

Perbandingan Efektivitas Kombinasi OHO (Obat Hipoglikemik Oral) Terhadap Gula Darah Puasa Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Comparison of the Effectiveness of Oral Hypoglycemic Agents (OHO) on Fasting Blood Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Talitha Elliora Salsabilla¹, Zulfachmi Wahab², Yanuarita Tursinawati^{3*}

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

³Departement Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

*Corresponding author: lioratalitha@gmail.com

Abstrak: Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Pengendalian glukosa darah yang optimal diperlukan untuk mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang. Salah satu parameter yang digunakan untuk menilai kontrol glikemik adalah Glukosa Darah Puasa (GDP). Tujuan penelitian ini adalah membandingkan efektivitas kombinasi metformin-glimepiride dan metformin-gliclazide terhadap kadar GDP pada pasien DMT2. Penelitian menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Data diperoleh dari rekam medis pasien DMT2 rawat jalan di RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro periode Januari 2022–Desember 2023. Sampel penelitian berjumlah 50 pasien yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling*, terdiri atas 25 pasien yang menerima terapi metformin-glimepiride dan 25 pasien yang menerima terapi metformin-gliclazide. Analisis data dilakukan menggunakan uji *paired t-test*, *Mann-Whitney*, dan *independent t-test*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua kombinasi terapi memberikan penurunan GDP yang signifikan setelah tiga bulan terapi. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada selisih penurunan GDP antara kelompok metformin-glimepiride dan metformin-gliclazide. Selain itu, hasil uji *independent t-test* menunjukkan adanya perbedaan pada kadar GDP akhir kedua kelompok. Temuan ini menunjukkan bahwa kedua kombinasi terapi efektif dalam menurunkan kadar GDP pada pasien DMT2, namun diperlukan kajian lebih lanjut untuk memastikan perbedaan efektivitas klinis antara kedua regimen terapi tersebut.

Kata kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Glukosa Darah Puasa, Metformin, Gliclazide, Glimepiride

Abstract: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and impaired insulin secretion, resulting in increased blood glucose levels. Optimal blood glucose control is necessary to prevent long-term complications. One of the parameters used to assess glycemic control is Fasting Blood Glucose (FBS). The purpose of this study was to compare the effectiveness of the combination of metformin-glimepiride and metformin-gliclazide on FBS levels in T2DM patients. The study used an observational analytical method with a cross-sectional approach. Data were obtained from the medical records of outpatients with T2DM at K.R.M.T. Wongsonegoro Regional General Hospital from January 2022 to December 2023. The study sample consisted of 50 patients selected using a purposive sampling technique, consisting of 25 patients receiving metformin-glimepiride therapy and 25 patients receiving metformin-gliclazide therapy. Data analysis was performed using paired t-test, Mann-Whitney, and independent t-test. The results showed that both therapy combinations resulted in a significant reduction in GDP after three months of therapy ($p < 0.05$). The Mann-Whitney test showed no significant difference in the magnitude of GDP reduction between the metformin-glimepiride and metformin-gliclazide groups ($p = 0.449$). However, the independent t-test showed a significant difference in the final GDP levels of the two groups ($p = 0.012$), with the mean final GDP in the metformin-gliclazide group being lower than the metformin-glimepiride group. Thus, both therapy combinations were equally effective in reducing GDP, although the metformin-gliclazide group showed a lower mean final GDP level after three months of therapy.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose, Metformin, Gliclazide, Glimepiride

Pendahuluan

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi tantangan utama kesehatan masyarakat di berbagai negara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) melaporkan bahwa prevalensi diabetes di Indonesia telah mencapai 10,7 juta

penduduk dan diperkirakan akan terus meningkat seiring perubahan pola hidup masyarakat. Di Jawa Tengah, jumlah penderita diabetes pada tahun 2021 mencapai 618.546 orang (Dinas Kesehatan Jawa Tengah, 2021). Tingginya angka kejadian tersebut menunjukkan bahwa DMT2 tidak hanya menjadi masalah kesehatan individu, tetapi juga menimbulkan beban sosial dan ekonomi yang signifikan.

DMT2 merupakan penyakit metabolik yang kompleks, progresif, dan heterogen karena melibatkan berbagai gangguan fisiologis yang memengaruhi regulasi glukosa dalam tubuh. Menurut Cornell (2015), mekanisme utama yang mendasari terjadinya DMT2 adalah resistensi insulin yang menyebabkan sel tubuh tidak mampu merespons insulin secara optimal. Selain itu, gangguan fungsi sel β pankreas turut berperan dalam perkembangan penyakit. Pada tahap awal, pankreas masih mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengimbangi resistensi insulin. Namun, kemampuan sekresi insulin akan menurun secara bertahap sehingga kadar glukosa darah semakin sulit dikendalikan.

Pengendalian glukosa darah menjadi aspek penting dalam tata laksana DMT2 karena berkaitan langsung dengan pencegahan komplikasi jangka panjang. Status kontrol glikemik dapat dievaluasi melalui pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP) dan hemoglobin terglikasi (HbA1c). Pemeriksaan GDP dilakukan setelah pasien berpuasa minimal delapan jam sehingga dapat menggambarkan kadar glukosa darah basal. Sementara itu, HbA1c dianggap sebagai *gold standard* dalam menilai kontrol glikemik jangka panjang karena mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir.

Kontrol glikemik yang tidak optimal dapat meningkatkan risiko berbagai komplikasi, seperti penyakit jantung koroner, stroke, nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati diabetik (Cornell, 2015). Oleh sebab itu, pencapaian target glikemik menjadi salah satu tujuan utama dalam pengelolaan pasien DMT2. Upaya tersebut dapat dilakukan melalui modifikasi gaya hidup dan terapi farmakologis yang tepat.

Terapi farmakologis DMT2 umumnya menggunakan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) yang diberikan secara bertahap sesuai kondisi klinis pasien. Arini dan Dwipayana (2020) menjelaskan bahwa terapi OHO dapat berupa monoterapi maupun terapi kombinasi. Menurut Soelistijo *et al.* (2021), pendekatan terapi yang progresif diperlukan karena DMT2 merupakan penyakit yang terus berkembang sehingga kebutuhan terapi pasien dapat berubah seiring perjalanan penyakit.

Metformin merupakan OHO lini pertama yang direkomendasikan untuk pasien DMT2 karena memiliki efektivitas yang baik dalam menurunkan kadar glukosa darah, risiko hipoglikemia yang rendah, serta mampu meningkatkan sensitivitas insulin (Kalra *et al.*, 2018). Jika terapi metformin tunggal belum mampu mencapai target glikemik, kombinasi dengan golongan sulfonilurea dapat

diberikan. Kombinasi tersebut bekerja melalui mekanisme yang saling melengkapi, yaitu meningkatkan sensitivitas insulin dan merangsang sekresi insulin dari pankreas (Gumantara & Oktarlina, 2017).

Glimepiride dan gliclazide merupakan golongan sulfonilurea yang banyak digunakan dalam kombinasi dengan metformin. Kedua obat tersebut efektif menurunkan kadar glukosa darah, namun memiliki karakteristik farmakologis yang berbeda sehingga memungkinkan adanya variasi efektivitas terapi pada pasien DMT2 (Kalra *et al.*, 2018). Perbedaan karakteristik tersebut menjadikan evaluasi efektivitas kedua kombinasi terapi penting untuk dilakukan.

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang berbeda. Hassan dan Abd-Allah (2015) melaporkan bahwa kombinasi metformin-glimepiride memberikan kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan kombinasi metformin-gliclazide. Sebaliknya, Rodrigues *et al.* (2020) menemukan bahwa kombinasi metformin-gliclazide menghasilkan kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan kombinasi metformin-glimepiride. Perbedaan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa efektivitas kedua kombinasi terapi masih memerlukan kajian lebih lanjut.

Berdasarkan tingginya prevalensi DMT2 serta adanya perbedaan hasil penelitian mengenai efektivitas kombinasi metformin-glimepiride dan metformin-gliclazide, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis perbandingan efektivitas kedua kombinasi OHO terhadap kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) pada pasien DMT2. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi dasar pertimbangan dalam pemilihan terapi yang lebih efektif untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal.

Metode

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan pendekatan observasional analitik *cross-sectional*. Penelitian dilakukan untuk membandingkan efektivitas terapi kombinasi Obat Hipoglikemik Oral (OHO), yaitu metformin-glimepiride dan metformin-gliclazide, terhadap kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Pengumpulan data dilaksanakan di RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro pada bulan Februari–Maret 2024.

Populasi penelitian meliputi seluruh pasien DMT2 rawat jalan di RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro periode 1 Januari 2022 sampai dengan 31 Desember 2023 yang mendapatkan terapi kombinasi OHO berupa metformin dengan glimepiride atau metformin dengan gliclazide. Sampel dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Hasil proses seleksi menunjukkan sebanyak 50 pasien memenuhi kriteria penelitian, yang terdiri atas 25 pasien pengguna kombinasi metformin-glimepiride dan 25 pasien pengguna

kombinasi metformin-gliclazide. Seluruh sampel yang memenuhi kriteria dapat dianalisis hingga akhir penelitian sehingga tidak terdapat subjek yang mengalami *drop out*.

Data yang digunakan merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jenis terapi kombinasi OHO, sedangkan variabel terikatnya adalah kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) pada pasien DMT2. Data yang telah terkumpul kemudian diolah dan dianalisis menggunakan uji *paired t-test*, *Mann-Whitney test*, dan *independent t-test* dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro dengan nomor 011/Kom.EtikRSWN/II/2024.

Hasil dan Pembahasan

Analisis Univariat

Tabel 1. Distribusi Berdasarkan Demografi Subyek Penelitian

No	Kategori	Jenis Terapi Kombinasi OHO		n	Persentase
		Metformin + Glimepiride	Metformin + Gliclazide		
1.	Jenis Kelamin				
	Laki-Laki	10 (40.0 %)	7 (28.0 %)	17	34.0 %
	Perempuan	15 (60.0 %)	18 (72.0 %)	33	66.0 %
	Total	25	25	50	100 %
2.	Umur				
	Dewasa akhir 36 – 45 tahun	2 (8.0 %)	0 (0.0%)	2	4.0 %
	Lansia awal 46 – 55 tahun	1 (4.0 %)	3 (12.0%)	4	8.0 %
	Lansia akhir 56 – 65 tahun	11 (44.0 %)	11 (44.0 %)	22	44.0 %
	Manula > 65 tahun	11 (44.0%)	11 (44.0%)	22	44.0%
Total	25	25	50	100 %	
3.	Jaminan Pengobatan				
	BPJS PBI	2 (8.0 %)	0 (0.0 %)	2	4.0 %
	BPJS Non PBI	23 (92 %)	25 (100.0 %)	48	96.0 %
Total	25	25	50	100 %	

Tabel 2. Distribusi berdasarkan penggunaan Kombinasi OHO

No	Jenis Terapi Kombinasi OHO	n	Persentase
1.	Metformin 500 mg + Glimepiride 1 mg	2	8.0 %
	Metformin 500 mg + Glimepiride 2 mg	23	92.0 %
Total		25	100 %
2.	Metformin 500 mg + Fonylin MR 60 mg	10	40.0 %
	Metformin 500 mg + Diamicon MR 60 mg	15	60.0 %
Total		25	100 %

Analisis Bivariat

Perbedaan antara Terapi Kombinasi Metformin + Glimepiride dengan Kombinasi Metformin + Gliclazide terhadap Kadar GDP Awal dan Akhir

Tabel 3. Rata – rata kadar GDP berdasarkan Uji Paired T Test

Terapi Kombinasi Metformin + Glimepiride				
Kadar GDP	Rata-Rata	Simpangan Baku	n	<i>p</i> -value
Awal	195.32	76.774	25	0.006
Akhir (3 bulan setelahnya)	157.68	54.720	25	
Terapi Kombinasi Metformin + Gliclazide				
Kadar GDP	Rata-Rata	Simpangan Baku	n	<i>p</i> -value
Awal	173.48	49.412	25	0.000
Akhir (3 bulan setelahnya)	125.28	26.903	25	

p value < 0,05; berbeda signifikan; uji *Paired t Test*

Berdasarkan tabel 3 rerata kadar GDP awal kelompok kombinasi Metformin + Glimepiride sebesar 195,32 dengan simpangan baku 76,774, sedangkan GDP akhir sebesar 157,68 dengan simpangan baku sebesar 54,720. Nilai perbedaan rerata kadar GDP awal dan akhir kelompok Metformin + Glimepiride adalah 37,640 dengan simpangan baku 61,869. Hasil statistik dengan *Paired T Test* didapatkan nilai *p* value = 0,006 (< 0,05), artinya ada perbedaan signifikan GDP awal dan akhir (3 bulan setelahnya) dari kelompok kombinasi Metformin + Glimepiride.

Selanjutnya pada penggunaan kombinasi Metformin + Gliclazide memiliki rerata kadar GDP awal sebesar 173,48 dengan simpangan baku 76,774, sedangkan GDP akhir (3 bulan setelahnya) memiliki hasil rerata 125,28 dengan simpangan baku 26.903. Nilai perbedaan rata-rata kadar GDP awal dan akhir kelompok Metformin + Gliclazide adalah 48,200 dengan simpangan baku 50,121. Hasil statistik dengan *Paired T Test* didapatkan nilai *p* value = 0.000 (< 0,05), artinya ada perbedaan signifikan GDP awal dan akhir (3 bulan setelahnya) dari kelompok kombinasi Metformin + Gliclazide.

Perbedaan Efektivitas antara Terapi Kombinasi Metformin + Glimepiride dengan Kombinasi Metformin + Gliclazide terhadap Status Kontrol Glikemik

Tabel 4 Efektivitas antara Metformin + Glimepiride dengan Metformin + Gliclazide terhadap GDP berdasarkan Uji *Mann-Whitney*

Variabel	Rerata±SD		<i>p</i> -value
	Metformin + Glimepiride	Metformin + Gliclazide	
Kadar GDP (Selisih bulan 1 dan bulan 3)	23.94±61.869	27.06±50.121	0,449

p value > 0,05; tidak berbeda signifikan; uji *Man Whitney*

Berdasarkan tabel 4 diperoleh hasil perbandingan efektivitas penggunaan obat dengan menganalisis selisih perubahan kadar GDP bulan pertama/awal dan bulan ketiga/akhir dengan

menggunakan uji Mann- whitney pada penggunaan kombinasi Metformin + Glimpiride dan Metformin + Gliclazide didapatkan hasil berupa tidak ada perbedaan efektivitas dengan nilai p 0,449 (>0,05).

Tampak bahwa rerata (mean) efektivitas/selisih GDP (bulan 1 dengan bulan 3) kombinasi Metformin + Gliclazide lebih tinggi dibanding kombinasi Metformin + Glimpiride. Rerata selisih GDP Metformin + Gliclazide = 27,06 sedangkan rerata selisih GDP Metformin + Glimpiride = 23,94.

Tabel 5. Efektivitas antara Metformin+Glimpiride dengan Metformin+Gliclazide terhadap GDP berdasarkan Uji *Independent T Test*

Variabel	Rerata±SD		p-value
	Metformin + Glimpiride	Metformin + Gliclazide	
Kadar GDP Akhir (Bulan ketiga)	157.68±54.720	125.28±26.903	0,012

p value < 0,05; berbeda signifikan; uji Independent T Test

Berdasarkan tabel 1.5 diperoleh hasil perbandingan efektivitas penggunaan obat dengan menganalisis kadar GDP akhir antara pemberian kedua kelompok kombinasi OHO dengan menggunakan uji Independent T Test adalah terdapat perbedaan efektivitas dengan nilai p 0,012 (<0,05).

Menurut hasil uji statistik yang telah dilakukan diperoleh nilai t hitung = 2.657 (positif) artinya kadar GDP akhir pada kombinasi Metformin + Glimpiride lebih tinggi dibanding kombinasi Metformin + Gliclazide. Selanjutnya pada rerata (mean) kadar GDP akhir kombinasi Metformin + Glimpiride lebih tinggi dibanding kombinasi Metformin + Gliclazide. Rerata GDP Metformin + Glimpiride = 157,68 sedangkan rerata GDP Metformin + Gliclazide = 125,28.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, mayoritas subjek penelitian berjenis kelamin perempuan sebanyak 33 orang, sedangkan subjek laki-laki hanya berjumlah 17 orang. Karakteristik ini sesuai dengan penelitian Imelda (2019) yang menyatakan bahwa perempuan cenderung lebih berisiko terkena DMT2. Pada penelitian tersebut, pasien DMT2 dengan jenis kelamin laki-laki sejumlah 46 orang, sedangkan pasien berjenis kelamin perempuan sejumlah 71 orang (Imelda, 2019). Hal tersebut dapat disebabkan karena secara fisik pria memiliki peluang yang lebih rendah dalam peningkatan *body mass index* dibandingkan wanita. Beberapa kondisi yang terjadi pada wanita karena perubahan hormon seperti sindrom pramenstruasi dan masa menopause ataupun setelahnya dapat menyebabkan lebih mudahnya akumulasi lemak dan meningkatkan risiko DMT2 pada wanita. Selama menopause, di dalam tubuh wanita terjadi penurunan kadar estrogen dan progesteron yang berdampak pada penurunan respons insulin (Rosita et al., 2022). Hal tersebut

juga menjadi alasan kejadian DMT2 yang lebih sering pada wanita dibanding pria (Meidikayanti & Wahyuni, 2017).

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan rata-rata umur pasien DMT2 adalah 64,78 tahun. Subjek terbanyak didominasi oleh kelompok pasien lansia akhir (56–64 tahun) dan manula (>65 tahun) yang sama-sama berjumlah 22 orang dari masing-masing kelompok terapi kombinasi OHO. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan Allorerung et al. yang menunjukkan adanya hubungan antara umur dengan kejadian DMT2. Berdasarkan riset tersebut, mayoritas responden penderita DMT2 berusia lebih dari 60 tahun. Akan tetapi, banyak juga yang berada dalam rentang usia 50 hingga 59 tahun mengalami kondisi tersebut (Gunawan & Rahmawati, 2021). Seiring bertambahnya usia, risiko DMT2 juga meningkat, terutama pada kisaran usia 45 hingga 60 tahun, yang disebabkan oleh peningkatan intoleransi glukosa (Imelda, 2019). Kemampuan sel β pankreas untuk memperbanyak sediaan insulin berkurang sebagai akibat dari proses penuaan (Chia et al., 2018). Selanjutnya, pada rentang usia tua, aktivitas mitokondria di sel-sel otot menurun sebesar 35%, yang dikaitkan dengan peningkatan kadar lemak di otot sebanyak 30% sehingga dapat menginduksi resistensi insulin (Imelda, 2019). Kenaikan kadar glukosa darah melebihi 200 mg/dL dapat ditimbulkan oleh kombinasi aktivitas fisik yang kurang memadai, penuaan, dan perilaku mengonsumsi makanan yang tidak sehat. Pola makan ini mencakup kebiasaan buruk dalam memilih makanan, kurangnya asupan serat, konsumsi berlebihan makanan manis, serta kegagalan dalam mengontrol jumlah makanan yang dikonsumsi. Semua hal tersebut dapat mengakibatkan gangguan kadar glukosa darah (Galaviz et al., 2018). Glukosa merupakan sumber energi utama bagi tubuh setiap hari. Namun, jika konsumsi glukosa tidak tepat baik dari segi jumlah, komposisi, maupun cara pengolahannya, kondisi tersebut dapat menjadi faktor utama penyebab DM dan komplikasinya. Penyakit ini sering kali berkembang akibat pola makan yang tidak seimbang dan kurangnya perhatian terhadap kualitas nutrisi yang dikonsumsi sehari-hari (Mulyati, 2016). *Advanced glycation end-products* (AGEs) adalah zat yang terbentuk dari reaksi antara gula dengan protein dalam tubuh. Beberapa penelitian telah mengungkap bahwa AGEs merupakan salah satu penyebab utama hiperglikemia (Mulyati, 2016). Pembentukan AGEs berlangsung secara perlahan namun berkelanjutan sejak awal perkembangan embrio dan terus terakumulasi seiring proses penuaan (Mulyati, 2016; Chaudhuri et al., 2018).

Berdasarkan hasil penelitian, pada karakteristik jaminan kesehatan pasien didapatkan bahwa pasien yang menggunakan jaminan JKN PBI sebanyak 2 pasien (4%), sedangkan JKN Non-PBI sebanyak 48 pasien (96%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien DMT2 menggunakan jaminan kesehatan JKN Non-PBI dalam menjalankan pengobatan. Pengobatan yang dijalankan oleh pasien DM membutuhkan terapi yang bersifat jangka panjang sehingga

memerlukan biaya yang tidak sedikit (Norhalimah et al., 2018). Terapi kombinasi OHO memiliki biaya pengobatan yang lebih murah dibandingkan kombinasi dengan insulin. Sehubungan dengan dibutuhkannya biaya yang tidak sedikit dan pengobatan jangka panjang pada DMT2, jaminan kesehatan dapat membantu pasien memperoleh terapi kombinasi DM secara berkelanjutan (Norhalimah et al., 2018).

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan kelompok subjek yang mendapat terapi Metformin 500 mg + Glimpiride 1 mg sebanyak 2 orang dan kombinasi Metformin 500 mg + Glimpiride 2 mg sebanyak 23 orang. Sementara itu, kelompok subjek yang mendapat terapi Metformin + Gliclazide masing-masing sebanyak 10 orang untuk kombinasi Metformin 500 mg + Fonylin MR 60 mg dan 15 orang untuk Metformin 500 mg + Diamicron MR 60 mg. Kombinasi terapi lebih menguntungkan dalam mengatur kadar gula darah pasien dibandingkan dengan penggunaan satu jenis terapi saja. Penggunaan kombinasi sulfonilurea dan metformin dapat menghasilkan penurunan kadar gula darah yang lebih optimal. Kombinasi ini memberikan manfaat tambahan dalam mengelola DM dengan memanfaatkan mekanisme kerja yang berbeda dari masing-masing obat sehingga membantu mencapai kontrol glikemik yang lebih baik bagi pasien (Jonathan & Soetedjo, 2019).

Pada penelitian ini, status glikemik Glukosa Darah Puasa (GDP) menjadi pemeriksaan diagnostik yang penting untuk menilai kontrol glikemik pada pasien DMT2. Analisis data penelitian dilakukan secara statistik pada kedua kelompok kombinasi obat menggunakan uji *paired t-test* dengan membandingkan rata-rata GDP awal dan GDP akhir. Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan adanya perbedaan kadar GDP awal dan akhir (3 bulan setelah terapi) yang signifikan pada kedua kelompok terapi.

Pada terapi kombinasi Metformin + Glimpiride terhadap GDP awal (bulan pertama) dan GDP akhir (bulan ketiga) didapatkan adanya perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian ini didukung oleh temuan Rodrigues et al. (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian terapi Metformin + Glimpiride memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar GDP. Hal ini dikarenakan kedua obat tersebut bekerja melalui mekanisme yang berbeda tetapi saling melengkapi dalam menurunkan kadar glukosa darah (Made et al., 2022). Glimpiride sebagai golongan sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin pada sel β pankreas dengan rata-rata penurunan GDP sebesar 60–70 mg/dL (Made et al., 2022). Di sisi lain, metformin menurunkan resistensi insulin dengan rata-rata penurunan GDP sebesar 50–70 mg/dL sehingga kombinasi metformin dan glimpiride dapat berkontribusi terhadap kontrol glikemik yang lebih baik (Anilasree et al., 2019).

Pada terapi kombinasi Metformin + Gliclazide terhadap GDP awal (bulan pertama) dan GDP akhir (bulan ketiga) juga didapatkan adanya perbedaan yang signifikan. Hasil penelitian ini

didukung oleh Rodrigues et al. (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian terapi Metformin + Gliclazide memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar GDP. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Rahaman et al. (2023) yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan kadar GDP sebelum terapi dan setelah 12 minggu pemberian terapi Metformin + Gliclazide. Kondisi tersebut terjadi karena kedua obat bekerja secara sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme yang berbeda (Made et al., 2022). Metformin bekerja dengan mengurangi produksi glukosa hepar, meningkatkan penyerapan dan penggunaan glukosa pada jaringan, serta meningkatkan sensitivitas insulin pada pasien DMT2. Sementara itu, gliclazide bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan target perifer (Rahaman et al., 2023; Stubbs et al., 2017). Menurut Rahaman et al. (2023), kombinasi metformin dan gliclazide mampu menurunkan GDP dari 10,05 mmol/L menjadi 7,96 mmol/L.

Berdasarkan hasil uji Mann–Whitney untuk menganalisis selisih perubahan kadar GDP, didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan efektivitas kombinasi obat berdasarkan selisih perubahan GDP dari bulan pertama hingga bulan ketiga antara kombinasi Metformin + Glimepiride dan Metformin + Gliclazide. Akan tetapi, berdasarkan statistik deskriptif terlihat bahwa rerata (*mean*) selisih GDP pada kombinasi Metformin + Gliclazide lebih tinggi dibandingkan kombinasi Metformin + Glimepiride. Dengan kata lain, kombinasi Metformin + Gliclazide cenderung memberikan penurunan GDP yang lebih besar dibandingkan kombinasi Metformin + Glimepiride, meskipun kedua kombinasi OHO sama-sama efektif dalam mengontrol GDP. Hasil ini diperkuat oleh penelitian Rodrigues et al. (2020) yang menemukan tidak adanya perbedaan signifikan antara rerata kadar GDP selama 6 bulan terapi Metformin + Glimepiride dan Metformin + Gliclazide. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Hassan dan Abd-Allah (2015) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan antara kedua kelompok terapi berdasarkan perubahan GDP dari awal terapi hingga 3 bulan setelah terapi.

Menurut hasil uji *Independent T-Test* dalam menganalisis perbedaan efektivitas berdasarkan kadar GDP akhir, didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kombinasi Metformin + Glimepiride dan kombinasi Metformin + Gliclazide. Selain itu, kadar GDP akhir pada kelompok Metformin + Glimepiride lebih tinggi dibandingkan kelompok Metformin + Gliclazide. Dengan demikian, kombinasi Metformin + Gliclazide dapat menurunkan GDP akhir lebih baik dibandingkan kombinasi Metformin + Glimepiride berdasarkan rerata GDP akhir yang diperoleh dalam penelitian ini. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Rodrigues et al. (2020) yang menunjukkan bahwa kombinasi gliclazide dan metformin memberikan kontrol glikemik yang lebih baik dengan

penurunan *HbA1c*, GDP, dan GD2PP yang lebih besar dibandingkan kombinasi glimepiride dan metformin.

Maka dapat disimpulkan bahwa kombinasi Metformin + Gliclazide lebih baik dalam mengontrol GDP dibandingkan kombinasi Metformin + Glimepiride. Keunggulan ini disebabkan oleh efek sinergis kedua obat yang bekerja melalui mekanisme berbeda sehingga mampu meningkatkan kontrol glikemik secara lebih optimal. Hasil ini sejalan dengan penelitian Defirson (2021) yang menyatakan bahwa kombinasi terapi antidiabetik oral dapat memberikan efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah pada pasien DMT2. Pada golongan biguanid, metformin bekerja dengan mengurangi produksi glukosa hepatic (*gluconeogenesis*) melalui aktivasi enzim *AMP-activated protein kinase* dan meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer (Soelistijo et al., 2021; Marín-Peñalver et al., 2016; Katzung et al., 2013). Sementara itu, glimepiride dan gliclazide sebagai golongan sulfonilurea memiliki mekanisme kerja yang serupa, tetapi berbeda dalam karakteristik farmakologisnya, terutama terkait spesifisitas sub tipe reseptor SUR, afinitas reseptor, dan kemampuan memengaruhi *ischemic preconditioning* (Singh & Singh, 2016).

Gliclazide memiliki spesifisitas yang lebih tinggi terhadap reseptor SUR1 pada sel β pankreas yang berperan dalam merangsang sekresi insulin. Sebaliknya, glimepiride tidak hanya berikatan dengan reseptor SUR1, tetapi juga dapat berinteraksi dengan reseptor SUR2A pada miokardium dan SUR2B pada otot polos pembuluh darah (Singh & Singh, 2016; Sola et al., 2015). Selain itu, gliclazide memiliki selektivitas yang lebih tinggi dalam mempertahankan *ischemic preconditioning* dibandingkan glimepiride sehingga dinilai memiliki keuntungan tambahan dari aspek kardiovaskular (Singh & Singh, 2016).

Kombinasi gliclazide dengan metformin juga menunjukkan beberapa keunggulan tambahan. Selain berperan sebagai agen penurun glukosa darah, gliclazide memiliki efek pleiotropik yang bermanfaat, salah satunya adalah kemampuan memperbaiki status stres oksidatif dan meningkatkan aktivitas antioksidan sehingga membantu mengurangi kerusakan sel akibat radikal bebas (Ibrahim et al., 2022). Selain itu, gliclazide diketahui mampu menghambat adhesi monosit ke sel endotel melalui penurunan induksi albumin terglykasi sehingga berpotensi mencegah gangguan fungsi endotel pada pasien DM (Serri & Renier, 1999). Efek tersebut juga berkontribusi terhadap perbaikan disfungsi sel otot polos vaskular yang dipicu oleh *oxidized low-density lipoprotein (LDL)* (Al-Omary, 2017).

Gliclazide juga dapat mengurangi peradangan vaskular melalui penghambatan adhesi monosit pada endotel serta penurunan produksi *tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)* oleh sel endotel (Serri & Renier, 1999; Al-Omary, 2017). Selain itu, gliclazide bekerja dengan meningkatkan sekresi

insulin dari sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas sel β terhadap rangsangan glukosa (Rojanasthien et al., 2012). Penggunaan jangka panjang gliclazide juga diketahui dapat meningkatkan pemanfaatan glukosa yang dimediasi insulin serta meningkatkan aktivitas jalur pascareseptor yang sensitif terhadap insulin (Rojanasthien et al., 2012; Khunti & Hassanein, 2020).

Gliclazide Modified Release (MR) yang digunakan dalam penelitian ini merupakan formulasi yang dirancang untuk melepaskan obat secara bertahap sehingga cukup diberikan sekali sehari (Harrower, 2000). Gliclazide MR telah terbukti mampu memperlambat peningkatan ketebalan *carotid intima-media thickness* (IMT), yang menunjukkan adanya manfaat protektif terhadap pembuluh darah yang tidak hanya bergantung pada perbaikan kontrol glikemik, profil lipid, maupun tekanan darah (Katakami & Hori, 2004).

Bentuk sediaan gliclazide MR umumnya menggunakan matriks hidrofilik yang akan mengembang setelah kontak dengan cairan gastrointestinal dan membentuk lapisan gel yang melepaskan obat secara bertahap selama 24 jam (Khunti & Hassanein, 2020; Rojanasthien et al., 2012). Berbeda dengan beberapa formulasi *modified release* lainnya, keberadaan makanan tidak memengaruhi penyerapan gliclazide MR secara bermakna (Rojanasthien et al., 2012). Karakteristik tersebut menjadi salah satu keunggulan gliclazide MR dibandingkan formulasi konvensional.

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan dalam efektivitas terapi kombinasi Metformin + Glimepiride dan Metformin + Gliclazide terhadap GDP akhir (bulan ketiga). Penurunan GDP pada kombinasi Metformin + Gliclazide lebih tinggi dibandingkan Metformin + Glimepiride. Peneliti yang akan datang diharapkan memperhatikan penyamaan dosis dan merek dagang dari obat yang akan diteliti. Selain itu, mereka dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan metode seperti quasi eksperimental, melakukan penelitian tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kadar GDP, serta pengkajian yang lebih mendalam dalam menganalisis status kontrol glikemik yang lain, serta dapat menambah jumlah responden dan wilayah cakupan yang lebih luas agar dapat mewakili keseluruhan kasus Diabetes Melitu.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada seluruh pihak yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini. Terima kasih juga diberikan kepada Universitas Muhammadiyah Semarang, serta kepada responden yang telah meluangkan waktu selama proses penelitian.

Referensi

- Al-Omary, F. A. M. (2017). Chapter Three – Gliclazide. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 42, 125–192.
- Anilasree, B. P., Sreekumar, S., Nazeer, N., Husna, P., Azeez, R. B. A., & Basheer, N. (2019). Drug Utilization Evaluation of Anti Diabetic Therapy with Type-II Diabetes Mellitus of a Tertiary Care Hospital in Calicut. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*, 8(3), 2235–2353.
- Arini, N. M. A., & Dwipayana, I. M. P. (2020). Hubungan Kadar HbA1c terhadap Terapi Obat Anti Diabetes Oral dan Kombinasi Obat Anti Diabetes Oral-Insulin pada Penderita DM Tipe 2 di Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2016. *Jurnal Medika Udayana*, 9(9), 94–98.
- Chaudhuri, J., Bains, Y., Guha, S., Kahn, A., Hall, D., Bose, N., et al. (2018). The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metabolism*, 28(3), 337–352.
- Chia, C. W., Egan, J. M., & Ferrucci, L. (2018). Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circulation Research*, 123(7), 886–904.
- Cornell, S. (2015). Continual Evolution of Type 2 Diabetes: An Update on Pathophysiology and Emerging Treatment Options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 621–632.
- Defirson, L. A. (2021). Perbandingan Efektivitas Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Rawat Jalan di Rumah Sakit "X" Kota Jambi. *Riset Informasi Kesehatan*, 10(2), 134–142.
- Dinas Kesehatan Jawa Tengah. (2021). *Profil Kesehatan Jawa Tengah Tahun 2021*. Semarang: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah.
- Galaviz, K. I., Narayan, K. M. V., Lobelo, F., & Weber, M. B. (2018). Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 12(1), 4–20. <https://doi.org/10.1177/1559827615619159>
- Gumantara, M. P. B., & Oktarlina, R. Z. (2017). Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Majority*, 6(1), 55–59.
- Gunawan, S., & Rahmawati, R. (2021). Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Tugu Kecamatan Cimanggis Kota Depok Tahun 2019. *ARKESMAS (Arsip Kesehatan Masyarakat)*, 6(1), 15–22.
- Harrower, A. (2000). Gliclazide Modified Release: From Once-Daily Administration to 24-Hour Blood Glucose Control. *Metabolism*, 49(10), 7–11.
- Hassan, M. H., & Abd-Allah, G. M. (2015). Effects of Metformin Plus Gliclazide Versus Metformin Plus Glimepiride on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(5), 1723–1730.
- Ibrahim, M., Munir, S., Ahmed, S., Chughtai, A. H., Ahmad, W., Khan, J., et al. (2022). Gliclazide in Binary and Ternary Systems Improves Physicochemical Properties, Bioactivity, and Antioxidant Activity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article 3586245. <https://doi.org/10.1155/2022/3586245>
- Imelda, S. I. (2019). Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Diabetes Melitus di Puskesmas Harapan Raya Tahun 2018. *Scientific Journal*, 8(1), 28–39.
- Jonathan, K., & Soetedjo, N. M. (2019). Pola Penggunaan Antidiabetes Oral Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kota Bandung Tahun 2017. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*, 46(6), 407–413.
- Kalra, S., Bahendeka, S., Sahay, R., Ghosh, S., Md, F., Orabi, A., et al. (2018). Consensus Recommendations on Sulfonylurea and Sulfonylurea Combinations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus – International Task Force. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(1), 132–157.
- Katakami, N., & Hori, M. (2004). Metformin or Gliclazide, Rather than Glibenclamide, Attenuate Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetologia*, 47, 1906–1913.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2013). *Farmakologi Dasar dan Klinik* (Edisi ke-12). Jakarta: EGC.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Infodatin: Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Mellitus 2020*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2021). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khunti, K., & Hassanein, M. (2020). Role of Gliclazide MR in the Management of Type 2 Diabetes: Report of a Symposium on Real-World Evidence and New Perspectives. *Diabetes Therapy*, 11(Suppl. 2), 33–48.
- Made, P., Ratnasari, D., Kurnianta, D. M., Yuliawati, A. N., et al. (2022). Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Disertai Dislipidemia di Rumah Sakit X Denpasar. *Jurnal Ilmiah Mahaganeshha*, 1(2).
- Marín-Peñalver, J. J., Martín-Timón, I., Sevillano-Collantes, C., & Cañizo-Gómez, F. J. del. (2016). Update on the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *World Journal of Diabetes*, 7(17), 354–395.
- Meidikayanti, W., & Wahyuni, C. U. (2017). Hubungan Dukungan Keluarga dengan Kualitas Hidup Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Pademawu. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5(2), 240–252.
- Mulyati, S. (2016). Peranan Advanced Glycation End-Products pada Diabetes. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*, 43(6), 422–426.
- Norhalimah, N., Agustina, R., & Rusli, R. (2018). Analisis Biaya Minimal dan Efektivitas Terapi Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Panglima Sebaya Paser. *Proceeding Mulawarman Pharmaceutical Conference*, 7, 63–69.
- Rahaman, M., Das, A., Ray, S., Islam, T., Akther, N., Ansari, M. J., et al. (2023). Effects on Glycemic Control by Combination Therapy of Gliclazide-Metformin and Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Bangladesh Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2(1), 51.
- Rodrigues, P. A., Aathira, U. K., Varshini, V., P. L. J., & Shuruthi, S. (2020). Comparison of Efficacy and Safety of Sulphonylureas-Glimepiride or Gliclazide in Combination with Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*, 19(3), 67–82.
- Rojanasthien, N., Autsavakitipong, T., Kumsorn, B., Manorot, M., & Teekachunhatean, S. (2012). Bioequivalence Study of Modified-Release Gliclazide Tablets in Healthy Volunteers. *ISRN Pharmacology*, 2012, Article 375926. <https://doi.org/10.5402/2012/375926>
- Rosita, R., Kusumaningtiar, D. A., Irfandi, A., & Ayu, I. M. (2022). Aktivitas Fisik Lansia dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Balaraja Kabupaten Tangerang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 10(3), 364–371.
- Serri, O., & Renier, G. (1999). Gliclazide Reduces the Induction of Human Monocyte Adhesion to Endothelial Cells by Glycated Albumin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1, 113–120.
- Singh, A. K., & Singh, R. (2016). Is Gliclazide a Sulfonylurea with Difference? A Review in 2016. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(6), 839–851.
- Soelistijo, S., Suastika, K., Lindarto, D., et al. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. Jakarta: PB PERKENI.
- Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., et al. (2015). Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice. *Archives of Medical Science*, 11(4), 840–848.
- Stubbs, D. J., Levy, N., & Dhatariya, K. (2017). Diabetes Medication Pharmacology. *BJA Education*, 17(6), 198–207.
- Tjandrawinata, R. (2016). *Patogenesis Diabetes Tipe 2: Resistensi dan Defisiensi Insulin*. Jakarta: Dexa Laboratories of Biomolecular Science.