

GAMBARAN PENGGUNAAN INSULIN DAN METFORMIN PADA DIABETES MELLITUS GESTASIONAL-LITERATURE REVIEW

Tyas Septiana Anggreini, Elis Susilawati, Ika Kurnia Sukmawati

Universitas Bhakti Kencana Bandung Jawa Barat, Indonesia

Email: tyasseptiana97@gmail.com, elis.susilawati@bku.ac.id,

ikakurniasukmawati@gmail.com

Abstrak

Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) merupakan suatu gangguan intoleransi glukosa pada masa kehamilan. Terapi farmakologi yang umumnya diberikan yaitu Insulin dan obat hipoglikemik oral seperti metformin. Metformin sering digunakan pada pengobatan DMG saat ini. Metformin dapat melewati barrier plasenta, namun belum ditemukan adanya bukti kecacatan pada janin atau komplikasi pada bayi. Banyak penelitian melakukan uji coba untuk membandingkan efektivitas dan keamanan metformin pada ibu hamil. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengulas beberapa literature terkait efektivitas dan efisiensi penggunaan obat metformin yang dibandingkan dengan insulin pada DMG. Metode yang digunakan yaitu *literature review* dengan menggunakan data primer berupa artikel ilmiah atau jurnal, dilakukan penelusuran melalui database Google Scholar, Elsevier, atau PubMed dengan rentang tahun terbit 5 tahun terakhir. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa insulin tidak menjadi pilihan utama pada pengobatan DMG karena dapat menyebabkan peningkatan berat badan sedangkan penggunaan metformin lebih banyak digunakan. Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektivitas dalam penggunaan terapi insulin dan metformin dalam menurunkan kadar gula darah pasien DMG. Penggunaan metformin lebih efisien karena tidak menimbulkan kenaikan berat badan dan mengurangi risiko makrosomia dan neonatal hipoglikemia

Kata kunci: Diabetes mellitus gestasional; insulin; metformin

Abstract

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a type of glucose intolerance that develops during pregnancy. Insulin and oral hypoglycemic medications like metformin are commonly used as pharmacological treatments. Metformin is a drug that is commonly used to treat GDM nowadays. Metformin can pass the placental barrier, however no prenatal abnormalities or problems have been reported in the newborn. Many trials comparing the effectiveness and safety of metformin in pregnant women have been undertaken. The goal of this article review is to go through some of the research that has been done on the effectiveness and efficiency of metformin against insulin in DMG. A literature review was conducted utilizing primary data in the form of scientific publications or journals. Searches were

How to cite:	Anggreini, T. S., Elis Susilawati, S., & Sukmawati, I. K. (2021). Gambaran Penggunaan Insulin dan Metformin pada Diabetes Mellitus Gestasional-Literature Review. <i>Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia</i> , 6(8). http://dx.doi.org/10.36418/Syntax-literate.v6i8.3807
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

conducted using Google Scholar, Elsevier, or PubMed databases with a range of years published in the last five years. Insulin is not the first choice in the treatment of DMG, according to the results of a review of scientific literature, because it can induce weight gain, whereas metformin is more often used. The results of this study reveal that insulin and metformin therapy had the same effectiveness in lowering blood sugar levels in DMG patients. Metformin is more effective because it causes no weight gain and lowers the risk of macrosomia and neonatal hypoglycemia.

Keywords: *Gestational diabetes mellitus; insulin; metformin*

Pendahuluan

Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) adalah suatu gangguan intoleransi glukosa yang terjadi pada saat kehamilan. Keadaan ini umumnya terjadi pada usia kehamilan 24 – 28 minggu yang akan kembali normal setelah persalinan (DiPiro, Joseph T., Yee, Gary C., Posey, L. Michael, Haines, Stuart T., Nolin, Thomas D., & Ellingrod, 2020). Diabetes mellitus gestasional dapat berdampak langsung pada kesehatan ibu ataupun janin yang di kandung. Berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) prevalensi DMG pada tahun 2000 terjadi sebesar 7%, sedangkan di Indonesia prevalensi DMG berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2013 terjadi sebesar 1.9 – 3.6% (Riskesdas, 2018).

Ibu hamil dengan hiperglikemia yang tidak terpantau dapat menyebabkan sejumlah komplikasi diantaranya mengakibatkan keguguran, preeklampsia, eklampsia, persalinan *caesar* dan dapat berlanjut menjadi DM tipe II. Bayi yang dilahirkan oleh ibu DMG memiliki risiko tinggi untuk terkena hipoglikemia, hipokalsemia, hiperbilirubin, distosia bahu dan obesitas, untuk menghindari terjadinya komplikasi tersebut maka pengobatan harus diperhatikan agar tidak memberikan dampak pada ibu dan janin (Cunningham et al., 2010); (DiPiro, Joseph T., Yee, Gary C., Posey, L. Michael, Haines, Stuart T., Nolin, Thomas D., & Ellingrod, 2020).

Pengobatan pada DMG dapat dilakukan dengan terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non-farmakologi dilakukan dengan diet, aktivitas fisik dan kontrol glikemik, sedangkan terapi farmakologi dilakukan dengan pemberian insulin dan obat hipoglikemik oral (OHO) (Dipiro et al., 2014); (Marie Chisholm-Burns et al., 2019). Obat hipoglikemik oral seperti metformin dan glibenclamide dapat diberikan sebagai alternatif terapi apabila insulin tidak tersedia di fasilitas kesehatan atau pasien memerlukan tambahan kombinasi obat (American Diabetes Association, 2020).

Insulin menjadi terapi utama dalam pengobatan DMG, tetapi dapat menimbulkan efek samping seperti kenaikan berat badan, hipoglikemi, ruam di tempat suntikan dan memerlukan biaya yang lebih tinggi, sehingga penggunaan metformin lebih banyak digunakan untuk terapi DMG saat ini (Simmons, 2010). Metformin dapat melewati barrier plasenta. Namun belum ditemukan adanya bukti kecacatan pada janin atau komplikasi pada bayi (Blumer et al., 2013). Penggunaan metformin sebagai obat hipoglikemik oral pada ibu hamil menjadi kontradiksi dalam pengobatan DMG, sehingga banyak dilakukan penelitian tentang uji coba efektivitas dan keamanan

penggunaannya. Tujuan penelitian ini dilakukan untuk mengulas beberapa literature terkait efektivitas dan efisiensi penggunaan metformin yang dibandingkan dengan insulin. Manfaat dari penelitian ini yaitu untuk memberikan gambaran efektivitas dan efisien penggunaan insulin dan metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional.

Metode Penelitian

Metode pada penelitian ini yaitu *literature review* yang berfokus pada evaluasi beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan gambaran penggunaan insulin dan metformin pada pasien diabetes mellitus gestasional. Artikel ilmiah disusun dengan data primer berupa jurnal nasional dan internasional yang didapatkan melalui penelusuran menggunakan elektronik based dengan sumber yang terakreditasi/terindeks sinta, Google Scholar, Elsevier, atau PubMed dengan rentang tahun terbit 5 tahun terakhir (2015-2020). Pencarian literatur menggunakan kata kunci “*Insulin, metformin, diabetes mellitus gestational*” serta berbahasa Indonesia atau berbahasa Inggris. Jurnal atau artikel kemudian akan disaring kembali dengan melihat hasil, metode dan keseluruhan teks dan didapatkan artikel sebanyak 55 jurnal.

Hasil dan Pembahasan

Pada masa kehamilan terjadi perubahan metabolisme endokrin dan karbohidrat untuk nutrisi janin dan persiapan ASI pada ibu. Hal ini mengakibatkan meningkatnya produksi insulin, sehingga terjadi juga peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kadar glukosa mulai meningkat pada kehamilan trimester kedua atau ketiga akibat terjadinya perubahan respon hormonal pada wanita hamil, yaitu peningkatan kadar estrogen, progesteron, kortisol dan *human placental lactogen* (HPL) yang mengakibatkan wanita hamil gagal dalam mempertahankan glukosa darah (*euglycemia*) (Cunningham et al., 2010); (Saleh, Abdelsalam, Mowafy, & Elhameid, 2016).

Insulin merupakan lini pertama pengobatan pada DMG. Pemberian dilakukan apabila belum tercapai normoglikemia melalui pengaturan pola makan dan aktivitas fisik yang telah dijalankan. Terapi insulin dapat diberikan dengan pertimbangan apabila target glukosa pada pemantauan kontrol glikemik diabetes mellitus gestasional selama 1-2 minggu tidak tercapai atau kontrol glikemik yang semakin tidak terkontrol. Efek samping yang dapat disebabkan penggunaan insulin yaitu kenaikan berat badan, hipoglikemia, ruam dan pembengkakan di tempat suntikan (American Diabetes Association, 2020).

Penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) dapat diberikan sebagai alternatif terapi DMG apabila insulin tidak tersedia di fasilitas kesehatan dan pasien membutuhkan kombinasi pengobatan. Obat hipoglikemik oral yang dapat diberikan yaitu metformin dan glibenclamide. Metformin lebih banyak digunakan dibandingkan glibenclamide (Anisya, Robiyanto, & Nurmainah, 2019); (Feig et al., 2016); (Pazzagli, Abdi, Kieler, & Cesta, 2020). *Food and Drug Administration* (FDA) menyebutkan metformin termasuk kategori B, sedangkan glibenclamide termasuk kategori C. Hal ini

menunjukkan potensi obat yang dapat menyebabkan kecacatan lahir pada janin jika obat digunakan selama kehamilan. Kategori B menunjukkan bahwa obat tersebut telah diuji pada reproduksi hewan percobaan dan tidak menunjukkan risiko terhadap janin, serta tidak menunjukkan adanya efek samping, sedangkan kategori C pada uji hewan percobaan menunjukkan terdapat efek samping pada janin, sehingga obat hanya diberikan jika manfaat yang didapatkan melebihi risiko terhadap ibu dan janin. Obat-obatan dengan kategori A dan B cukup aman untuk digunakan selama kehamilan. Obat-obatan kategori C dapat berisiko pada ibu hamil, sehingga digunakan jika perlu dengan peringatan, sedangkan obat dengan kategori D dan X harus dihindari selama kehamilan (Blumer et al., 2013); (Buschur, Brown, & Wyckoff, 2015).

Penggunaan metformin dan insulin sama efektifnya dalam menurunkan kadar gula darah (Ashoush, El-Said, Fathi, & Abdelnaby, 2016); (Beyuo et al., 2015); (Najafian, Barati, Masihi, Fardipor, & Shajirat, 2017); (Saleh et al., 2016). Efektivitas insulin dan metformin berdasarkan hasil penelusuran literature pada pengobatan DMG dapat dilihat dari kontrol glikemik yang ditunjukkan pada tabel 2. Target glikemik yang ingin dicapai pada penggunaan metformin dan insulin yaitu mempertahankan keadaan normoglikemik selama kehamilan dengan kadar gula darah puasa <105 mg/dl dan kadar gula darah 2 jam post prandial <120 mg/dl (Perkeni, 2019). (Ghomian et al., 2019) menyebutkan hasil rata-rata kontrol glikemik pada kadar gula darah 2 jam post prandial penggunaan metformin yaitu 119,38 mg/dl dan insulin 118,99 mg/dl dan kadar gula darah puasa penggunaan metformin yaitu 89.16 mg/dl dan insulin 88.03 mg/dl. Insulin lebih efektif menurunkan kadar gula darah dibandingkan metformin, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hasil tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa metformin memiliki efektifitas yang hampir sama dengan insulin dalam menurunkan kadar gula darah.

Tabel 1
Hasil Penelusuran Review Artikel

Referensi	Desain Penelitian	Wilayah	Pengguna Metformin	Pengguna Insulin
(Saleh et al., 2016)	<i>Prospective randomized comparative study</i>	Egypt	67 orang	70 orang
(Ghomian et al., 2019)	<i>Randomized clinical trial</i>	Iran	143 orang	143 orang
(Ashoush et al., 2016)	<i>Randomized controlled trial</i>	mesir	47 orang	48 orang
(Najafian et al., 2017)	<i>Randomized clinical trial</i>	iran	70 orang	70 orang
(Beyuo et al., 2015)	<i>Randomized clinical trial</i>	Ghana	52 Orang	52 orang

Tabel 2
Hasil Penelusuran Pemeriksaan Kadar Gula Darah Penggunaan Insulin dan Metformin

Referensi	Hasil			
	GD-2 PP		GDP	
	Metformin	Insulin	Metformin	Insulin
(Saleh et al., 2016)	116.52 mg/dl	117.12 mg/dl	93.25 mg/dl	94.33 mg/dl
(Ghomian et al., 2019)	119.38 mg/dl	118,99 mg/dl	89.16 mg/dl	88.03 mg/dl
(Ashoush et al., 2016)	111 mg/dl	112.2 mg/dl	78,9 mg/dl	80,8 mg/dl
(Najafian et al., 2017)	97.5 mg/dl	104.3 mg/dl	82,4 mg/dl	83,7 mg/dl
(Beyuo et al., 2015)	141,12 mg/ dl	162,90 mg/dl	115,5 mg/dl	119,16 mg/dl

Diabetes melitus gestasional dapat menimbulkan komplikasi selama kehamilan seperti risiko meningkatnya ketonemia, preeklampsia dan persalinan sesar serta meningkatnya gangguan perinatal (makrosomia dan neonatal hipoglikemi) (Chyad & Faris Shalayel, 2011). Pada literature review ini diperoleh hasil outcome maternal dan neonatal yang ditunjukkan pada tabel 3. Preeklampsia merupakan kondisi peningkatan tekanan darah dan terdapat protein dalam urin (Shamsi et al., 2010). Preeklampsia dalam kehamilan ditandai dengan kadar gula darah puasa yang lebih rendah dibandingkan dengan ibu hamil normal, hal ini diakibatkan karena hati menstimulasi terjadinya glukoneogenesis menyebabkan meningkatnya sekresi glukosa yang berakibat terjadi hiperglikemia (Wibawa, Putra, & Tandiono, 2018).

Tabel 3
Hasil Penelusuran Outcome Maternal dan Neonatal Penggunaan Insulin dan Metformin

Parameter	Metformin	Insulin	Referensi
Preeklampsia	19,4 %	17,1 %	(Saleh et al., 2016)
	0 %	8 %	(Ainuddin, Karim, Hasan, & Naqvi, 2015)
	12,4 %	19,8 %	(Wasim, Shaukat, Javaid, Mukhtar, & Amer, 2019)
Makrosomia	4,3 %	10,4 %	(Ashoush et al., 2016)
	3,4 %	13,8 %	(Galal, El Bassiou, & Sherif, 2019)
	23,2 %	37,3 %	(Ainuddin et al., 2015)
Neonatal hipoglikemia	10,4 %	21,4 %	(Saleh et al., 2016)
	33,3 %	34,4 %	(Mohammed, Al-aaragi, & Merzah, 2018)
	4,65 %	21 %	(Ainuddin et al., 2015)
	8,3 %	11,8 %	(Ghomian et al., 2019)
	12,8 %	14, 6 %	(Saleh et al., 2016)

Persalinan	40,2 %	42,8 %	(Saleh et al., 2016)
Caesar	46 %	60 %	(Mohammed et al., 2018)
	41,9 %	50,7 %	(Ainuddin et al., 2015)
	16,1 %	12,3 %	(Ghomian et al., 2019)
	46,8 %	50 %	(Ashoush et al., 2016)

Pada diabetes melitus gestasional terjadi perubahan mekanisme kadar glukosa. Insulin yang bekerja secara tidak efektif dalam metabolisme karbohidrat sehingga terjadi gangguan masuknya glukosa ke sel jaringan tubuh. Hal ini menyebabkan glukosa akan menumpuk dalam darah. Hiperinsulinemia dapat menyebabkan terjadinya aktivitas sistem saraf simpatik mengalami peningkatan, merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan memodifikasi transportasi trans membran kation, serta ginjal retensi terhadap natrium dan terjadi disfungsi endotel terkait. Semua perubahan ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah yang meningkatkan risiko preeklampsia (Aulia, Rodiani, & Graharti, 2019); (Imron & Nurulicha, 2020).

(Saleh et al., 2016) menyatakan penggunaan metformin lebih banyak mengalami preeklampsia dibandingkan insulin, tetapi hal ini tidak menunjukkan perbedaan hasil yang signifikan. (Ainuddin et al., 2015) membandingkan tiga kelompok uji yaitu kelompok uji yang hanya menggunakan metformin atau insulin saja dan kelompok yang menggunakan kombinasi insulin dan metformin. Hasil penelitian menyebutkan kelompok uji yang hanya menggunakan metformin tidak mengalami preeklampsia (0%), sedangkan pada kelompok uji yang menggunakan insulin terdapat sebanyak 6 orang (8%) dan kelompok uji menggunakan kombinasi insulin dan metformin terdapat 1 orang (3,1%) yang mengalami preeklampsia, namun demikian hasil tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara penggunaan metformin atau insulin.

Bayi yang dilahirkan oleh ibu DMG memiliki risiko tinggi terkena makrosomia. Makrosomia merupakan kondisi bayi lahir dengan berat badan 4000 gram atau lebih. Ibu yang mengalami hiperglikemia akan mempengaruhi kadar gula darah pada janin, dan gula darah janin juga akan meningkat. Kadar gula darah yang tinggi akan merubah pertumbuhan dan komposisi tubuh janin (Rahayu & Rodiani, 2016); (Sun et al., 2020). (Ashoush et al., 2016) menyebutkan bahwa penggunaan metformin dapat mengurangi bayi lahir dengan kondisi makrosomia dibandingkan terapi insulin. Namun hasil tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Kondisi bayi makrosomia dapat menyebabkan masalah saat kelahiran.

Bayi yang berukuran besar berisiko tinggi pada ibu untuk menjalani persalinan secara caesar. (Goh, Sadler, & Rowan, 2011) menyebutkan persalinan caesar lebih banyak terjadi pada ibu yang menerima terapi insulin dibandingkan ibu yang menerima metformin. (Gante, Melo, Dores, Ruas, & Do Céu Almeida, 2018) juga menyebutkan persalinan caesar lebih sering terjadi pada penggunaan kombinasi insulin dan metformin dibandingkan penggunaan metformin saja, namun hal ini tidak menunjukkan perbedaan secara signifikan. Bayi yang dilahirkan oleh ibu DMG juga dapat mengalami hipoglikemi. Glukosa yang tinggi pada ibu mengalir ke peredaran darah bayi sehingga

dapat memicu produksi insulin dalam tubuh bayi. Asupan glukosa dari plasenta akan turun pada saat bayi lahir, sedangkan kadar insulin dalam tubuh bayi masih tinggi, sehingga membutuhkan tambahan glukosa secara intravena dan dapat menyebabkan masalah serius jika hipoglikemia tidak ditangani dengan tepat.

(Saleh et al., 2016) menyebutkan bayi yang mengalami hipoglikemia dari ibu yang menggunakan metformin yaitu 10,4 % sedangkan pada ibu yang menggunakan insulin yaitu 21,4 %, penggunaan metformin lebih sedikit mengalami neonatal hipoglikemi, namun hal ini secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. (Najafian et al., 2017) menyebutkan metformin dapat mengurangi terjadinya neonatal hipoglikemi secara signifikan dibandingkan insulin. Hal ini disebabkan metformin bekerja dengan menghambat produksi glukosa hati (glukoneogenesis hepatic). Sehingga kadar gula darah ibu tidak mengalami peningkatan dan tidak memicu produksi insulin dalam tubuh bayi. Hipoglikemia dapat menyebabkan komplikasi jangka pendek dan jangka panjang seperti menyebabkan gangguan neurologis dan fungsi kognitif, gangguan kardiovaskular serta kematian (Budi W, Sriami, & Fauziah, 2020).

Pada saat hamil umumnya terjadi peningkatan konsumsi makanan dan penambahan berat badan sehingga terjadi peningkatan gula darah di atas normal. Oleh karena itu perlu dilakukan peninjauan pola makan dan olahraga rutin untuk mencegah terjadinya peningkatan berat badan berlebih (Hajagos-Tóth, Ducza, Samavati, Vari, & Gaspar, 2017). Berdasarkan penelusuran *literature review*, penggunaan metformin pada penderita DMG tidak menyebabkan kenaikan berat badan dibandingkan insulin (Ainuddin et al., 2015); (Anisya et al., 2019); (Malin & Kashyap, 2014). Hal ini sesuai dengan penelitian (Ashoush et al., 2016) yang membagi dua kelompok uji penderita DMG dan masing-masing kelompok menggunakan metformin dan insulin, kelompok uji yang menggunakan metformin memiliki penambahan berat badan lebih sedikit dibandingkan terapi insulin. Metformin tidak merangsang sekresi insulin tetapi meningkatkan sensitifitas jaringan (jaringan lemak, otot dan hati) terhadap insulin melalui aktivasi enzim. Enzim yang teraktivasi dapat merangsang oksidasi asam lemak, menurunkan proses pembentukan lemak dan menurunkan proses pembentukan gula darah oleh hati. Sehingga metformin tidak menimbulkan kenaikan berat badan (Malin & Kashyap, 2014).

Kesimpulan

Kesimpulan pada hasil review penggunaan insulin dan metformin menunjukkan tidak ada perbedaan efektivitas antara terapi insulin atau metformin dalam menurunkan kadar gula darah pasien DMG. Metformin dapat mengontrol kadar gula darah tanpa kenaikan berat badan. Risiko seperti makrosomia dan neonatal hipoglikemi pada penggunaan metformin juga terjadi lebih sedikit sehingga metformin lebih banyak digunakan pada tata laksana terapi DMG.

BIBLIOGRAFI

- Ainuddin, Jahanara, Karim, Nasim, Hasan, Anjum Ara, & Naqvi, Sanower Ali. (2015). Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 107(2), 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.10.001>. [Google Scholar](#)
- American Diabetes Association. (2020). Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*, 43(January), S183–S192. <https://doi.org/10.2337/dc20-S014>. [Google Scholar](#)
- Anisya, Kharina, Robiyanto, Robiyanto, & Nurmainah, Nurmainah. (2019). Profil Penggunaan Antidiabetik pada Pasien Diabetes Melitus Gestasional di Puskesmas Wilayah Kecamatan Pontianak Kota. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 8(1). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2019.8.1.72>. [Google Scholar](#)
- Ashoush, Sherif, El-Said, Mourrad, Fathi, Hisham, & Abdelnaby, Mohamed. (2016). Identification of metformin poor responders, requiring supplemental insulin, during randomization of metformin versus insulin for the control of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(6), 640–647. <https://doi.org/10.1111/jog.12950>. [Google Scholar](#)
- Aulia, Dila, Rodiani, & Graharti, Risti. (2019). Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Preeklampsia di RSUD DR . H . *Relationship between Diabetes Mellitus with The Incidence of Preeclampsia in RSUD DR . H . Abdul Moeloek Lampung on The Period*. 8, 180–186. [Google Scholar](#)
- Beyuo, Titus, Obed, Samuel Amenyi, Adjepong-Yamoah, Kenneth Kweku, Bugyei, Kwasi Agyei, Oppong, Samuel Antwi, & Marfoh, Kissinger. (2015). Metformin versus insulin in the management of pre-gestational diabetes mellitus in pregnancy and gestational diabetes mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A randomized clinical trial. *PLoS ONE*, 10(5), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125712>. [Google Scholar](#)
- Blumer, Ian, Hadar, Eran, Hadden, David R., Jovanovič, Lois, Mestman, Jorge H., Murad, M. Hassan, & Yagev, Yariv. (2013). Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(11), 4227–4249. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>. [Google Scholar](#)
- Budi W, Guntur, Sriami, & Fauziah, Rizka. (2020). Ibu Diabetes Mellitus Gestasional (Dmg) Dengan Hipoglikemia Neonatorum Guntur Budi W ., Sriami , Riska Fauziyah Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Surabaya Alamat E-mail : *Jurnal Penelitian Kesehatan Jurnal Penelitian Kesehatan*. 05, 130–136. [Google Scholar](#)
- Buschur, Elizabeth, Brown, Florence, & Wyckoff, Jennifer. (2015). Using Oral Agents

- to Manage Gestational Diabetes: What Have We Learned? *Current Diabetes Reports*, 15(2). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0570-5>. [Google Scholar](#)
- Chyad, Mohammed, & Faris Shalayel, Mohammed Helmy. (2011). Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future. *Gestational Diabetes*. <https://doi.org/10.5772/24315>. [Google Scholar](#)
- Cunningham, F. Gary, Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Rouse, D. J., & Spong, C. Y. (2010). *Williams Obstetric 23rd Edition*. United States: The McGraw-Hill Companies Inc. [Google Scholar](#)
- DiPiro, Joseph T., Yee, Gary C., Posey, L. Michael, Haines, Stuart T., Nolin, Thomas D., & Ellingrod, Vicki. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Eleventh Edition*. Mc-Graw Hill. [Google Scholar](#)
- Dipiro, Joseph T., Talbert, Robert L., Yee, Gary C., Matzke, Gary R., Wells, Barbara G., & Posey, L. Michael. (2014). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, ed.* McGraw-Hill Medical, New York. [Google Scholar](#)
- Feig, Denice S., Murphy, Kellie, Szwiega, Krystyna, et al. (2016). Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): A multi-center randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0954-4>. [Google Scholar](#)
- Galal, Mohammad, El Bassiou, Walaa Mohammad, & Sherif, Lobna. (2019). Metformin Versus Insulin in Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Research Journal of Obstetrics and Gynecology*, 12(1), 23–27. <https://doi.org/10.3923/rjog.2019.23.27>. [Google Scholar](#)
- Gante, Inês, Melo, Luís, Dores, Jorge, Ruas, Luísa, & Do Céu Almeida, Maria. (2018). Metformin in gestational diabetes mellitus: Predictors of poor response. *European Journal of Endocrinology*, 178(1), 129–135. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0486>. [Google Scholar](#)
- Ghomian, Nayerh, Vahed, Seyede Houra Mousavi, Firouz, Samaneh, Yaghoubi, Mohammad Ali, Mohebbi, Masoud, & Sahebkar, Amirhossein. (2019). The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Journal of Cellular Physiology*, 234(4), 4695–4701. <https://doi.org/10.1002/jcp.27238>. [Google Scholar](#)
- Goh, J. E. L., Sadler, L., & Rowan, J. (2011). Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabetic Medicine*, 28(9), 1082–1087. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03361.x>. [Google Scholar](#)
- Hajagos-Tóth, Judit, Ducza, Eszter, Samavati, Reza, Vari, Sandor G., & Gaspar, Robert. (2017). Obesity in pregnancy: A novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility. *Croatian Medical Journal*, 58(2), 96–104.

<https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.96>. [Google Scholar](#)

Imron, Riyanti, & Nurulicha, Nurulicha. (2020). Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Ruptur Perineum Pada Ibu Bersalin. *Jurnal Kesehatan*, 7(2), 815–820. <https://doi.org/10.38165/jk.v7i2.124>. [Google Scholar](#)

Malin, Steven K., & Kashyap, Sangeeta R. (2014). Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 21(5), 323–329. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000095>. [Google Scholar](#)

Marie Chisholm-Burns, Schwinghammer, Terry, Malone, Patrick, Kolesar, Jill, Lee, Kelly C., & Bookstaver, P. Brandon. (2019). *Pharmacotherapy Principles and Practice, Fifth Edition 5th Edition*. New York: Mc Graw-Hill Companies. [Google Scholar](#)

Mohammed, Ali Abd Al latif G., Al-aaragi, Ali Neamah Hasan, & Merzah, Mohammed Abdulridha. (2018). Knowledge , Attitude , and Practice Regarding Diabetic Mellitus among a Sample of Students at Technical Institute of Karbala. *Medical Journal of Babylon*, 15(2), 164–168. <https://doi.org/10.4103/MJBL.MJBL>. [Google Scholar](#)

Najafian, Mahin, Barati, Mojgan, Masihi, Sara, Fardipor, Ailin, & Shajirat, Zeinab. (2017). Investigation the Effects of Metformin versus Insulin on Neonatal and Maternal Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus : A Randomized Clinical Trail. *Global Journal Of Health Science*, 9(4), 272–278. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v9n4p272>. [Google Scholar](#)

Pazzagli, Laura, Abdi, Lamyia, Kieler, Helle, & Cesta, Carolyn E. (2020). Metformin versus insulin use for treatment of gestational diabetes and delivery by caesarean section: A nationwide Swedish cohort study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 254(September), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.09.037>. [Google Scholar](#)

Perkeni. (2019). Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, 1–117. [Google Scholar](#)

Rahayu, Anita, & Rodiani. (2016). Efek Diabetes Melitus Gestasional terhadap Kelahiran Bayi Makrosomia. *Majority*, 5(4), 17–22. [Google Scholar](#)

Riskesmas, Kemenkes. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 44(8), 1–200. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>. [Google Scholar](#)

Saleh, Hend S., Abdelsalam, Walid A., Mowafy, Hala E., & Elhameid, Azza A. Abd. (2016). Could Metformin Manage Gestational Diabetes Mellitus instead of Insulin? *International Journal of Reproductive Medicine*, 2016. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2016/3480629>. [Google Scholar](#)

Shamsi, Uzma, Hatcher, Juanita, Shamsi, Azra, Zuberi, Nadeem, Qadri, Zeeshan, & Saleem, Sarah. (2010). A multicentre matched case control study of risk factors for Preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC Women's Health*, 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-10-14>. [Google Scholar](#)

Simmons, David. (2010). Metformin treatment for type 2 diabetes in pregnancy? *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24(4), 625–634. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.05.002>. [Google Scholar](#)

Sun, Yi Ying, Juan, Juan, Xu, Qian Qian, Su, Ri Na, Hirst, Jane E., & Yang, Hui Xia. (2020). Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, 12(6), 438–446. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13013>. [Google Scholar](#)

Wasim, Tayyiba, Shaukat, Shysta, Javaid, Lubna, Mukhtar, Saima, & Amer, Wasim. (2019). Comparison of metformin and insulin for management of gestational diabetes mellitus: A randomized control trial. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 13(3), 823–827. [Google Scholar](#)

Wibawa, I. Made Bagus Cahya, Putra, Agus Indra Yudhistira Diva, & Tandiono, Erick Kusuma. (2018). Potensi Curcumin dalam Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma Domestica L.*) sebagai Modalitas Pencegahan Preeklamsia pada Ibu Hamil. *Essence of Scientific Medical Journal*, 16(2), 38–42. [Google Scholar](#)

Copyright holder:

Tyas Septiana Anggreini, Elis Susilawati, Ika Kurnia Sukmawati (2021)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

