

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat abnormalitas kelenjar pankreas dalam menghasilkan hormon insulin ataupun tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan baik (retensi insulin). Penyakit ini dapat ditegakkan dengan pengukuran kadar glukosa di dalam darah. Hiperglikemia kronik pada Diabetes Melitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi beberapa organ terutama mata, saraf, pembuluh darah, dan ginjal (Acces, 2023)

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus secara internasional telah ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO, 2021) dan *American Diabetes Association* (ADA, 2022) yang membagi penyakit ini ke dalam empat kelompok utama, yaitu Diabetes Melitus tipe 1, Diabetes Melitus tipe 2, Diabetes Melitus gestasional, dan jenis Diabetes spesifik lainnya

1) Diabetes Melitus Tipe 1

Terjadi akibat kerusakan sel β pankreas, biasanya autoimun, menyebabkan defisiensi insulin absolut. Biasanya muncul pada anak-anak atau remaja, tetapi dapat juga terjadi pada orang dewasa muda. Diagnosis menggunakan kriteria glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, glukosa plasma 2 jam TTGO ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$, atau glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan gejala klasik hiperglikemia. Kebutuhan insulin seumur hidup menjadi ciri khas (Addissouky *et al.*, 2024).

2) Diabetes Melitus Tipe 2

Merupakan bentuk paling banyak, ditandai dengan resistensi insulin pada jaringan perifer (otot, hati, adiposa) dan gangguan sekresi insulin relatif. Faktor risiko utama meliputi obesitas, kurang aktivitas fisik, dan riwayat keluarga dengan Diabetes Melitus. Diagnosis menggunakan kriteria glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, glukosa plasma 2 jam postprandial ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$, atau glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (PERKENI, 2021; Kahn *et al.*, 2014).

3) Diabetes Melitus Tipe Gestasional (DMG)

Intoleransi glukosa pertama kali terdeteksi saat kehamilan, biasanya trimester kedua atau ketiga, tanpa riwayat Diabetes Melitus sebelumnya. Diagnosis melalui TTGO 75 gram: glukosa puasa ≥ 92 mg/dL, 1 jam ≥ 180 mg/dL, atau 2 jam ≥ 153 mg/dL (ADA, 2022; WHO, 2021). Diabetes Melitus gestasional meningkatkan risiko komplikasi ibu dan janin serta risiko berkembang menjadi Diabetes Melitus tipe 2 setelah persalinan (Buchanan & Xiang, 2005).

4) Diabetes Melitus Spesifik Lainnya

Diabetes akibat kondisi genetik sel β , efek kerja insulin, penyakit pankreas (pankreatitis kronis, kanker), endokrinopati (sindrom Cushing, akromegali), atau penggunaan obat (glukokortikoid, imunosupresif). Diagnosis tetap berdasarkan glukosa plasma atau HbA1c, tetapi penyebab spesifik membedakan tipe ini (Haak *et al.*, 2022).

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Melitus³

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut • Autoimun • Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan riwayat diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, MODY) Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid, pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Sumber: PERKENI, 2024

2.2 Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor etiologi lainnya meliputi gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, abnormalitas metabolik yang mengganggu kerja insulin, kelainan mitokondria, serta kondisi yang menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Diabetes Melitus juga dapat terjadi akibat penyakit eksokrin pankreas yang merusak sel islet, serta akibat peningkatan hormon antagonis insulin seperti glukokortikoid dan hormon pertumbuhan. Patofisiologi Diabetes Melitus ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Pada diabetes melitus tipe 1, kerusakan sel β pankreas akibat proses autoimun menyebabkan defisiensi insulin absolut. Pada diabetes melitus tipe 2, resistensi insulin pada jaringan perifer merupakan kelainan awal yang diikuti oleh kegagalan sel β pankreas dalam memenuhi kebutuhan insulin. Kekurangan atau ketidakefektifan insulin menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh hati, penurunan pengambilan glukosa oleh jaringan, serta peningkatan kadar glukosa darah. Hiperglikemia yang melebihi ambang ginjal menyebabkan glukosuria yang disertai diuresis osmotik, sehingga menimbulkan

poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan akibat gangguan metabolisme lemak dan protein (Lestari Z, Zulkarnain Z, 2021).

2.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan untuk menegakkan diagnosis adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Diagnosis prediabetes ditegakkan jika memenuhi minimal 1 dari 3 kriteria berikut: tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75g ditemukan didapatkan kadar GDP 100-125 mg/dL [glukosa darah puasa terganggu (GDPT)], dengan GD 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL [toleransi glukosa terganggu (TGT)], kadar HbA1c 5,7-6,4% (Tabel 3). 8 Diagnosis Diabetes Melitus ditegakkan jika glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL (B) (puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) atau GD 2 jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram ≥ 200 mg/dL (B) atau glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik/krisis hiperglikemia, atau kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh NGSP dan assay DCCT (B) (Pencegahan & Indonesia, 2024).

Tabel 3. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes⁸

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)	GDS*
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199	
Normal	$< 5,7$	70-99	70-139	

Sumber: PERKENI, 2024

2.4 Penatalaksanaan Terapi Diabetes Melitus

Pengelolaan Diabetes Melitus tipe 2 bertujuan untuk mencapai kontrol glikemik optimal, menurunkan risiko komplikasi, dan meningkatkan kualitas hidup. Strategi pengelolaan dibedakan menjadi pendekatan non-farmakologi dan farmakologi, yang sering dikombinasikan secara individual berdasarkan kondisi pasien. Pendekatan ini harus komprehensif, berkelanjutan, dan disesuaikan dengan pedoman seperti ADA (2022) dan PERKENI (2021).

2.4.1 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan apabila pengelolaan non-farmakologi belum mencapai target kontrol glikemik pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Terapi ini dilakukan secara individual dan bertahap untuk meningkatkan efektivitas pengobatan serta mengurangi risiko efek samping. Obat antidiabetik oral yang sering digunakan sebagai terapi lini pertama adalah Metformin yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan produksi glukosa di hati. Apabila kontrol glikemik belum tercapai, terapi dapat dikombinasikan dengan golongan sulfonilurea seperti Glimepiride yang bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas. Efektivitas terapi antidiabetik dapat dievaluasi melalui pemantauan kadar gula darah, termasuk gula darah acak (GDA), untuk menilai keberhasilan pengendalian kadar glukosa pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 (Care *et al.*, 2023).

2.4.2 Terapi Non-Farmakologi

Pendekatan non-farmakologi adalah dasar pengelolaan awal Diabetes Melitus tipe 2, efektif menunda progresi penyakit hingga 58% tanpa efek samping besar. Intervensi utama meliputi modifikasi diet rendah karbohidrat dan tinggi serat untuk stabilkan glukosa darah, peningkatan aktivitas fisik minimal 150 menit/minggu aerobik sedang plus latihan resistensi guna tingkatkan sensitivitas insulin dan kurangi risiko jantung, penurunan berat badan 5–10% pada pasien obesitas untuk cegah onset, serta edukasi pasien tentang pemantauan glukosa, kelola stres, dan dukungan sosial untuk tingkatkan kepatuhan dan kualitas hidup (Health, 2022).

2.5 Farmakologi Obat Metformin & Glimepiride

2.5.1 Farmakologi Metformin

Metformin adalah pilihan pertama untuk obat antidiabetik oral dan sering menyebabkan reaksi obat yang merugikan, karena efek samping penyakit gastrointestinal (seperti diare, mual, muntah dan perut kembung). Faktor risiko terkait efek samping penggunaan metformin, terutama penyakit

saluran cerna, dipengaruhi oleh usia, dosis, dan cara penggunaan Metformin. Seiring bertambahnya usia, tubuh manusia akan mengalami berbagai perubahan terutama fungsi dan struktur ginjal. Usia 30 tahun kapasitas ginjal akan menurun, dan 90% karakteristik dari segi farmakokinetik Metformin, Metformin akan diekskresikan dalam bentuk tidak berubah pada urin. Faktor pemberian obat yang dimulai dengan makan dan dimulai dengan dosis rendah dan tidak melebihi dosis harian maksimum (>2.550 mg/hari) dapat meminimalkan frekuensi efek samping Metformin, efek samping Metformin sering terjadi pada awal penggunaan, yang dapat menyebabkan pasien berhenti mengonsumsi obat, sehingga membuat pengendalian glukosa darah tidak dapat mencapai tujuan pengobatan (Putri *et al.*, n.d.)

2.5.2 Farmakologi Glimepiride

Glimepiride adalah obat anti-diabetes tambahan yang populer selain Metformin. Glimepiride adalah jenis obat sulfonilurea untuk mendorong insulin dan membantu tubuh memaksimalkan kerja insulin. Efek samping hipoglikemia lebih sering terjadi ketika Metformin dan Glimepiride dikombinasikan pada penderita Diabetes tipe 2 yang menerima glibenklamid. Hal ini menurut penelitian Leonard dkk yang menemukan hubungan antara penggunaan sulfonilurea dan kemungkinan hipoglikemia (Noviyanto *et al.*, 2023).

2.6 Pola Penggunaan Obat Metformin dan Glimepiride pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

2.6.1 Terapi Tunggal

Metformin merupakan terapi lini pertama yang paling umum digunakan sebagai monoterapi pada pasien Diabetes Melitus tipe 2, terutama pada tahap awal penyakit atau ketika kontrol glikemik masih dapat dicapai dengan satu obat. Dosis Metformin biasanya berkisar antara 500 mg hingga 1000 mg per hari, diberikan dalam beberapa dosis terbagi atau sebagai extended-release untuk meningkatkan tolerabilitas gastrointestinal dan kepatuhan pasien (Uses, 2022). Glimepiride, sulfonilurea generasi

ketiga, juga dapat digunakan sebagai terapi tunggal, terutama pada pasien yang tidak dapat menggunakan Metformin atau ketika Metformin tidak cukup efektif. Dosis Glimepiride umumnya berkisar antara 1 mg hingga 4 mg per hari (Basit & Fawwad, 2012). Terapi tunggal ini bertujuan untuk menurunkan kadar glukosa darah dengan mekanisme kerja masing-masing obat.

2.6.2 Terapi Kombinasi

Kombinasi Metformin dan Glimepiride merupakan salah satu kombinasi paling populer dan efektif, baik dalam bentuk terapi terpisah maupun *fixed-dose combination* (FDC). Terapi kombinasi ini memerlukan pemantauan ketat terhadap risiko hipoglikemia, terutama pada pasien lanjut usia atau dengan gangguan ginjal, serta risiko kenaikan berat badan akibat efek sulfonilurea (Kim *et al.*, n.d.).

2.7 Evaluasi Efektivitas dan Keamanan Terapi Kombinasi Metformin Dan Glimepiride

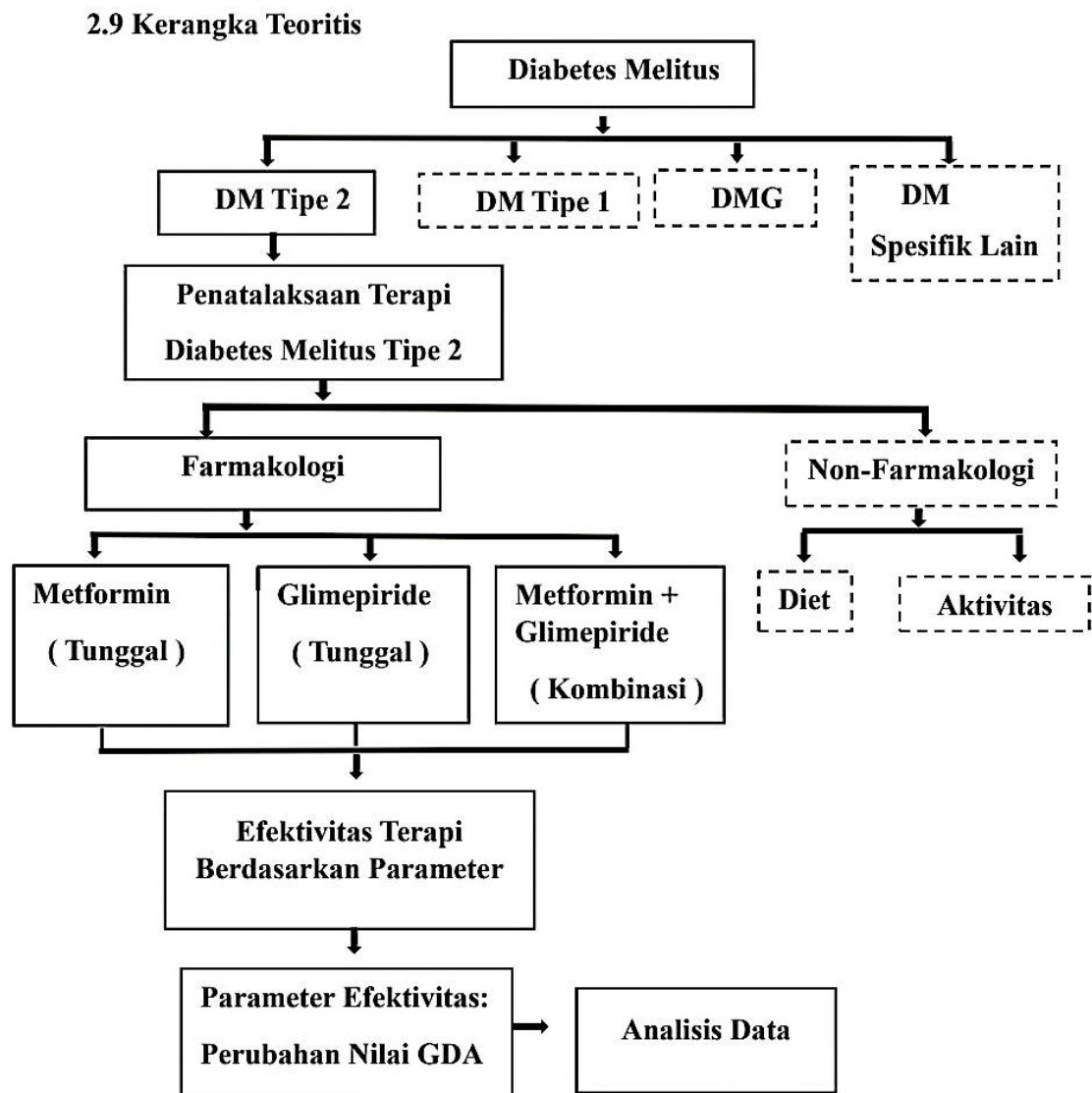
Standar Efektivitas / Target Glikemik berdasarkan pedoman PERKENI 2024 : GDA (Gula Darah /Acak): <200 mg/dL (nilai ≥ 200 mg/dL menunjukkan hiperglikemia tidak terkontrol)

- a) Pasien dikategorikan :
 1. Terkontrol $\rightarrow$ jika nilai GDA < 200 mg/dL
 2. Tidak terkontrol $\rightarrow$ jika nilai GDA ≥ 200 mg/dL
- b) Korelasi / Sinergi Kombinasi Obat Metformin dan Glimepiride bersifat sinergis:
 - 1) Metformin $\rightarrow$ mengatasi resistensi insulin, menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin.
 - 2) Glimepiride $\rightarrow$ meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas.

Sinergi ini memungkinkan kontrol glikemik yang lebih baik dibandingkan monoterapi (Zhu *et al.*, 2013).

c) Keamanan dan Efek Samping

Risiko utama terapi kombinasi adalah hipoglikemia akibat efek insulinotropik sulfonilurea, terutama pada lanjut usia, pasien dengan insufisiensi ginjal, atau pola makan tidak teratur. Metformin sendiri tidak meningkatkan risiko hipoglikemia, tetapi harus diwaspadai pada gangguan ginjal karena potensi asidosis laktat, sehingga pedoman internasional merekomendasikan penyesuaian dosis atau penghentian Metformin pada ambang GFR tertentu (Apriliany *et al.*, 2022).



Gambar 2.4 Kerangka Teoritis

Keterangan :

 Diteliti

 Tidak Diteliti

2.10 Penelitian Terdahulu

NO	PENELITI	JUDUL JURNAL	METODE	POPULASI	HASIL
1.	(Utomo <i>et al.</i> , 2023)	Gambaran Peresepan Obat Metformin dan Kombinasi Metformin-Glimepiride Antidiabetik Oral di RSUD Sogaten Kota Madiun Periode Januari 2021 - Desember 2021	Kuantitatif deskriptif, prospektif	80 Pasien	Penelitian ini menunjukkan bahwa dari total pasien, 31,25% menggunakan Metformin tunggal, sedangkan 68,75% menggunakan kombinasi Metformin dan Glimepiride. Mayoritas pasien adalah perempuan (67,5%) dengan rentang usia 40–60 tahun (66,25%). Hasil menunjukkan kombinasi Metformin-Glimepiride lebih banyak

					digunakan dan dinilai cukup efektif sebagai terapi Diabetes Melitus tipe 2.
2.	(Siswidiarsari <i>et al.</i> , 2025)	The Effectiveness of Metformin and Glimepiride Therapy on Reducing Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus	Observasional retrospective cross-sectional	48 pasien Diabetes Melitus	Terapi Metformin dan Glimepiride efektif menurunkan kadar gula darah puasa (FBG) secara signifikan setelah pengobatan; kedua obat sama-sama menurunkan rata-rata gula darah dengan signifikansi $p < 0,05$. (Analisis Wilcoxon menunjukkan efek terapeutik yang nyata).
3	(Sciences <i>et al.</i> , 2024)	Kajian Potensi Interaksi	Retrospektif, analisis deskriptif	116 lembar resep Diabetes Melitus	Penelitian ini menilai 116 resep pasien

		Obat pada Peresepan Diabetes Melitus	menggunakan online drug interaction checker (drugs.com)	dengan ≥ 2 item obat di salah satu apotek Surabaya, periode Desember 2021	Diabetes Melitus di Surabaya dan menemukan 57,7% memiliki potensi interaksi obat (IO), mayoritas farmakodinamik dengan keparahan moderat. Kombinasi Metformin dan Glimepiride paling sering berisiko menimbulkan hipoglikemia (32,3%), diikuti Metformin dan Acarbose yang menurunkan efek Metformin (12,1%). Kombinasi lain seperti Glimepiride dan Bisoprolol, Lisinopril dan Metformin, dan
--	--	--------------------------------------	---	--	--

					insulin glargine dengan candesartan atau glimepiride juga meningkatkan risiko hipoglikemia. Hasil ini menekankan pentingnya monitoring gula darah, edukasi gejala hipoglikemia, pengaturan diet, dan latihan fisik.
--	--	--	--	--	--

4	(Sheikh <i>et al.</i> , 2024)	Penggunaan kombinasi Glimepiride dan Metformin pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan komplikasi yang sudah diketahui di India	Studi potong lintang multisentris retrospektif	470 pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan komplikasi mikrovaskular dan/atau makrovaskular, usia >18 tahun, dari 156 pusat layanan kesehatan di India	Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi kombinasi dosis tetap Glimepiride-Metformin, terutama 2 mg + 500 mg, efektif menurunkan HbA1c, FPG, dan PPG secara signifikan, aman dengan kejadian hipoglikemia dan penambahan berat badan minimal, lebih efektif pada terapi lini kedua, serta mayoritas pasien memiliki obesitas dan hipertensi.
---	-------------------------------	--	--	--	---

5	(Sah <i>et al.</i> , 2025)	Assessing the efficacy and safety of combined Glimepiride and Metformin therapy in type 2 Diabetes Mellitus management	Retrospective multi-center observational study	287 pasien T2DM di fasilitas kesehatan di Nepal	Kombinasi Glimepiride dan Metformin 1000 mg SR secara signifikan meningkatkan kontrol glikemik (penurunan HbA1c, FPG, PPG dengan $p < 0,001$) serta menunjukkan profil keamanan dan tolerabilitas yang baik.
---	----------------------------	--	--	---	---

Berdasarkan penelitian terdahulu, Metformin dan Glimepiride terbukti efektif menurunkan kadar gula darah pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2, baik sebagai tunggal maupun kombinasi, serta telah dikaji dari aspek pola persepsian dan potensi interaksi obat dalam praktik klinis. Namun, sebagian besar penelitian masih bersifat parsial dengan menilai efektivitas terapi secara terpisah atau berfokus pada aspek keamanan, sehingga penelitian yang membandingkan secara langsung efektivitas Metformin tunggal, Glimepiride tunggal, dan kombinasi keduanya

dalam satu populasi yang sama berdasarkan perubahan kadar GDA masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis perbedaan efektivitas ketiga regimen terapi tersebut di Rumah Sakit X guna memberikan gambaran klinis yang lebih komprehensif dalam optimasi pengobatan pasien.