

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperglikemia merupakan kondisi medis yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Keadaan ini menjadi salah satu ciri utama dari berbagai gangguan kesehatan, khususnya diabetes melitus, meskipun juga dapat terjadi pada kondisi medis lainnya. Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berdasarkan penyebabnya, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain ¹.

Prevalensi DM tipe 2 secara global terus meningkat secara signifikan, dengan estimasi International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2025 menunjukkan bahwa 11,1% atau satu dari sembilan populasi dewasa (usia 20-79 tahun) hidup dengan diabetes, mencapai lebih dari 537 juta kasus di seluruh dunia, dan diproyeksikan mencapai 783 juta pada 2045 ².

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi obat antidiabetik oral (OAD) lebih efektif daripada monoterapi dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2, dengan meta-analisis tahun 2024 menemukan bahwa kombinasi kuadrupel OAD menghasilkan penurunan HbA1c sebesar 1,1% dibandingkan terapi sebelumnya ³.

Di Indonesia, sebagai negara dengan jumlah kasus dewasa terbanyak kelima di dunia, prevalensi mencapai 11,3% pada populasi dewasa, atau sekitar 20,4 juta kasus pada tahun 2024, yang menimbulkan beban ekonomi dan kesehatan masyarakat yang tinggi akibat komplikasi seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, dan gagal ginjal ⁴.

Selain ditingkat dunia dan Indonesia peningkatan diabetes melitus juga mengalami peningkatan di tingkat provinsi terkhusus di provinsi Sulawesi Selatan, berdasarkan data yang di dapatkan dari profil kesehatan provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2019 terdapat 148.311 jumlah kasus penderita diabetes melitus. Kota Makassar menempati posisi pertama jumlah kasus Diabetes Melitus terbanyak di provinsi Sulawesi Selatan yaitu dengan jumlah kasus 27.004 ⁵. Prevalensi diabetes yang didiagnosis dokter tertinggi terdapat di Kabupaten Wajo 2,19% dan kemudian diikuti Kota Makassar sebesar 1,73%. Prevalensi diabetes yang didiagnosis dokter atau berdasarkan gejala, tertinggi di Kabupaten Tana Toraja 6,1%, Kota Makassar 5,3%, Kabupaten Luwu 5,2% dan Kabupaten Luwu Utara 4,0% ⁶.

Diabetes Melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin secara efisien, hal ini disebut dengan resistensi insulin, diikuti penurunan fungsi sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Pada tahap awal, pankreas berupaya mengompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin. Namun, seiring waktu, kemampuan tersebut menurun, menyebabkan kadar glukosa darah tidak lagi dapat dipertahankan dalam rentang normal ⁷. Patofisiologi resistensi insulin dan progresif penurunan fungsi sel beta pankreas pada Diabetes Melitus tipe 2 menyebabkan hiperglikemia kronik yang tidak

hanya meningkatkan kadar glukosa darah puasa dan postprandial, tetapi juga mempercepat proses glikasi non-enzimatik protein, termasuk hemoglobin. Proses glikasi ini menghasilkan HbA1c yang kadarnya mencerminkan rata-rata paparan glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir, sebanding dengan masa hidup eritrosit⁸.

HbA1c merupakan salah satu hemoglobin terglykasi dan tersubfraksi yang dibentuk oleh pelekatan berbagai glukosa ke molekul HbA (hemoglobin pada usia dewasa) yang akan meningkat dengan konsentrasi glukosa dalam darah rata-rata. Kadar HbA1c stabil berdasarkan rentang umur eritrosit sekitar 100 sampai 120 hari. Oleh sebab itu, HbA1c mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 2 sampai 3 bulan terakhir⁸. HbA1c adalah parameter utama untuk memantau efektivitas terapi diabetes, dengan target umum <7% untuk kebanyakan pasien dewasa, namun target dapat diindividualisasi sesuai usia, komorbiditas, dan risiko hipoglikemia⁹. Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan setiap 3-6 bulan tergantung stabilitas kontrol glikemik¹⁰.

Pemilihan parameter HbA1c sebagai ukuran utama efektivitas terapi dalam penelitian ini didasarkan pada beberapa alasan ilmiah yang kuat, dibandingkan dengan parameter lain seperti Glukosa Darah Sewaktu (GDS) atau Glukosa Darah Puasa (GDP). Pertama, HbA1c mencerminkan kontrol glikemik rata-rata selama 2–3 bulan terakhir, yang merupakan masa hidup eritrosit, sehingga memberikan gambaran jangka panjang tentang stabilitas kadar glukosa darah. Hal ini berbeda dengan GDS dan GDP, yang hanya merepresentasikan kondisi glukosa darah pada saat pengukuran tunggal (snapshot), dan mudah dipengaruhi oleh faktor sementara seperti asupan makanan terakhir, stres, aktivitas fisik, atau waktu pengambilan sampel (misalnya, GDP memerlukan puasa minimal 8 jam, yang bisa bervariasi antar pasien).

Studi tahun 2023 membandingkan efikasi OAD sebagai tambahan metformin dan menemukan bahwa kombinasi menunjukkan efek aditif atau sinergis terhadap monoterapi, dengan penurunan HbA1c yang lebih besar tanpa peningkatan signifikan risiko hipoglikemia. Penelitian ini menyoroti bahwa kegagalan mencapai target glikemik dengan monoterapi dapat mempercepat onset komplikasi makrovaskular, sehingga diperlukan strategi terapi yang lebih agresif¹¹.

Adapun penelitian di RS Universitas Muhammadiyah Malang menunjukkan bahwa dari 103 pasien DMT2 yang menerima terapi OAD (baik monoterapi maupun kombinasi), 57% mengalami penurunan signifikan kadar gula darah, dan 39% mencapai target terapi. Studi ini menegaskan bahwa kombinasi OAD, terutama pada pasien yang tidak cukup terkontrol dengan monoterapi, lebih efektif dalam mencapai target glikemik¹².

Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas monoterapi dengan kombinasi obat antidiabetik oral (OAD) terhadap kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) di RS Unhas tahun 2024, mengingat meningkatnya prevalensi DM tipe 2 di Sulawesi Selatan (148.311 kasus pada 2019, Makassar 27.004 kasus) dan nasional (20,4 juta kasus pada 2024), yang membebani kesehatan

masyarakat akibat komplikasi kardiovaskular dan mikrovaskular. Penelitian sebelumnya menunjukkan kombinasi OAD lebih efektif menurunkan HbA1c (penurunan 1,1% pada kombinasi kuadrupel) dibandingkan monoterapi. Studi ini mengisi gap data lokal di RS Unhas, didukung temuan di RS Universitas Muhammadiyah Malang bahwa kombinasi OAD mencapai target glikemik pada 39% pasien, untuk mendukung strategi terapi optimal dan kebijakan pengendalian DM tipe 2 di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas antara penggunaan monoterapi dan kombinasi obat antidiabetik oral (OAD) dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membandingkan efektivitas penggunaan monoterapi dan kombinasi obat antidiabetik oral (OAD) terhadap kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin tahun 2024.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi kadar HbA1c awal dan akhir pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menerima monoterapi OAD di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin tahun 2024.
- b. Mengidentifikasi kadar HbA1c awal dan akhir pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang menerima kombinasi OAD di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin tahun 2024.
- c. Mendeskripsikan perbedaan penurunan kadar HbA1c antara kelompok monoterapi dan kombinasi OAD pada pasien diabetes mellitus tipe 2 di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin tahun 2024.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

- a. Memberikan bukti empiris bagi tenaga kesehatan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin untuk memilih strategi terapi yang lebih optimal antara monoterapi atau kombinasi OAD, sehingga dapat meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi risiko komplikasi pada pasien diabetes mellitus tipe 2.
- b. Mendukung pengembangan protokol pengobatan lokal yang berbasis data, terutama di wilayah Sulawesi Selatan, untuk mengatasi beban prevalensi DM tipe 2 yang tinggi dan meminimalkan biaya kesehatan akibat komplikasi seperti penyakit kardiovaskular dan gagal ginjal.

1.4.2 Manfaat Akademis

- a. Menambah referensi ilmiah tentang efektivitas terapi OAD pada pasien DM tipe 2 di Indonesia, khususnya data lokal dari Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, yang dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lanjutan atau meta-analisis.
- b. Memberikan kontribusi bagi mahasiswa dan dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dalam memahami aplikasi praktis parameter HbA1c dalam pemantauan terapi, serta mendukung pengembangan kurikulum pendidikan kedokteran berbasis bukti.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (gula darah) dan/atau HbA1c akibat ketidakmampuan sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya¹³. Defisit insulin jika dibiarkan dalam jangka panjang dapat merusak berbagai organ tubuh, menyebabkan komplikasi kesehatan yang dapat melumpuhkan dan mengancam jiwa. Namun, komplikasi serius dapat ditunda atau dicegah jika diabetes dikelola dengan benar¹⁴.

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi Diabetes Melitus (DM) menurut *American Diabetes Association* (ADA) ada empat yaitu:

a) DM Tipe 1

DM tipe 1 merupakan DM dengan pankreas sebagai pabrik insulin tidak dapat atau kurang mampu memproduksi insulin. Selain itu terjadi perusakan sel-sel pankreas yang memproduksi insulin, hal ini dapat terjadi karena faktor keturunan (genetik) maupun reaksi alergi. Akibatnya, insulin dalam tubuh kurang atau tidak sama ada sama sekali dan gula akan menumpuk dalam peredaran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel. Sebagai konsekuensi dari keadaan tersebut, insulin harus disuplai dari luar tubuh. Oleh karena itu, DM tipe 1 biasa disebut juga dengan Insulin Dependent Diabetes Melitus (IDDM).

b) DM Tipe 2

DM tipe 2 atau Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) merupakan jenis DM yang paling sering terjadi di masyarakat dibandingkan dengan DM tipe 1 sekitar yakni sekitar 80%-90%. Pada DM tipe 2, sel-sel β pankreas tidak rusak, meskipun hanya sedikit yang normal dan dapat digunakan untuk mensekresi insulin. Akan tetapi, kualitas insulinnya buruk dan tidak dapat berfungsi dengan baik sehingga glukosa dalam darah meningkat. Kemungkinan lainnya adalah sel-sel jaringan tubuh dan otot penderita tidak peka atau berkurangnya sensitivitas terhadap insulin atau sudah resisten terhadap insulin (resistensi insulin atau insulin resistance) (adanya efek respon jaringan terhadap insulin). Akibatnya, insulin tidak dapat bekerja dengan baik dan glukosa akhirnya tertimbun dalam peredaran darah.

c) DM Gestasional

DM gestasional adalah DM yang terjadi pada masa kehamilan. DM Gestasional disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang memadai selama masa kehamilan. Keadaan tersebut diakibatkan karena

adanya pembentukan beberapa hormon pada wanita hamil yang menyebabkan resistensi insulin. DM Gestasional mempunyai kecenderungan untuk berkembang menjadi DM tipe 2 dan terjadi sekitar 2-5% dari kehamilan. DM gestasional dapat membahayakan kesehatan ibu dan janin. Permasalahan yang ditimbulkan oleh DM gestasional adalah macrosomia (bayi lahir dengan berat badan lebih dari berat badan normal), kecacatan janin, dan penyakit jantung bawaan.

d) DM yang lain

DM yang lain adalah DM yang tidak termasuk dalam kategori DM diatas yaitu DM sekunder (secondary diabetes) atau akibat penyakit lain yang mengganggu produksi insulin atau mempengaruhi kerja insulin serta kelainan pada fungsi sel beta. Contohnya seperti radang pankreas (pankreatitis), gangguan kelenjar adrenal (hipofisis), penggunaan hormon kortikosteroid, pemakaian obat antihipertensi atau antikoolesterol, malnutrisi, dan infeksi.

Tabel 1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pancreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> - 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 trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
Tipe Spesifik yang Berkaitan dengan Penyebab Lain	<ul style="list-style-type: none"> - Sindroma diabetes monogenic (diabetes neonatal, <i>maturity onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

2.1.3 Faktor Risiko

Terdapat dua pembagian faktor risiko yang dapat memicu kejadian diabetes melitus, antara lain faktor risiko yang dapat dimodifikasi (di ubah) dan tidak dapat di modifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain obesitas atau berat badan lebih dengan IMT ≥ 23 kg/m² , hipertensi dengan tekanan darah $>140/90$ mmHg, aktivitas fisik kurang, dislipidemia dengan kadar HDL <35 mg/dL dan/atau trigliserida >250 mg/dL, mengonsumsi makanan yang tidak sehat, mengandung tinggi glukosa

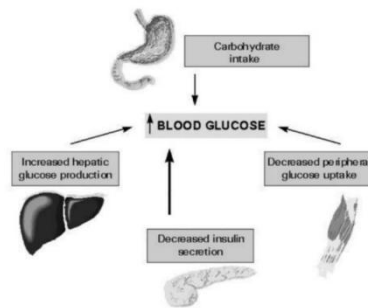
dan rendah serat dapat memberikan peluang tinggi untuk menderita intoleransi glukosa atau prediabetes dan DM tipe 2¹⁵.

Sedangkan beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga menderita diabetes melitus, ras dan etnis, pernah melahirkan bayi dengan berat badan lahir bayi lebih dari 4 kg atau memiliki riwayat menderita diabetes melitus gestasional, riwayat lahir dengan berat badan rendah kurang dari 2500 gram. Berbagai macam faktor gaya hidup juga sangat penting untuk perkembangan DM tipe 2, seperti kurangnya aktivitas fisik, kebiasaan merokok, dan sering mengonsumsi alkohol. Pada studi epidemiologis substansial menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor risiko terpenting untuk DM tipe 2, yang dapat mempengaruhi perkembangan penyakit dan resistensi insulin¹⁵.

Seiring meningkatnya usia, maka risiko untuk menderita intoleransi glukosa juga meningkat. Pada jenis kelamin, wanita lebih berisiko karena dilihat secara fisik wanita memiliki peluang yang lebih tinggi dalam peningkatan IMT (Indeks Massa Tubuh). Selain itu, sindrom sebelum menstruasi dan setelah menopause dapat mengakibatkan distribusi lemak tubuh terganggu sehingga mudah terakumulasi dan dapat meningkatkan risiko wanita menderita DM tipe 2. Memiliki keluarga seperti ibu, ayah, dan saudara kandung yang menderita DM dapat meningkatkan risiko menderita DM. Obesitas merupakan penumpukan lemak di dalam tubuh yang dikarenakan oleh ketidak seimbangan antara jumlah kalori yang masuk dan kalori yang ke luar tubuh. Lebih tinggi kalori masuk dibandingkan dengan kalori yang ke luar disebabkan oleh kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan sehingga lemak menumpuk di tubuh dan meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2. Pada perokok, cenderung memiliki akumulasi lemak sentral daripada bukan perokok, dan perokok diketahui memiliki resistensi insulin dan respons sekresi insulin kompensasi yang dapat menjelaskan peningkatan risiko DM tipe 2 pada orang yang merokok¹⁵.

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

DMT2 ditandai dengan kombinasi gangguan sekresi insulin oleh sel β -pankreas (untuk mekanisme molekuler) dan resistensi insulin perifer, yang sering dikaitkan dengan obesitas. Resistensi insulin disebabkan oleh kerusakan jalur pensinyalan yang memproses sinyal insulin pada jaringan targetnya. Biasanya, kadar glukosa plasmadipertahankan dalam kisaran yang sempit dan seimbang, yang dikenal sebagai homeostasis glukosa. Namun, sebagai konsekuensi dari gangguan sekresi dan resistensi insulin, pengambilan dan pelepasan glukosa oleh jaringan penting terganggu, yang pada akhirnya menyebabkan hiperglikemia, seperti yang diilustrasikan pada gambar di bawah ini :



Gambar 1 Patofisiologi DMT2

Seringkali penyakit ini diawali dengan resistensi insulin, lalu diikuti peningkatan produksi insulin oleh sel β pankreas untuk mempertahankan homeostasis glukosa. Pada tahap selanjutnya, akibat mekanisme kompensasi jangka panjang oleh sel β untuk memenuhi permintaan insulin yang lebih tinggi, sel-sel ini akhirnya mengalami kerusakan lebih lanjut dan apoptosis. Ketika permintaan insulin yang tinggi tidak dapat dipenuhi, maka terjadi peningkatan kadar glukosa plasma. Kerentanan populasi sel β dalam kondisi resistensi insulin ditentukan oleh masalah yang terkait dengan setidaknya salah satu dari jalur berikut yang terlibat dalam sekresi insulin: regenerasi sel β , kelangsungan hidup sel β , atau perkembangan sel β ¹⁶.

Resistensi insulin dan produksi insulin yang berkurang merupakan syarat terjadinya T2DM. Seiring perkembangan penyakit, komplikasi mikrovaskular (seperti komplikasi neuropatik dan kerusakan ginjal) dan makrovaskular (seperti penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskular, atau penyakit arteri perifer) dapat muncul. Hiperglikemia tampaknya menjadi penentu utama masalah mikrovaskular, sedangkan risiko makrovaskular terkait dengan resistensi insulin ¹⁶.

2.1.5 Gejala Diabetes Melitus Tipe 2

Manifestasi klinis dari diabetes melitus dapat dibagi menjadi dua yaitu gejala klinis umum dan gejala klasik. Gejala umum dari diabetes melitus antara lain kelelahan, kegelisahan, nyeri tubuh, kesemutan, mata kabur, gatal, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita. Sedangkan gejala klasik adalah 4P (Poliuria, Polidipsia, Polifagia, dan Penurunan berat badan) ¹⁵.

a. Poliuria

Jika kadar sampai di atas 160 – 180 mg/dL, maka glukosa akan sampai ke air kemih. Jika kadar glukosa lebih tinggi lagi, ginjal akan membuang air tambahan untuk mengencerkan sejumlah besar glukosa yang hilang. Karena ginjal menghasilkan air kemih dalam jumlah yang berlebihan, maka penderita DM sering berkemih dalam jumlah yang banyak ¹⁷.

b. Polidipsia

Karena terjadinya berkemih dalam jumlah yang banyak, akibatnya dapat merasakan haus yang berlebihan sehingga banyak minum ¹⁷.

c. Polifagia

Salah satu penyebab paling umum dari polifagia adalah diabetes yang tidak terkontrol. Pada diabetes, tubuh tidak dapat memanfaatkan glukosa dengan baik, yang menyebabkan rasa lapar berlebihan karena sel-sel kekurangan energi¹⁸.

d. Penurunan Berat Badan

Karena ginjal mulai bekerja lebih keras untuk memproduksi lebih banyak urine dan menghilangkan tingkat gula darah tinggi dalam tubuh. Jika tidak mengganti cairan yang hilang, akan terjadi dehidrasi. Hal ini juga membuat sel kekurangan cairan dan meningkatkan produksi urine, yang berbahaya bagi sel. Hal ini memungkinkan ginjal menggunakan lebih banyak energi, yang juga berkontribusi pada penurunan berat badan¹⁹.

2.1.6 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis DM ditegakkan jika glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL (puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) atau GD 2 jam setelah TTGO dengan beban glukosa 75 gram ≥ 200 mg/dL 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 DCCT¹.

Tes HbA1c (glycated hemoglobin) adalah metode utama untuk mendiagnosis diabetes melitus tipe 2 (DMT2), karena mencerminkan rata-rata kadar gula darah selama 2–3 bulan terakhir. Nilai HbA1c $\geq 6,5\%$ umumnya digunakan sebagai ambang diagnosis DMT2, sesuai rekomendasi internasional. HbA1c $\geq 6,5\%$ memiliki spesifisitas tinggi (sekitar 88–97%) namun sensitivitas sedang (sekitar 50–65%) untuk diagnosis DMT2. Nilai ambang optimal dapat bervariasi antar populasi; beberapa studi Asia menemukan cut-off lebih rendah (misal 6,1% atau 6,03%) dapat meningkatkan sensitivitas. HbA1c juga digunakan untuk memantau kontrol glikemik jangka panjang dan risiko komplikasi²⁰

Tabel 2 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis

	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	

*disertai keluhan klasik

Hasil HbA1c dapat dipengaruhi kondisi tertentu seperti anemia, hemoglobinopati, penyakit ginjal, atau ras tertentu. Pada beberapa populasi, HbA1c kurang sensitif untuk deteksi dini, sehingga kadang perlu dikombinasikan dengan tes glukosa puasa atau TTGOC. Standarisasi laboratorium penting untuk memastikan akurasi hasil²¹.

2.2 Terapi Non Farmakologi Diabetes Melitus Tipe 2

Terapi non farmakologi merupakan pilar utama dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), baik untuk pencegahan maupun pengendalian penyakit. Pendekatan ini meliputi perubahan gaya hidup, intervensi nutrisi, aktivitas fisik, edukasi, serta dukungan psikososial, yang terbukti efektif menurunkan kadar gula darah dan risiko komplikasi²².

1. Modifikasi Diet (Dietary Counseling):

Ini melibatkan konseling untuk mengadopsi pola makan seimbang, rendah kalori, tinggi serat, dan rendah indeks glikemik. Contoh: Mengurangi gula sederhana, meningkatkan sayur, buah, dan biji-bijian utuh; menggunakan pemanis non-nutrisi seperti stevia untuk menggantikan gula. Tujuannya yaitu meningkatkan kontrol glikemik dengan mengurangi beban glukosa pasca-makan. Tinjauan menunjukkan bahwa diet tinggi serat dapat menurunkan HbA1c hingga 0,5-1%²³.

2. Aktivitas Fisik (Walking Routines dan Exercise):

Direkomendasikan aktivitas aerobik moderat seperti berjalan kaki 150 menit/minggu, atau latihan resistensi 2-3 kali/minggu untuk meningkatkan massa otot dan sensitivitas insulin. Diharapkan olahraga dapat meningkatkan uptake glukosa oleh otot, mengurangi resistensi insulin, dan membantu penurunan berat badan. Studi menunjukkan bahwa intervensi fisik dapat mencegah T2DM hingga 58% pada populasi berisiko²³.

3. Manajemen Stres (Stress Management Techniques):

Teknik relaksasi, meditasi, yoga, atau konseling psikososial untuk mengurangi stres kronis yang dapat memperburuk hiperglikemia melalui peningkatan kortisol. Stres kronis meningkatkan resistensi insulin, dengan melakukan manajemen stres dapat menurunkan HbA1c hingga 0,5%. Pendekatan ini juga mencakup penghentian merokok dan alkohol, yang dalam studi masih menjadi tantangan²³.

2.3 Terapi Farmakologi Diabetes Melitus Tipe 2

2.3.1 Terapi Obat Antidiabetik

Terapi obat antidiabetik (OAD atau Oral Antidiabetic Drugs) merupakan pendekatan farmakologis utama untuk mengelola diabetes melitus tipe 2 (DMT2), terutama ketika intervensi non-farmakologis seperti modifikasi gaya hidup (diet, olahraga, manajemen berat badan) tidak cukup untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal. Tujuan utama terapi ini adalah menurunkan kadar gula darah, mencegah komplikasi seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, neuropati, dan retinopati, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Pemilihan obat bersifat pasien-sentris, mempertimbangkan efikasi glikemik, risiko hipoglikemia, dampak pada berat badan, efek kardiovaskular, komorbiditas renal, biaya, efek samping, dan preferensi pasien. Menurut pedoman *American Diabetes Association (ADA) 2022*, terapi dimulai

dengan metformin sebagai lini pertama, kecuali ada kontraindikasi, dan sering dikombinasikan jika HbA1c $\geq 9\%$ atau gagal monoterapi setelah 3 bulan ²⁴.

Terapi biasanya dimulai dengan monoterapi (satu obat), tapi sering beralih ke terapi kombinasi karena kegagalan sekunder (penurunan efikasi seiring waktu). Di Indonesia, pola penggunaan OAD menunjukkan dominasi kombinasi (91,70%), dengan metformin + glimepiride sebagai yang paling umum (58,09%) ²⁴.

2.3.2 Terapi Insulin

Terapi insulin pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2) digunakan ketika pengobatan oral antidiabetik (OAD) atau intervensi non-farmakologis tidak lagi cukup untuk mencapai kontrol glikemik yang optimal, atau ketika terdapat hiperglikemia parah (misalnya, HbA1c $\geq 10\%$, glukosa puasa >250 mg/dL, atau gejala klasik seperti polidipsia dan polifagia yang signifikan). Insulin menjadi pilihan terapi untuk menggantikan atau menambah produksi insulin endogen yang menurun akibat progres penyakit, resistensi insulin yang meningkat, atau disfungsi sel beta pankreas. Pendekatan ini disesuaikan dengan kebutuhan pasien secara individual, dengan mempertimbangkan usia, komorbiditas, gaya hidup, dan risiko hipoglikemia. Menurut pedoman *American Diabetes Association (ADA) 2025*, insulin dapat digunakan sebagai terapi awal pada kasus tertentu atau sebagai tambahan pada terapi kombinasi. IDF Global Clinical Practice Recommendations 2025 juga menekankan insulin sebagai eskalasi ketika non-insulin gagal, dengan stratifikasi Optimal Care (akses luas) vs. Basic Care (terbatas, fokus pada insulin manusia murah) ²⁵. Insulin digunakan pada keadaan ¹ :

1. HbA1c belum mencapai target $<7\%$ atau target individual, dan sudah menggunakan kombinasi dua atau tiga ADO
2. Pada pasien baru, HbA1c $>9\%$ disertai dengan dekompensasi metabolik:
 - a. Penurunan BB yang cepat
 - b. Hiperglikemia berat disertai ketosis
3. Krisis hiperglikemia
4. Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
5. Diabetes gestasional yang tidak terkontrol dengan pengelolaan pola makan
6. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
7. Kontra indikasi dan atau alergi terhadap ADO
8. Kondisi perioperatif sesuai indikasi

Terapi insulin pada DMT2 biasanya dimulai dengan regimen basal (long-acting) untuk mengontrol glukosa puasa, lalu dapat dilanjutkan dengan regimen basal-bolus atau premixed tergantung tingkat kontrol yang diperlukan. Penggunaan insulin sering dikombinasikan dengan OAD (misalnya, metformin) atau GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA) untuk memaksimalkan efikasi dan mengurangi dosis insulin, seperti pada fixed-ratio combinations (FRCs) untuk simplifikasi terapi ²⁶.

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi;

- *Intermediate-acting* (basal) insulin
- *Long-acting* (basal) insulin
- *Ultra long-acting* (basal) insulin
- *Once-weekly* (basal) insulin
- *Rapid-acting* (prandial atau bolus) insulin
- *Short-acting* (prandial atau bolus) insulin
- *Ultra short-acting* (prandial atau bolus) insulin
- Insulin campuran tetap, *rapid-acting* atau *short-acting* dengan *intermediate-acting* (*premixed-insulin*)
- Insulin campuran tetap, *ultra long-acting* dengan *rapidacting*

Perlu perhatian dan kewaspadaan terkait efek samping utama terapi insulin yakni hipoglikemia dan peningkatan BB. Efek samping lain berupa reaksi alergi terhadap insulin ¹.

2.3.3 Obat Antidiabetik Tunggal

Metformin merupakan obat pilihan utama bagi seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Obat ini memberikan efek positif terhadap metabolisme glukosa serta membantu menurunkan atau mempertahankan berat badan agar tetap stabil. Selain itu, berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metformin dapat menurunkan angka kematian serta risiko terjadinya komplikasi. Untuk meningkatkan kualitas hidup dan mencegah komplikasi kronis akibat DMT2, diperlukan perubahan gaya hidup yang intensif disertai pengobatan yang tepat sejak tahap awal diagnosis ²⁷.

Dalam pemilihan obat awal untuk pasien diabetes, terapi yang diberikan harus disesuaikan dengan karakteristik klinis pasien, efektivitas obat, potensi efek samping, serta pertimbangan biaya. Secara umum, metformin direkomendasikan sebagai pilihan utama untuk terapi tunggal antidiabetes oral karena memiliki kemampuan menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi, efek samping yang relatif ringan, keamanan jangka panjang yang telah terbukti, risiko hipoglikemia yang rendah, serta tidak menyebabkan peningkatan berat badan. Namun, apabila metformin tidak dapat digunakan sebagai terapi lini pertama, maka obat lain yang sesuai harus dipilih berdasarkan kondisi klinis pasien. Bila target kontrol glikemik belum tercapai dengan terapi tunggal, maka kombinasi obat dengan mekanisme kerja yang berbeda perlu segera diberikan ²⁸.

2.3.4 Obat Antidiabetik Kombinasi

Pedoman dari *American Diabetes Association* (ADA) dan *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) merekomendasikan untuk melanjutkan ke terapi kombinasi dua obat apabila target HbA1c tidak tercapai dalam waktu tiga bulan setelah penggunaan monoterapi, atau langsung memulai terapi kombinasi tiga

obat jika kadar HbA1c $\geq 9,0\%$. Kombinasi metformin dengan agen oral lainnya, seperti thiazolidinediones (TZD), insulin secretagogue, inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), atau inhibitor sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2), terbukti memberikan penurunan HbA1c yang lebih cepat dan signifikan, serta mempercepat pencapaian kontrol glikemik dibandingkan dengan penggunaan metformin tunggal ²⁹.

Memulai terapi kombinasi sejak awal diagnosis dianggap sebagai pendekatan yang paling optimal bagi banyak pasien. Pendekatan ini sejalan dengan strategi pengobatan pada hipertensi dan hiperlipidemia, di mana penggunaan kombinasi obat sejak awal sudah menjadi praktik umum. Pada kasus diabetes melitus tipe 2 (DMT2), pemilihan kombinasi terapi harus disesuaikan secara individual dengan mempertimbangkan efektivitas obat, keseimbangan antara risiko dan manfaat, preferensi pasien, serta aspek biaya.

Alasan farmakologis penggunaan terapi kombinasi adalah untuk menangani berbagai kelainan patofisiologis yang terjadi pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan memilih obat yang memiliki mekanisme kerja saling melengkapi. Pemberian terapi kombinasi sejak awal memberikan keuntungan lebih dibandingkan pendekatan bertahap, seperti memungkinkan tercapainya target glikemik lebih cepat ²⁹.

2.3.5 Obat Antidiabetik Oral

A. Penggolongan Obat Antidiabetik Oral

Sediaan obat OAD ada yang tunggal dan kombinasi dosis tetap. Obat kombinasi dosis tetap diantaranya metformin/SU, metformin/TZD, metformin/penghambat DPP-4, metformin/penghambat SGLT-2 dan penghambat DPP4/SGLT-2. Berdasarkan cara kerjanya obat ADO dibagi menjadi 6 golongan ¹.

B. Pemicu Sekresi Insulin

a) Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea (SU) mempunyai efek utama memacu sel beta pankreas untuk sekresi insulin. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan BB. Penggunaan SU harus hati-hati atau sebaiknya dihindari pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (usia lanjut, gangguan fungsi hati dan ginjal). Termasuk dalam golongan SU antara lain glibenklamid, glicipid, glikuidon, gliklazid, glimepiride ¹.

Tabel 3 Interaksi obat dengan sulfonilurea

Meningkatkan risiko hipoglikemia	Memperburuk hiperglikemia
<ul style="list-style-type: none"> aspirin, fibrat, trimethoprim: obat-obat ini melepaskan ikatan SU dengan albumin 	<ul style="list-style-type: none"> barbiturat, rifampisin: merupakan obat yang meningkatkan metabolisme SU

- alkohol, penyekat H₂, antikoagulan: merupakan penghambat kompetitif terhadap metabolisme SU
 - probenesid, alopurinol: merupakan inhibitor terhadap ekskresi SU lewat urin
 - obat-obat simpatolitik dan penyekat beta (nonkardioselektif): merupakan antagonis terhadap hormone kontra insulin
 - penyekat beta (atenolol)
 - thiazid, loop diuretics, kortikosteroid, estrogen, fenitoin: merupakan obat yang menghambat sekresi atau kerja insulin
-

b) Glinid

Merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan Sulfonilurea (SU), namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivat asam benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia ¹.

C. Peningkat Sensitivitas Insulin

a) Metformin

Metformin termasuk dalam golongan biguanid, mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Walaupun metformin termasuk ADO yang sudah lama digunakan namun mekanisme kerja metformin masih banyak yang belum terungkap. Efek pleiotropik metformin diantaranya menurunkan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang diinduksi hiperglikemi, memperbaiki disfungsi HDL, sehingga menurunkan risiko kardiovaskuler. Metformin memodulasi status metabolisme energi miokard melalui aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) dan regulasi metabolisme lipid dan glukosa di kardiomyosit ³⁰.

Mekanisme kerja metformin bisa bervariasi, berdasarkan dosis dan lama pemberian yang berbeda. Metformin tidak hanya bekerja di mitokondria sel hepar saja, tetapi juga mempunyai mekanisme kerja langsung di usus, mempengaruhi penyerapan glukosa dan mikrobiota usus. Metformin juga meningkatkan GLP-1 di usus, dan juga mempunyai mekanisme kerja di sistem imun ³¹.

Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DMT2 yang baru terdiagnosis. Dosis metformin harus disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (eLFG 30-60 mL/menit/1,73m²). Metformin tidak boleh diberikan pada pasien-pasien dengan eLFG <30 mL/menit/1,73m², gangguan hati berat, serta kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, penyakit paru obstruktif, gagal jantung fungsional kelas III-IV). Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia, diare, dan lain-lain. Metformin diberikan sesudah makan; eliminasi utama (90%) melalui urin dalam 24 jam. Perlu perhatian pada pasien yang akan menjalani prosedur tindakan menggunakan *iodinated contrast media*. Pada penggunaan kontras intra vena, bila eLFG<60 mL/menit/1,73m²) maka metformin dihentikan pada hari prosedur akan dilakukan sampai 48 jam setelah tindakan. Pada penggunaan intra arteri, berapa pun nilai eLFG, metformin dihentikan sebelum prosedur sampai 48 jam setelah tindakan. Metformin dilanjutkan bila setelah tindakan tidak ada penurunan eLFG ³².

b) Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion (TZD) merupakan obat antihiperlipidemik dengan efek utama menurunkan resistensi insulin perifer. Paling tidak ada 5 glitazon yang banyak diteliti yaitu siglitazon, troglitazon, englitazon, pioglitazon, rosiglitazon, namun hanya pioglitazon yang beredar di Indonesia. Pioglitazon diberikan sekali sehari, tidak berkaitan dengan makan. Dosis untuk monoterapi adalah 15- 45 mg/hari; namun bila dikombinasi dengan metformin, SU, atau insulin, dosis maksimal adalah 30 mg/hari ³³.

Pada pasien dengan resistensi insulin yang mengalami stroke atau TIA, pioglitazon menurunkan risiko sindroma koroner akut ³⁴. Pioglitazon pada prediabetes menurunkan kejadian stroke/infark miokard 40%, menurunkan kejadian stroke 33%, dan menurunkan new-onset diabetes 80%. 78 Bukti ini mendukung rekomendasi pioglitazon sebagai obat pilihan pada penyandang DMT2 yang mengalami stroke/TIA ³⁵.

Diabetes tipe 2 dikaitkan dengan NAFLD dan menimbulkan risiko tertinggi untuk berkembang menjadi NASH dengan fibrosis hati. Meta-analisis berfokus pada efek pioglitazone pada prediabetes dan DMT 2 dengan NAFLD melaporkan perbaikan steatosis dan resolisistateohepatitis ³⁶.

Tiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kelas III-IV). Hati-hati pada gangguan faal hati dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. TZD meningkatkan risiko fraktur pada wanita, dan risiko fraktur ini tidak tergantung pada usia ³⁷.

D. Penghambat Alfa Glukosidase

Penghambat alfa glukosidase merupakan penghambat kompetitif terhadap enzim dari brush border usus halus. Enzim ini dibutuhkan untuk menghidrolisis oligosakarida

dan polisakarida menjadi monosakarida. Dalam keadaan normal, karbohidrat diabsorpsi di bagian pertama usus halus. Dengan penghambat alfa glukosidase, absorpsi karbohidrat dan pencernaannya akan dihambat dan menjadi lebih lama di sepanjang usus kecil, sehingga terjadi penurunan GDPP, baik pada DMT1 maupun DMT2. Penghambat alfa glukosidase tidak digunakan pada eLFG \leq 30 mL/min/1.73 m², gangguan faal hati yang berat, IBS.

Efek samping yang paling sering adalah keluhan gastrointestinal, yaitu kembung, flatulensi, diare dan nyeri perut. Diet tinggi karbohidrat akan memperberat efek samping. Efek samping ini menjadi masalah terhadap ketaatan pasien dalam minum obat³⁸.

Obat ini diminum saat suapan pertama. Selalu memulai dengan dosis yang lebih rendah untuk mengurangi frekuensi efek samping dan kemudian dinaikkan dosisnya secara bertahap untuk mencapai dosis yang diinginkan untuk kontrol glikemik yang optimal. Efektivitas penghambat alfa glukosidase dipengaruhi oleh jumlah karbohidrat kompleks dalam makanan. Pola makan kaya karbohidrat juga meningkatkan keparahan efek samping gastrointestinal.

Akarbose tersedia dengan dosis 25 mg, 50 mg dan 100 mg. Disarankan mulai dengan dosis terendah dan dititiasi setiap 4-8 minggu untuk menurunkan efek samping sampai tercapai dosis yang adekuat untuk kendali glikemik³⁹.

E. Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase-4

Dipeptidil peptidase-4 (DPP4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk usus dan membran *brush border*, hepatosit, endotel vaskular dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 mencegah inaktivasi hormon inkretin, antara lain GLP-1 dan GIP. Proses inhibisi ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan GIP dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon⁴⁰.

Yang termasuk dalam golongan penghambat DPP-4 antara lain vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saksagliptin dan alogliptin. Saksagliptin meningkatkan risiko gagal jantung, tidak dianjurkan pada penyandang DM dengan gagal jantung. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dosis harus disesuaikan kecuali untuk linagliptin yang tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan ginjal dan liver⁴⁰.

Penghambat DPP-4 memiliki efek netral terhadap *major adverse cardiovascular events* (MACEs) (tidak menurunkan maupun meningkatkan), tetapi saksagliptin terbukti signifikan meningkatkan risiko rawat inap gagal jantung⁴¹. Ada juga kecenderungan untuk peningkatan rawat inap gagal jantung dengan alogliptin, sehingga disarankan berhati-hati menggunakan obat ini pada pasien dengan gagal jantung NYHA III atau IV⁴².

Tabel 4 Rekomendasi Dosis Penghambat DPP-4

Obat	Dosis	Catatan
Alogliptin	25 mg 12,5 mg 6,25 mg	Direkomendasikan 25 mg, 1x/hari
Linagliptin	5 mg	Direkomendasikan 5 mg, 1x/hari; dapat diminum dengan/tanpa makanan
Saksagliptin	2,5 mg 5 mg	Direkomendasikan 5 mg, 1x/hari; turunkan dosis menjadi 2,5 mg jika perkiraan LFG<45
Sitagliptin	25 mg 50 mg 100 mg	Dapat diminum dengan/tanpa makanan
Vildagliptin	50 mg	Direkomendasikan 50 mg, 2x/hari (50 mg, 1x/hari jika perkiraan LFG<45) Tidak direkomendasikan pada disfungsi hepar; lakukan tes fungsi hati sebelum pemberian obat

F. Penghambat Enzim *Sodium Glucose Co-Transporter 2* (SGLT2)

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan BB dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi antara lain infeksi saluran kemih dan genital. Pada penyandang DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak digunakan bila eLFG < 20 mL/menit. Hati-hati karena obat ini juga bisa memicu ketoasidosis⁴³.

Penghambat SGLT2 yang banyak beredar antara lain empagliflozin (tablet 10 mg dan 25 mg), dapagliflozin (tablet 5 mg dan 10 mg), dan kanagliflozin (tablet 100mg dan 300 mg). Bisa diberikan sebelum atau sesudah makan. Mekanisme kerja yang lain dari golongan penghambat SGLT2 ini yang masih belum diketahui secara pasti yaitu renoprotektif dan kardioprotektif⁴⁴. Penghambat SGLT2 mencegah atau menunda perburukan penyakit ginjal diabetik. Efek renoprotektif dari penghambat SGLT2 ini ditunjukkan pada berbagai tahap dari penyakit ginjal kronis, dari tahap awal hingga akhir penyakit⁴⁵.

Penghambat SGLT2 jelas telah terbukti secara signifikan dan kuat mengurangi risiko rawat inap untuk gagal jantung atau kematian kardiovaskular pada DM2 dengan atau tanpa penyakit kardiovaskular aterosklerosis (PKVAS) dan memperbaiki gejala terkait gagal jantung independen dari fraksi ejeksi ventrikel kiri, pengobatan DM dan pengobatan gagal jantung sebelumnya³⁵. Meta-analisis tahun 2021

menunjukkan bahwa penghambat SGLT2 menurunkan risiko rawat inap terkait gagal jantung sampai 32% (HR 0,68 [95% CI 0,61-0,76]) dan menurunkan kematian kardiovaskular sebesar 15% (HR 0,85 [95% CI 0,78-0,93]), dibandingkan dengan placebo ⁴⁶. Golongan penghambat SGLT2 direkomendasikan pada penyandang DMT2 dengan gagal jantung terlepas dari capaian target HbA1c atau terapi ADO lain sebelumnya, termasuk metformin ³⁵. Empagliflozin dan dapagliflozin bahkan terbukti bermanfaat menghambat progresivitas penyakit ginjal kronis dan juga mencegah perburukan gagal jantung pada pasien DM dan non-DM. Beberapa studi menempatkan penghambat SGLT2 sebagai obat oral dengan manfaat proteksi kardiorrenal ⁴⁷.

G. Agonis Reseptor GLP-1 Oral

Semaglutid oral merupakan AR GLP-1 pertama yang tersedia dalam bentuk tablet. Semaglutid oral berpotensi sebagai AR GLP-1 yang efektif untuk kontrol glikemik, penurunan BB, dan modifikasi faktor risiko kardiovaskular pada penyandang DMT2 yang lebih memilih pengobatan oral dari pada injeksi. Semaglutid oral diindikasikan untuk pengobatan pada DMT2 dewasa yang tidak terkontrol dengan baik, sebagai monoterapi atau kombinasi dengan obat lain seperti metformin, SU, penghambat DPP-4, penghambat SGLT-2, penghambat alfa-glukosidase, thiazolidindion, dan insulin ⁴⁸.

Dosis awal semaglutid oral adalah 3 mg sekali sehari selama satu bulan. Setelah satu bulan, dosis ditingkatkan menjadi dosis pemeliharaan sebesar 7 mg sekali sehari. Setelah setidaknya satu bulan dengan dosis 7 mg sekali sehari, dosis dapat ditingkatkan menjadi dosis pemeliharaan sebesar 14 mg sekali sehari untuk meningkatkan kontrol glikemik lebih lanjut. Dosis tunggal maksimum yang direkomendasikan adalah 14 mg ⁴⁹.

Bila semaglutid dikombinasikan dengan metformin dan/atau penghambat SGLT2 atau thiazolidinedion, dosis metformin dan/atau penghambat SGLT2 atau thiazolidinedion dapat dipertahankan. Bila semaglutid dikombinasikan dengan SU atau insulin, pertimbangkan mengurangi dosis SU atau insulin untuk mengurangi risiko hipoglikemia. Pada populasi lansia tidak diperlukan penyesuaian dosis, namun penelitian terapi pada usia ≥ 75 tahun masih terbatas ⁵⁰.

Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan ginjal ringan, sedang, atau berat. Penelitian penggunaan semaglutid pada pasien dengan gangguan ginjal berat (LFG <20) masih terbatas, dan tidak disarankan pada pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir (LFG <15). Tidak diperlukan penyesuaian dosis untuk pasien dengan gangguan hati. Penelitian penggunaan semaglutid pada pasien dengan gangguan hati berat masih terbatas. Perlu berhati-hati saat mengobati pasien ini dengan semaglutid. Kontra indikasi semaglutid oral adalah hipersensitivitas terhadap zat aktif atau salah satu dari bahan tambahan ⁵¹.