apriliany; Email : fitriapriany19@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes adalah penyakit metabolik kronik dan penatalaksanaan DM dimulai dengan melakukan pola hidup sehat bersamaan dengan pemberian terapi obat antidiabetes. Metformin adalah obat lini pertama dalam penatalaksanaan DM. Pemberian terapi kombinasi diberikan jika kadar gula darah dan kadar HbA1c tidak dapat terkontrol dengan terapi tunggal. Oleh karena itu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian metformin dan metformin+glimepiride dalam mengontrol penurunan kadar HbA1c. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosa diabetes, mendapat terapi antidiabetik oral minimal 6 bulan, memiliki rekam medik lengkap. Kriteria eksklusi meliputi pasien DM yang mendapat terapi insulin, pasien TBC dan wanita hamil atau menyusui. Data sosiodemografi, gambaran pola persepsian dan Ketercapaian kadar HbA1c digambarkan secara deskriptif. Analisis data menggunakan uji *Wilcoxon*. Responden pada penelitian ini sebanyak 69 pasien yang didominasi oleh wanita (71%). Jenis terapi yang digunakan adalah metformin (59,4%) dan metformin+glimepiride (40,6%). Ketercapaian kadar HbA1c metformin+glimepiride (67,9%), metformin (48,8%). Selisih penurunan kadar HbA1c dengan metformin diperoleh hasil $-0,31\% \pm 0,38$ mg/dL dan metformin+glimepirid $-0,33\% \pm 0,54$ mg/dL ($p = 0,000$). Hal ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pada metformin tunggal pada penurunan kadar HbA1c dan penambahan glimepiride (metformin+glimepiride) terhadap penurunan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 yang sudah gagal di terapi dengan metformin. Implikasi penelitian ini adalah sebagai masukan untuk panduan pedoman tatalaksana yang komprehensif yang dapat digunakan dalam upaya menurunkan prevalensi DM. Tata kelola yang baik sangat diperlukan untuk mencapai *outcome* terapi.

Kata Kunci: Diabetes; Efek; Glimepirid; HbA1c; Metformin

ABSTRACT

Diabetes is a chronic metabolic disease and management of DM begins with a healthy lifestyle with early administration of antidiabetic drug. Metformin is the first line therapy in the management of DM. Combination therapy is given if blood sugar level and HbA1c level cannot be controlled with single therapy. This study aimed to determine the effect of giving metformin and metformin+glimepiride on HbA1c levels in DM2 patients. The inclusion criteria were patients DM, received oral antidiabetic at least 6 months, completed medical record, and can speak Indonesia. Exclusion criteria included DM patients receiving insulin therapy, TB patients, patients with mental disorders, and pregnant/breastfeeding women. Sociodemographic data, description of prescribing patterns, and achievement of HbA1c levels were described descriptively. Data analysis using the Wilcoxon test. Respondents in this study were 69 patients, dominated by women (71%). The types of therapy used were metformin (59.4%) and metformin+glimepiride (40.6%). Achievement of metformin + glimepiride HbA1c levels (67.9%), metformin (48.8%). The difference in decreasing HbA1c levels with metformin ($-0.31\% \pm 0.38$ mg/dL) and metformin+glimepiride $-0.33\% \pm 0.54$ mg/dL ($p = 0.000$). The results of the analysis showed that there is a significant effect of metformin alone on decreasing HbA1c levels and the addition of glimepiride (metformin + glimepiride) on reducing HbA1c levels in diabetes cannot be controlled with metformin. The implication of this study is as input for comprehensive management guidelines that can be used in an effort to reduce the prevalence of DM. Good management is needed to achieve therapeutic outcomes.

Keywords: Diabetes; Effect; Glimepiride; HbA1c, Metformin

PENDAHULUAN

Diabetes adalah penyakit metabolik kronik yang menjadi masalah kesehatan di dunia yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal dengan angka kejadian yang meningkat dari tahun ke tahun^{1,2}. Menurut IDF (*International Diabetes Federation*) *Diabetes Ninth Edition* 2019 menjelaskan bahwa penyandang DM di dunia pada tahun 2019 sebanyak 463 juta orang dewasa dan diperkirakan meningkat pada tahun 2030 sebanyak 578 juta orang dan tahun 2045 sebanyak 700 juta orang dengan jumlah peningkatan sebanyak 51%. Prevalensi diabetes pada perempuan sebanyak 9% dan laki-laki 9,65%. Prevalensi meningkat dengan seiring bertambahnya usia menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada usia 65-79 tahun dan Indonesia menempati peringkat 7 di dunia dengan penderita diabetes sebanyak 10,7 juta orang².

Penyakit diabetes ini tidak dapat disembuhkan secara total tetapi dapat dikontrol sehingga pengobatannya memerlukan terapi seumur hidup³. Kadar HbA1c adalah kriteria utama dalam manajemen glukosa darah. Pencapaian target kadar HbA1c menunjukkan pengurangan komplikasi mikrovaskular pada dm tipe 1 dan 2. Strategi untuk mencapai kadar HbA1c < 7,5% adalah dengan memberikan terapi antidiabetik tunggal dan ketika kadar HbA1c > 7,5% maka diberikan terapi kombinasi. Metformin adalah terapi lini pertama pengobatan diabetes tipe 2 selama tidak terjadi kontraindikasi⁴. Ketika terapi tunggal dan perubahan gaya hidup tidak dapat mencapai target kadar HbA1c dalam waktu 3 bulan maka diberikan terapi tambahan metformin dan 1 dari 6 terapi diabetes seperti sulfonilurea, thiazolidindion, dipeptidil peptidase-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, glucagon like peptide-1 (GLP-1) agonist atau insulin basal⁵.

Sebuah studi menjelaskan metformin tunggal dapat menurunkan kadar HbA1c sebesar 1-1,12%. Mekanisme kerja metformin dengan meningkatkan sensitifitas insulin

sehingga insulin dapat digunakan efektif. Metformin juga dapat menurunkan produksi glukosa di hati⁶. Menurut Hameed, 2017, metformin dapat memperbaiki kadar gula darah dengan menurunkan kadar HbA1c sebanyak 1-1,5%. Selain itu, metformin tidak hanya memperbaiki komplikasi mikrovaskular tetapi juga mengurangi angka kematian akibat DM dan infark miokardial⁷.

Menurut Schlender (2017), penggunaan metformin menunjukkan keamanan dan efikasi yang bagus pada pasien DM tipe 2. Akan tetapi pada pasien geriatri dengan faktor risiko usia lebih 80 tahun, mempunyai riwayat gastrointestinal dan memiliki GFR \leq 60 ml/menit penggunaan metformin tidak diberikan lagi⁸. Mirip dengan penelitian Hameed, 2017 menjelaskan bahwa metformin memiliki efek samping utama pada gastrointestinal seperti diare, dyspepsia, nausea dan flatulen. Pada penelitian Hameed menjelaskan bahwa terdapat 3 group metformin yaitu Metformin *Immediate Release* (MIR), Metformin *Extended Release* (MXR) dan Metformin XR. Hasil menunjukkan bahwa ketiga group tersebut efektif menurunkan kadar HbA1c dan mengontrol kadar gula darah⁷. Menurut Khairinnisa, 2020, Sulfonilurea dapat mengurangi kadar HbA1c sebanyak 0,8 – 2,0 % dan kadar gula puasa sebesar 60 – 70 mg/dL. Sulfonilurea+metformin menjadi *second-line* untuk pasien yang belum mencapai target glukosa dengan menggunakan monoterapi⁹.

Hasil penelitian dilakukan oleh Wulandari, 2021 menjelaskan sulfonilurea ($p = 0,003$) dan biguanid ($p = 0,001$) sebagai monoterapi signifikan menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu kombinasi dari kedua nya juga signifikan menurunkan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol ($p = 0,010$)⁶. Studi yang dilakukan oleh KIM, 2014 menjelaskan pasien dengan terapi metformin/glimepiride *Fixed Dose Combination* (FDC) dapat mencapai kadar HbA1c <7% sebanyak 74.7%, dibandingkan dengan kelompok metformin 46.6% dengan signifikan ($p < 0,0001$)¹⁰.

Terdapat banyak faktor yang berhubungan dengan kontrol gula darah dan kadar HbA1c. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi akut dan kronis². Komplikasi kronis yang sering terjadi adalah komplikasi makrovaskular (penyakit arteri koroner, arteri perifer, stroke) dan mikrovaskular (neuropati, nefropati dan retinopati). Hal ini menyebabkan masalah yang signifikan terhadap peningkatan terjadinya mortalitas serta kualitas hidup pasien menjadi lebih rendah¹¹. Manajemen terhadap komplikasi akut dan kronis tersebut menjadi sangat penting untuk pengontrolan kadar gula darah dan HbA1c. tidak hanya itu, *outcome* klinis (kadar HbA1c) yang tidak terkontrol menyebabkan biaya rumah sakit menjadi meningkat¹². Sehingga membutuhkan penatalaksanaan yang terintegrasi baik dan komprehensif. Salah satu upaya tatalaksana yang komprehensif tersebut adalah dengan penelitian ini. Oleh karena itu dengan adanya penelitian ini maka dapat memberikan sumbangsih atau keterbaruan penelitian bagi ilmu pengetahuan yaitu dapat memberikan gambaran efek pemberian jenis terapi terhadap kadar HbA1c pasien DM tipe 2. Karena dalam pemilihan terapi antidiabetik disesuaikan dengan kebutuhan dan kondisi klinis pasien berdasarkan algoritma terapi yang disarankan oleh ADA (*American Diabetic Assosiation*) dan memperhatikan keamanan serta efektivitas obat. Oleh karena itu dalam memberikan terapi perlu mempertimbangkan jenis terapi untuk dapat meningkatkan *outcome* dan mengontrol kadar HbA1c. selain itu, klinisi dan pasien membutuhkan *evidence* terbaru yaitu dapat memberikan gambaran efek metformin dalam mengontrol kadar HbA1c dan efek penambahan glimepirid pada pasien yang gagal mengontrol kadar HbA1c dengan terapi tunggal. Berdasarkan pemaparan diatas, tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui efek pemberian metformin dan metformin+glimepiride dalam mengontrol penurunan kadar HbA1c pasien dm tipe 2

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara prospective pada bulan April-Mei 2019 di Instalasi Rawat Jalan Klinik Medika Antapani Bandung. Penelitian ini telah memperoleh izin etik CUCMS (*Cyberjaya University College of Medical Sciences*) (Ref No: CUCMS/CRERC/AL-ER(06/2019)). Perhitungansampel didasarkan dari perhitungan rumus Lemeshow dengan menggunakan tingkat presisi 0,05 (5%), diperoleh jumlah sampel minimal yaitu 60 responden¹³. Untuk mengantisipasi data rekam medik yang tidak lengkap maka peneliti menambah jumlah sampel 15% sehingga jumlah sampel yang dilibatkan dalam penelitian ini sebesar 69 responden. Penelitian dilakukan di rawat jalan Klinik Medika Antapani Bandung. Dilakukan pencatatan data demografi pasien (usia, jenis kelamin, Body Mass Index (BMI), lama penyakit, status pernikahan, tingkat pendidikan, pekerjaan, status merokok atau tidak, terapi antidiabetik, data hasil HbA1c) dari rekam medik. Kriteria inklusi pasien adalah pasien laki-laki dan perempuan dengan diagnosa diabetes, pasien yang mendapat terapi antidiabetik oral minimal 6 bulan, pasien dengan rekam medik lengkap dan pasien bisa berbahasa Indonesia. Kriteria eksklusi meliputi pasien DM yang mendapat terapi insulin, pasien TBC dan wanita hamil atau menyusui.

Pengumpulan Data

Pengambilan sampel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi. Data sosial demografi, data klinis pasien (data kadar HbA1c) dan data terapi antidiabetes diperoleh dari data sekunder dari rekam medik pasien. Rentang waktu pengumpulan data yaitu April-Mei 2019.

Analisis Data

Analisis data penelitian menggunakan *Statistical Package for the Social Science (SPSS)*

software version 23. Data sosiodemografi, gambaran pola persebaran dan ketercapaian kadar HbA1c digambarkan secara deskriptif. Analisis ketercapaian kadar HbA1c sebelum dan sesudah terapi metformin dan metformin+glimepirid pada pasien DM tipe 2 menggunakan uji *Wilcoxon*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Tabel I menyajikan data karakteristik pasien diabetes yang dibagi menjadi kelompok metformin dan metformin + glimepiride. Karakteristik demografi pasien DM 2 didominasi oleh jenis kelamin perempuan pada kedua kelompok yaitu pada kelompok metformin (58,5%) dan metformin+glimepiride (89,3%) dengan usia < 65 tahun pada kelompok metformin (65,9%) dan metformin+glimepiride (60,7%) (tabel I). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah DM2 dengan jenis kelamin perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki^{14,15}. Menurut Tonolo, 2021 dalam penelitiannya menjelaskan hal ini disebabkan karena wanita memiliki kesehatan yang lebih buruk daripada laki-laki terutama jika ada obesitas. Wanita lebih banyak menderita penyakit kronik, lebih mudah mengalami gangguan psikiatri (depresi), muskuloskeletal dan penyakit autoimun dibandingkan laki-laki¹⁶. Penelitian Tonolo, 2021 tersebut menjelaskan lebih lanjut bahwa pada T2DM perbedaan jenis kelamin memiliki peranan dalam homeostasis glukosa, bahkan pada sindrom gangguan prediabetik glukosa puasa, resistensi insulin dan gangguan gula darah serta disfungsi sel beta¹⁶. Pada wanita banyak terjadi gangguan gula darah yang terjadi disebabkan karena resistensi insulin dan kehilangan fungsi dari sel beta secara bersamaan. Selain itu hal yang berpengaruh adalah faktor hormonal. Pada laki-laki terdapat hormon testosterone yang berfungsi untuk melindungi terhadap diabetes¹⁶. Penelitian oleh Rachmawati pada tahun 2015 menjelaskan pada wanita terjadi penurunan hormon estrogen akibat menopause karena hormone tersebut dapat

mempengaruhi sel-sel untuk merespon insulin. Ketika wanita sudah mengalami menopause akan menyebabkan terjadinya perubahan kadar hormon tersebut yang dapat memicu tingginya kadar gula darah¹⁷.

Sejalan dengan penelitian tersebut, beberapa penelitian lain juga menjelaskan terdapat beberapa faktor yang berpengaruh seperti faktor hormonal, peluang dalam kenaikan *body mass index* (BMI) yang lebih besar, risiko terkena penyakit jantung, fase menopause dan lebih muda mengalami depresi^{9,11}. Di Bangladesh dan Jamaika banyak wanita dengan usia < 30 tahun yang menderita DM2 yang disebabkan *overweight* dan obesitas di negara tersebut. Selain itu disebabkan juga oleh *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS). PCOS dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin¹⁸. Seiring bertambahnya usia maka fungsi fisiologis tubuh mengalami penurunan dan menyebabkan gangguan pada fungsi insulin (resistensi insulin) dan terjadi peningkatan masa lemak tubuh¹¹. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Khairinnisa, 2020, kelompok usia yang berisiko DM pada negara berkembang adalah usia 46-64 tahun dan perempuan berisiko tinggi daripada laki-laki. Hal ini terjadi karena seiring bertambahnya usia maka terjadi penurunan metabolisme tubuh yang menyebabkan lebih rentan terkena DM. Tidak hanya itu, penurunan fungsi tubuh tersebut khususnya terjadi pada pankreas dalam memproduksi insulin, yang menyebabkan angka kejadian diabetes meningkat seiring bertambahnya usia dengan risiko 6x lebih besar pada usia > 45 tahun⁹.

Terkait dengan *Body Mass Index* (BMI) pada penelitian ini di dominasi oleh pasien obesitas. Pada kelompok metformin pasien obesitas sebanyak 58,5 % dan metformin+glimepiride sebanyak 64,3% dengan lama penyakit kurang 6 tahun (65,9% pada kelompok metformin dan metformin+glimepiride sebanyak 53,6%). Beberapa studi menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara obesitas dan resistensi insulin. Prevalensi obesitas pada DM cukup tinggi. Obesitas sentral berkaitan dengan sindrome metabolik (dislipidemia,

Tabel I. Karakteristik pasien diabetes di Instalasi Rawat Jalan Klinik Medika Antapani Bandung (n=69)

Karakteristik	Metformin n = 41	Metformin+glimepiride n= 28
Usia		
<65 tahun	27 (65,9%)	17 (60,7%)
≥65 tahun	14 (34,1)	11 (39,3%)
Jenis Kelamin		
Pria	17 (41,5%)	3 (10,7%)
Perempuan	24 (58,5%)	25 (89,3%)
Body Mass Index (BMI)		
Obese	25 (58,5%)	18 (64,3%)
Non-obese	17 (41,5%)	10 (35,7%)
Lama Penyakit		
< 6 tahun	27 (65,9%)	15 (53,6%)
≥ 6 tahun	14 (34,1%)	13 (46,4%)
Status Pernikahan		
Menikah	36 (87,8%)	26 (92,9%)
Belum menikah	5 (12,2%)	2 (7,1%)
Tingkat Pendidikan		
SD	1 (2,4%)	0 (0%)
SMP	7 (17%)	9 (32,1%)
SMA	19 (46,4%)	14 (50%)
Perguruan Tinggi	14 (34,2%)	5 (17,9%)
Pekerjaan		
Bekerja	25 (61%)	11 (39,3%)
Tidak Bekerja	16 (39%)	17 (60,7%)
Merokok		
Iya	6 (14,6%)	0 (0%)
Tidak	35 (85,3%)	28 (100%)
HbA1c baseline (Rerata mean)	7,51%±0,011	7,15%±0,010

hiperglikemia dan hipertensi) yang disebabkan oleh resistensi insulin¹⁹. Mansya, 2021 menjelaskan bahwa IMT (Indeks Massa Tubuh) pada kriteria *overweight* memiliki risiko tinggi terjadinya peningkatan DM dan berpengaruh pada fungsi reproduksi pada remaja²⁰. Lama penyakit DM menjadi prediktor kuat dari risiko komplikasi. Penelitian menunjukkan pasien DM yang mengidap DM2 dengan pada usia muda (durasi 5-15 tahun) akan memiliki efek negatif pada DM dan risiko tinggi mengalami mortalitas dan morbiditas dibandingkan dengan onset biasa²¹.

Status pernikahan didominasi oleh menikah pada kelompok metformin (87,8%)

dan metformin+glimepiride (92,9%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Shao, 2017 menjelaskan status pernikahan berpengaruh pada kadar HbA1c. Pada pria dengan usia lanjut menunjukkan terjadi penurunan kadar HbA1c. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa status pernikahan memiliki *social support* yang signifikan berefek pada kontrol gula darah dan meningkatkan kepatuhan minum obat²². Tingkat pendidikan yang paling tinggi adalah SMA (46,4% dan 50%) dan pasien adalah orang yang memiliki pekerjaan (61%). Menurut studi, tingkat pendidikan memiliki berpengaruh pada kontrol HbA1c. Terjadi penurunan signifikan pada kadar HbA1c pada pria dan wanita

Tabel II. Gambaran persebaran obat antidiabetes di Instalasi Rawat Jalan Klinik Medika Antapani Bandung (n=69)

Variabel	Dosis	Jumlah	Persentase
Metformin	500 mg	41	59,4
Metformin+Glimepirid	500 mg+2 mg	28	40,6

dengan tingkat pendidikan tinggi ($p < 0,001$). Pada penelitian tersebut dijelaskan bahwa pasien yang memiliki pendidikan tinggi juga diberikan edukasi pemahaman pasien tentang kontrol kadar HbA1c. Pada kelompok pasien yang memiliki tingkat pendidikan tinggi menunjukkan penurunan kadar HbA1c sebesar 1,4% (95%CI, 0,8 – 1,9%, $p < 0,001$)²³. Semakin tinggi tekanan pekerjaan menyebabkan peningkatan perkembangan diabetes dan berpengaruh pada kontrol glukosa darah (95%CI = 1,00 – 2,1, $P = 0,048$)²⁴.

Pada penelitian ini didapat rerata HbA1c baseline pada kelompok metformin (7,51%±0,011) dan metformin+glimepiride (7,15%±0,010). Hal ini menjelaskan bahwa pasien pada kelompok metformin dan metformin+glimepiride memiliki kondisi klinis yang sama. Pada karakteristik pasien status merokok didominasi oleh pasien yang tidak merokok pada kelompok metformin (85,3%) dan metformin+glimepiride (100%). Hal ini disebabkan karena pada penelitian ini didominasi oleh wanita dan rata-rata semua pasien tidak merokok. Berbeda dengan penelitian ini, studi lain menjelaskan bahwa pasien diabetes yang memiliki kebiasaan merokok memiliki risiko tinggi kematian karena merokok menyebabkan peningkatan perkembangan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Pada rokok terdapat 7357 komponen kimia dan terdapat karbonmoxide, tar, arsenic, nikotin dll. Bahan-bahan yang terkandung dalam rokok ini memiliki jalur biokimia baik sistemik dan molekular dan akhirnya berperan dalam perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Pada jalur sistemik menyebabkan terjadinya inflamasi, efek yang berbahaya pada jaringan dan vascular, resistensi insulin dan pengurangan sekresi

insulin. Sedangkan pada molekular terjadi disfungsi endothelia, gangguan metabolisme lipid dan glukosa serta toksisitas sel beta. Sehingga *American Diabetes Association* (ADA) menjelaskan bahwa dengan mengurangi merokok berperan penting untuk pengontrolan gula darah dan dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes²⁵.

Gambaran Persebaran Terapi Antidiabetik

Terapi antidiabetik pasien diabetes di Instalasi Rawat Jalan Klinik Medika Antapani Bandung dikategorikan menjadi 2 kelompok yaitu metformin dan kombinasi metformin+glimepiride (Tabel II). Terapi antidiabetes yang paling banyak adalah metformin (59,4%). Terdapat beberapa penelitian yang sesuai dengan hasil penelitian ini, penggunaan metformin lebih besar dibandingkan sulfonilurea. Persebaran metformin meningkat dari 18,2% pada tahun 2010 menjadi 23,7% pada tahun 2014 dengan nilai signifikansi $p < 0,0001$. Sedangkan persebaran sulfonilurea mengalami penurunan dari 11,0% pada tahun 2010 menjadi 7,2% pada tahun 2014 dengan $p < 0,001$ ²⁶. Metformin adalah obat lama yang digunakan menjadi lini pertama penyakit diabetes. Metformin memiliki efek protektif pada sistem metabolik, efektivitasnya relatif bagus, efek samping hipoglikemia rendah, netral terhadap peningkatan berat badan, melindungi jantung dan ginjal, memiliki risiko efek samping yang lebih minim dibandingkan obat antidiabetes lain dan memiliki harga yang relatif murah^{1,19,4}. *American Diabetic Association* (ADA) merekomendasikan algoritma terapi yaitu dimulai dari terapi monoterapi. Jika target kadar glukosa belum mencapai target maka diberikan terapi kombinasi dengan

Tabel III. Perbedaan *outcome* klinis (kadar HbA1c) berdasarkan terapi monoterapi dan kombinasi di Instalasi Rawat Jalan Klinik Medika Antapani Bandung (n=69)

Variabel	Tercapai	Tidak Tercapai
Metformin	20 (48,8%)	21 (51,2%)
Metformin+Glimepirid	19 (67,9%)	9 (32,1%)

kombinasi dua antidiabetik lalu dilanjutkan dengan kombinasi tiga antidiabetik^{1,19}.

Perbandingan efektivitas Kadar HbA1c

Tabel III menunjukkan perbedaan ketercapaian *outcome* klinis pasien DM tipe 2. Pada penelitian ini kriteria sasaran pengendalian diabetes penurunan kadar HbA1c adalah tercapai (<7%) dan tidak tercapai (>7%)¹⁹. Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang sudah mendapatkan terapi metformin selama 6 bulan dan pasien yang sudah mendapatkan terapi metformin tetapi belum dapat mengontrol kadar HbA1c diberikan terapi tambahan glimepirid. Ketika terapi tunggal dan perubahan gaya hidup tidak dapat mencapai target kadar HbA1c dalam waktu 3 bulan maka diberikan terapi tambahan metformin dan 1 dari 6 terapi diabetes seperti sulfonilurea, thiazolidindion, dipeptidil peptidase-4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, glucagon like peptide-1 (GLP-1) agonist atau insulin basal⁵. Pada tabel III menunjukkan bahwa metformin+glimepiride dapat mencapai target terapi kadar HbA1c sebanyak 69,7%, sedangkan metformin sebanyak 48,8%. Hal ini disebabkan karena faktor kondisi klinis pasien, penyakit pasien, komorbid, obat yang kurang efektif, dosis obat yang kurang efektif menurunkan kadar HbA1c sehingga terapi kombinasi lebih banyak yang mencapai target terapi kadar HbA1c dibandingkan terapi tunggal. Penelitian ini sejalan dengan KIM, 2014 menjelaskan pasien dengan terapi metformin/glimepiride *Fixed Dose Combination* (FDC) dapat mencapai kadar HbA1c <7% sebanyak 74,7%, dibandingkan dengan kelompok metformin 46,6% dengan signifikan ($p < 0,0001$). Metformin dapat memperbaiki resistensi insulin sedangkan glimepiride dapat menstimulasi sekresi insulin.

Glimepiride memiliki selektivitas yang tinggi terhadap saluran kalium sensitif ATP pankreas, meningkatkan transport glukosa, dan menunjukkan berbagai efek ekstrapankreatik pada otot dan sel lemak. Terapi kombinasi dengan metformin dan glimepiride menunjukkan efektivitas yang lebih baik daripada metformin atau glimepiride monoterapi pada pasien diabetes tipe 2 yang gagal mengontrol glukosa dengan metformin 2.550 mg¹⁰. Penelitian lain juga menjelaskan bahwa terapi kombinasi metformin signifikan menurunkan kadar HbA1c dibandingkan metformin tunggal (median -0,5% vs 0% $p < 0,001$)²⁷.

Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang sudah mendapatkan terapi metformin selama 6 bulan dan pasien yang sudah mendapatkan terapi metformin tetapi belum dapat mengontrol kadar HbA1c diberikan terapi tambahan glimepirid. Berdasarkan tabel IV diperoleh hasil yang signifikan $p = 0,000$ pada nilai sebelum dan sesudah terapi baik pada variabel metformin dan metformin + glimepiride. Metformin menunjukkan rata-rata penurunan kadar HbA1c sebesar $-0,31\% \pm 0,38$ dari baseline awal dengan nilai $P = 0,000$. Sedangkan metformin + glimepiride menunjukkan penurunan kadar HbA1c sebanyak $-0,33\% \pm 0,54$ dari baseline awal dengan nilai $P = 0,000$. Selisih (Δ) penurunan kadar sebelum dan sesudah pada metformin dan metformin+glimepiride diperoleh hasil signifikan $p = 0,000$. Hal ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pada metformin tunggal pada penurunan kadar HbA1c dan penambahan glimepiride (metformin+glimepiride) terhadap penurunan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 pada pasien yang sudah gagal di terapi dengan metformin. Berdasarkan hasil penelitian

Tabel IV. perbedaan kadar HbA1c sebelum dan sesudah terapi pada pasien DM2 di Instalasi Rawat Jalan Klinik Medika Antapani Bandung (n=69)

Variabel	Sebelum (Mean±SD) mg/dL	Sesudah (Mean±SD) mg/dL	P	Selisih (Δ) (Mean±SD) mg/dL	P
Metformin	7,51%±0,011	7,20%±0,009	0,000 ^{a*}	-0,31%±0,38	0,000 ^{a*}
Metformin+Glimepirid	7,15%±0,10	6,82%±0,007	0,000 ^{a*}	-0,33%±0,54	

a= Wilcoxon, *= signifikan

Wulandari, 2021 menunjukkan hasil sulfonilurea ($p = 0,003$) dan biguanid ($p=0,001$) sebagai monoterapi signifikan mengontrol kadar glukosa darah. sedangkan kombinasi dari keduanya signifikan mengontrol kadar gula darah yang tidak terkontrol ($p=0,010$)⁶. Penelitian lain juga menjelaskan kombinasi dua antidiabetik seperti sulfonilurea dan biguanid menunjukkan hasil yang signifikan mengontrol kadar glukosa darah yang tidak terkontrol ($p = 0,010$). Kombinasi sulfonilurea dengan antidiabetik lain juga menunjukkan hasil yang signifikan menurunkan kadar HbA1c sebesar 1,62%²⁸. Berbeda dengan penelitian ini, studi yang dilakukan oleh Tao (2018) menjelaskan bahwa kombinasi metformin efektif menurunkan berat badan pasien DM, kontrol kadar gula dan fungsi sel β , memperbaiki profil lipid dan mengurangi inflamasi pada pasien DM dengan PCOS. Metformin efektif untuk terapi jangka panjang pasien PCOS dan memiliki efek memperlambat progress perkembangan DM²⁹.

Dengan adanya penelitian ini maka dapat memberikan implikasi klinis yaitu sebagai masukan untuk panduan pedoman tatalaksana yang komprehensif yang dapat digunakan dalam upaya menurunkan prevalensi DM. Penatalaksanaan yang komprehensif dan terintegrasi dengan baik diperlukan peran dari berbagai pihak yang saling terkait. Salah satu peranan penting adalah dokter. Tata kelola yang baik sangat diperlukan untuk mencapai *outcome* terapi yang optimal serta dokter juga harus benar dalam pemilihan jenis terapi untuk meningkatkan *outcome*.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah penelitian ini tidak meneliti bagaimana pengaruh kepatuhan pasien, gaya hidup dan pengaruh komorbid terhadap ketercapaian kadar HbA1c sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Ketercapaian kadar HbA1c metformin+glimepiride (67,9%), metformin (48,8%). Selisih penurunan kadar HbA1c dengan metformin diperoleh hasil -0,31%±0,38 mg/dL dan metformin+glimepirid -0,33%±0,54 mg/dL ($p = 0,000$). Hal ini menjelaskan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pada metformin tunggal pada penurunan kadar HbA1c dan penambahan glimepiride (metformin+glimepiride) terhadap penurunan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 pada pasien yang sudah gagal di terapi dengan metformin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riddle M. *et al.* American Diabetes Association Standards of Medical Care In Diabetes 2021. *J Clin Appl Res Educ.* 2021;4(1).
2. Williams R *et al.* *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019.* Vol 6th editio. International Diabetes Federation; 2019.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):140-149.

4. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022;40(1):14-37.
5. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542-552.
6. Wulandari N, Maifitrianti M, Muthi'ah F, Disya NN. Antidiabetic Regimen and Factors Associated with Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes mellitus in Public Health Centers in Jakarta: A Cross-Sectional Study. *J Manaj DAN PELAYANAN Farm (Journal Manag Pharm Pract*. 2021;11(3):164.
7. Hameed M, Khan K, Salman S, Mehmood N. Dose Comparison And Side Effect Profile Of Metformin Extended Release Versus Metformin Immediate Release. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(2):225-229.
8. Schlender L, Martinez Y V., Adeniji C, et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: A systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*. 2017;17(Suppl 1). doi:10.1186/s12877-017-0574-5
9. Khairinnisa A, Yusmaini H, 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 *Semin Nasional 2020;(Dm)*:147-154. <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/448>
10. Kim H soon, Kim D man, Cha B soo, et al. Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *J Diabetes Investig*. 2014;5(6):701-708.
11. Ratnasari PMD, Andayani TM, Endarti D. Analisis Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Pola Peresepan Antidiabetik dan Komplikasi. *J Manaj DAN PELAYANAN Farm (Journal Manag Pharm Pract*. 2019;9(4):260.
12. Ratnasari PMD, Andayani TM, Endarti D. Analisis Outcome Klinis Berdasarkan Kualitas Hidup dan Biaya Medik Langsung Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *J Sains Farm Klin*. 2020;7(1):15.
13. Dahlan S. *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan Seri 1 Edisi 6, , Jakarta*. Epidemiologi Indonesia; 2014.
14. Rodríguez-Almagro J, García-Manzanares Á, Lucendo AJ, Hernández-Martínez A. Health-related quality of life in diabetes mellitus and its social, demographic and clinical determinants: A nationwide cross-sectional survey. *J Clin Nurs*. 2018;27(21-22):4212-4223. doi:10.1111/jocn.14624
15. Gillani SW, Ansari IA, Zaghoul HA, et al. Predictors of Health-Related Quality of Life Among Patients with Type II Diabetes Mellitus Who Are Insulin Users: A Multidimensional Model. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2019;90:53-60.
16. Tonolo G. Sex-Gender Awareness in Diabetes. *Diabetology*. 2021;2(2):117-122.
17. Rachmawati N. Gambaran Kontrol dan Kadar Gula Darah Pada Pasien DM di Poliklinik Penyakit Dalam RSJ Prof.Dr Soerojo Magelang. *Skripsi*. Published online 2020.
18. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80.
19. Soelistijo Soebagijo Adi et al. *Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*. PB. PERKENI; 2019.
20. Mansyah B. Sistematis Review: Faktor

- Resiko Obesitas terhadap Diabetes Mellitus Tipe 2 pada Remaja. *J Surya Med.* 2021;7(1):233-242.
21. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, *et al.* An inverse relationship between age of type 2 diabetes onset and complication risk and mortality: The impact of youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(5):823-829.
 22. Shao Y, Liang L, Shi L, Wan C, Yu S. The Effect of Social Support on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Mediating Roles of Self-Efficacy and Adherence. *J Diabetes Res.* 2017;2017.
 23. Zibaenezhad MJ, Aghasadeghi K, Bagheri F, *et al.* The effect of education intervention on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Cardiovasc Res J.* 2015;9(1):17-21.
 24. Pesaud H, Williams S. Occupational Stress and Increased Risk for Type 2-Diabetes: A Narrative Review. *J Complement Med Altern Healthc.* 2017;2(5).
 25. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2017;14(4):265-276.
 26. Orlando V, Guerriero F, Putignano D, *et al.* Prescription Patterns of Antidiabetic Treatment in the Elderly. Results from Southern Italy. *Curr Diabetes Rev.* 2015;12(2):100-106.
 27. Mohan V, Zargar A, Chawla M, *et al.* Efficacy of a combination of metformin and vildagliptin in comparison to metformin alone in type 2 diabetes mellitus: A multicentre, retrospective, real-world evidence study. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021;14(August):2925-2933.
 28. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56(5):973-984.
 29. Tao T, Wu P, Wang Y, Liu W. Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):1-13.