

Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Risiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Magdarita Riwu¹, Anas Subarnas², Keri Lestari²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana, Kupang, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Metformin merupakan obat antidiabetes oral yang umumnya direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama pada diabetes melitus tipe 2 apabila kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan modifikasi gaya hidup. Pada penggunaan metformin sebagai kontrol glikemia sering terjadi reaksi obat yang merugikan (ROM) berupa gangguan gastrointestinal seperti diare, mual, dan perut kembung. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi faktor usia, cara minum, dan dosis metformin terhadap risiko efek samping gangguan gastrointestinal pada penderita rawat jalan BPJS Kesehatan yang baru terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 di RSAU Dr. M. Salamun Bandung. Penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain potong lintang. Data dikumpulkan dari bagian poliklinik penyakit dalam, rekam medis, dan *form check* penderita yang mendapat pengobatan dengan metformin yang dilakukan sejak April–Juni 2014. Jumlah penderita yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 65 orang dengan rentang usia rata-rata 48 tahun. Keluhan efek samping yang dialami penderita berupa kembung (58,46%) dan mual (41,54%). Cara minum dan dosis metformin berkorelasi terhadap risiko efek samping berupa mual dan kembung pada penderita diabetes melitus tipe 2 ($p < 0,05$) sedangkan faktor usia tidak berkorelasi ($p > 0,05$). Penggunaan metformin dianjurkan sesudah makan dan dengan dosis awal rendah yang dititiasi perlahan untuk mengurangi dan menghindari terjadinya efek samping mual dan perut kembung pada penderita diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, efek samping, metformin

The Correlation of Age Factor, Administration, and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

Metformin is an antidiabetic oral medicine commonly recommended as first line treatment on type 2 diabetes mellitus. Metformin can caused drug related problems (DRPs) such as gastrointestinal disorders, e.g. diarrhea, nausea, and flatulence. This study aimed to analyze correlation profiles on age, administration, and metformin dosage factors against risk of gastrointestinal disorders among newly-diagnosed diabetic outpatients of National Health Insurance in RSAU Dr. M. Salamun Bandung. This study was an analytic observational study with a cross sectional method. The study was carried out in the internal medicine outpatient clinic and data were extracted from patients medical records from April to June 2014. Metformin-treated patients were interviewed using a form check. The number of patients were 65 with the median rate was 48 years old. Side effect reported were flatulence (58.46%) and nausea (41.54%). Administration and metformin dosage factors were correlated to the risk of side effects such as nausea and flatulence on type 2 diabetes mellitus ($p < 0.05$), while age was not correlated ($p > 0.05$). The administration of metformin is recommended after meals and with a lower initial dose titrated slowly to reduce and avoid the side effects of nausea and flatulence in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Metformin, side effect, type 2 diabetes mellitus

Korespondensi: Magdarita Riwu, S.Farm., Apt., Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana, Penfui, Kupang, Indonesia, *email:* jhonnell404@gmail.com

Naskah diterima: 3 September 2014, Diterima untuk diterbitkan: 21 November 2014, Diterbitkan: 1 September 2015

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok gangguan metabolik kronik terkait kelainan metabolisme golongan karbohidrat, lemak, dan protein. Gangguan ini umumnya ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) akibat gangguan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya sehingga membutuhkan perawatan medis, pendidikan pengelolaan diri penderita, dan dukungan yang berkesinambungan untuk mencegah komplikasi akut dan untuk mengurangi risiko komplikasi jangka panjang (kronik).^{1,2}

Berdasarkan etiologinya terdapat dua jenis utama diabetes, antara lain diabetes melitus tipe 1 (DMT1), yaitu terjadiya kerusakan atau ketidakmampuan sel β -pankreas mensekresi insulin (kurangnya sekresi insulin). Berbeda dengan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), pada DMT2 insulin disekresikan tetapi kurang memadai atau kurang efektif untuk memenuhi kebutuhan metabolisme atau penurunan pada sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin.¹⁻³

Penurunan sensitivitas jaringan terhadap efek metabolik insulin pada kelebihan berat badan, peningkatan nilai glukosa hepatik, dan glukoneogenesis adalah bentuk patofisiologi dari DMT2^{2,3} sehingga penatalaksanaannya dimulai dengan pendekatan nonfarmakologi seperti intervensi diet dan gaya hidup yang sangat penting untuk menunda dan mungkin mencegah timbulnya DMT2. Apabila dengan intervensi gaya hidup glukosa darah tidak terkontrol maka pasien diberikan pengobatan dengan pendekatan farmakologi.^{1,2}

Pendekatan farmakologis menggunakan obat metformin dapat menghasilkan kontrol glukosa darah yang intensif serta dapat meningkatkan sensitivitas pada insulin perifer dan hepatik penderita DMT2.^{2,4,5} *American Diabetes Association (ADA)* dan *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AACE)*

merekomendasikan pengobatan pada DMT2 dapat dimulai dengan pemberian metformin sebagai obat antidiabetes lini pertama apabila glukosa darah dengan intervensi gaya hidup tidak terkontrol.⁶⁻⁸

Metformin sebagai obat antidiabetes oral pilihan pertama sering menimbulkan reaksi obat yang merugikan (ROM) yang berupa efek samping gangguan gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan perut kembung. Kejadian ini dilaporkan sehubungan dengan penggunaan metformin tanpa disertai asupan makanan.^{2,3,9} Dilaporkan bahwa faktor risiko terkait reaksi efek samping pada penggunaan metformin yang terjadi terutama gangguan gastrointestinal antara lain dipengaruhi oleh faktor usia, cara minum obat, dan dosis dari obat metformin.¹⁰

Faktor usia dalam hal ini adalah usia lanjut yang dikaitkan dengan penurunan pada fungsi ginjal karena karakteristik farmakokinetika dari metformin diantaranya yaitu sebesar 90% diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui urin. Faktor cara minum obat disertai makanan dan dimulai dengan dosis rendah dan titrasi lambat tidak melebihi dosis maksimum harian (>2.550 g/hari) dapat meminimalkan frekuensi efek samping metformin. Kejadian efek samping metformin sering terjadi pada awal penggunaan yang dapat menyebabkan penghentian penggunaan obat oleh penderita sehingga pengendalian glukosa darah sebagai tujuan pengobatan mengalami kegagalan.^{3,6,11}

Berdasarkan uraian di atas maka dilakukan penelitian untuk mengetahui korelasi faktor usia, cara minum, dan dosis obat metformin terhadap risiko efek samping pada gangguan gastrointestinal yang sering terjadi pada awal penggunaan obat metformin.

Metode

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari komite etik Fakultas Kedokteran UNPAD dengan Nomor: 163/UN6.C2.1.2/

KEPK/PN/2014 (24 Maret 2014). Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan desain potong lintang. Pengambilan data dilakukan pada bagian poliklinik penyakit dalam melalui telusur rekam medis dan wawancara berdasarkan *form check* pada penderita yang baru terdiagnosis DMT2 saat pengambilan obat di Instalasi Farmasi bagian BPJS rawat jalan yang dilakukan sejak April sampai Juni 2014.

Penelusuran data pada bagian poliklinik penyakit dalam dan rekam medis dilakukan untuk mendapatkan data riwayat penyakit penderita, waktu terdiagnosis DMT2, obat yang diberikan, dan hasil dari pemeriksaan laboratorium yang menunjang diagnosis DMT2. Data yang diambil dari penderita dilakukan oleh peneliti berdasarkan *form check* berupa cara minum obat (sebelum atau sesudah makan), efek yang dirasakan pada awal pengobatan dengan metformin (diare, mual, perut kembung), dan obat yang dikonsumsi selain yang telah diberikan dokter. Penderita yang diwawancara adalah mereka yang baru terdiagnosis DMT2 pada rentang waktu bulan Maret sampai Juni 2014 yang dilakukan sekali dengan mengisi *form check* oleh peneliti berdasarkan informasi dari penderita. Pada kunjungan berikutnya peneliti hanya melakukan konseling untuk memastikan informasi efek yang dirasakan dan apakah penggunaan obat yang dilakukan sesuai anjuran pada konseling sebelumnya.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penderita DMT2 yang mengalami keluhan efek samping gangguan gastrointestinal, usia ≥ 30 tahun dan ≤ 50 tahun dengan pertimbangan bahwa onset DMT2 sering terjadi setelah usia 30 tahun dan usia di atas 50 tahun kemungkinan telah terdapat komorbiditas,¹² baru terdiagnosis DMT2 dengan rentang waktu Maret sampai Juni 2014, memperoleh pengobatan antidiabetes metformin, catatan rekam medis lengkap ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ atau $\text{GDP} \geq 126$ mg/dL yang merupakan data

pemeriksaan dalam menegakkan diagnosis diabetes melitus).

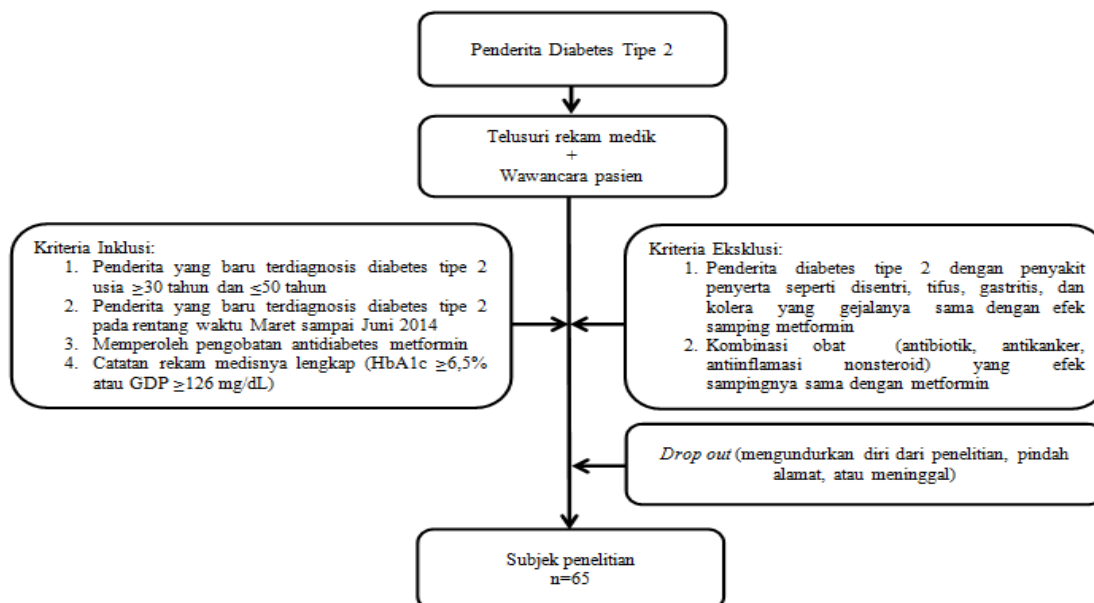
Kriteria eksklusi yaitu penderita DMT2 dengan penyakit penyerta seperti disentri, tifus, gastritis, dan kolera yang memiliki gejala sama dengan efek samping metformin dan memperoleh kombinasi obat (antibiotik, antikanker, antiinflamasi nonsteroid) yang efek sampingnya serupa dengan metformin.

Data penderita didasarkan pada kriteria inklusi, eksklusi, dan *drop out* (penderita yang mengundurkan diri dari penelitian, pindah alamat, atau meninggal) kemudian dilakukan analisis korelasi antara faktor usia, cara minum, dan dosis dengan risiko efek samping menggunakan program statistik SPSS yang meliputi statistik deskriptif yang bertujuan untuk memberikan gambaran terhadap data pada variabel penelitian yang digunakan dalam penelitian dan statistik inferensial yang bertujuan untuk menguji hipotesis mengenai pemaknaan dan hubungan antara faktor risiko dalam menjelaskan efek samping obat metformin pada penderita DMT2. Analisis probabilitas dan hubungan antara faktor usia, cara minum, dan dosis dengan efek samping obat metformin dilakukan dengan menggunakan regresi logistik.

Hasil

Selama periode penelitian diperoleh penderita DMT2 yang baru terdiagnosis yaitu sebanyak 357 penderita dan sejumlah 65 penderita yang memenuhi kriteria inklusi. Sebanyak 256 penderita dieksklusi dan 36 lainnya *drop out* (Gambar 1).

Subjek penelitian memiliki rentang usia 30–39 tahun (3,08%) dan mayoritas pada rentang usia 40–50 tahun (96,92%) dengan rentang usia rata-rata yaitu 48 tahun (Tabel 1). Cara minum obat metformin (Tabel 2) yang dilakukan penderita berdasarkan *form check* diketahui ada perbedaan yaitu diminum sebelum makan dan sesudah makan.



Gambar 1 Alur Pengambilan Data Penderita

Sebanyak tiga orang penderita menggunakan metformin dosis 1 kali sehari 500 mg sebelum makan. Penggunaan metformin dengan dosis 2 kali sehari 500 mg dilakukan sebelum makan oleh 15 penderita sedangkan sesudah makan dilakukan oleh 32 penderita. Penderita yang mendapatkan metformin 500 mg 3 kali sehari sebanyak 15 orang dengan penggunaan yang tidak berbeda yaitu diminum sesudah makan. Jumlah penderita yang memperoleh regimentasi metformin 500 mg sehari 1 kali (500 mg per hari), 2 kali (1000 mg per hari), dan 3 kali (1500 mg per hari) berturut-turut adalah 4,61%, 72,31%, dan 23,08%.

Keluhan efek samping yang dialami oleh penderita pada awal pengobatan dengan metformin diperoleh dari hasil wawancara penderita berdasarkan *form check* berupa perut kembung (58,46%) dan mual (41,54%).

Hasil analisis regresi logistik diperoleh nilai korelasi signifikansi variabel usia tidak signifikan ($p=0,173$) sedangkan variabel cara minum dan dosis berkorelasi signifikan ($p=0,024$, $OR=4,534$, 95% CI 1,190–17,288 dan $p=0,012$, $OR=4,854$, 95% CI 1,380–17,082).

Pembahasan

Pada penelitian ini penderita yang baru terdiagnosis DMT2 terbanyak pada usia rata-rata 48 tahun (96,92%). Berdasarkan penelitian diperoleh bahwa penderita DMT2 yang diderita umumnya disebabkan oleh pola makan yang berlebihan, kurangnya aktivitas tubuh, dan tidak ada riwayat diabetes pada keluarga. Prevalensi diabetes pada usia lebih dari 40 tahun dan faktor usia merupakan

Tabel 1 Distribusi Jumlah Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Rentang Usia (tahun)	Jumlah	(%)	Rentang rata-rata usia (tahun)
30–39	2	3,08	35–36
40–50	63	96,92	48
Jumlah	65	100,00	

Tabel 2 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Cara Minum Obat

		Dosis Metformin			Jumlah	Persentase (%)
		1x500 mg	2x500 mg	3x500 mg		
Cara Minum	PC	0	32	15	47	72,31
	AC	3	15	0	18	27,69
Jumlah		3	47	15	65	100,00

faktor risiko utama untuk diabetes. DMT2 disebut sebagai diabetes onset dewasa karena penyakit ini berkembang secara bertahap seiring dengan bertambahnya usia. Oleh karena itu, *American Diabetes Association* (ADA) menganjurkan pemeriksaan terhadap risiko DMT2 harus dimulai pada usia 45 tahun. Pemeriksaan faktor risiko berdasarkan kriteria glukosa plasma, yaitu GDP ≥ 126 mg/dL atau GD2PP atau TTGO ≥ 200 mg/dL atau A1C $\geq 6,5\%$ sehingga pengujian harus dimulai pada usia 45 tahun pada mereka yang tidak memiliki faktor risiko ini.^{1,2,13,14}

Risiko terjadinya efek samping gangguan gastrointestinal dipengaruhi antara lain oleh faktor usia dalam hal ini usia lanjut yang dikaitkan dengan adanya penurunan fungsi ginjal karena karakteristik farmakokinetika metformin diantaranya 90% diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah lewat urin.^{2,3} Pada penelitian ini yang diamati adalah penderita dewasa yang baru terdiagnosis DMT2 dengan rentang usia pada ≥ 30 tahun dan ≤ 50 tahun. Distribusi usia yang diperoleh dari analisis regresi logistik bahwa korelasi faktor usia yang diamati tidak signifikan ($p=0,173$) dan hal ini sama dengan penelitian terdahulu yaitu faktor usia tidak berkorelasi terhadap risiko efek samping obat metformin berupa

gangguan gastrointestinal yang dirasakan oleh penderita.¹⁰ Faktor usia yang diamati tidak berkorelasi terhadap risiko efek samping obat metformin kemungkinan karena rentang usia yang diamati adalah pada penderita yang baru terdiagnosis DMT2 dan kemungkinan tidak berada pada kondisi seperti gangguan hati, gangguan ginjal, dan gangguan jantung kongestif sehingga tidak berkorelasi terhadap risiko efek samping obat metformin.^{3,6}

Cara minum metformin diketahui ada yang diminum sebelum makan (27,69%) dan sesudah makan (72,31%). Persentase terbesar kejadian efek samping metformin yang diminum sesudah makan ini terjadi pada dosis awal terapi 1000 mg per hari dan 1500 mg per hari. Kejadian efek samping gangguan pada gastrointestinal (seperti diare, mual, dan perut kembung) ini kemungkinan disebabkan dosis terapi awal yang tinggi. Berdasarkan referensi, obat metformin disarankan untuk diawali dengan dosis yang rendah yaitu berkisar pada 500–850 mg untuk menghindari atau meminimalkan keluhan efek samping gangguan pada gastrointestinal.^{1-3,15}

Peneliti saat melakukan penelitian juga memberikan konseling untuk meningkatkan pengetahuan penderita mengenai metformin, diantaranya bahwa penggunaan metformin

Tabel 3 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Dosis Obat Metformin

Dosis	Jumlah Penderita	Persentase (%)
1x500 mg	3	4,61
2x500 mg	47	72,31
3x500 mg	15	23,08
Jumlah	65	100,00

Tabel 4 Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Keluhan Efek Samping Obat Metformin

Keluhan	Jumlah Penderita	Persentase (%)
Kembung	38	58,46
Mual	27	41,54
Jumlah	65	100,00

disarankan untuk diminum sesudah makan untuk mengurangi atau menghindari kejadian efek samping metformin.

Pada kunjungan yang berikutnya diperoleh informasi bahwa dengan perubahan cara minum metformin yang dilakukan penderita menjadi sesudah makan, maka keluhan efek samping yang dialami mulai berkurang. Hal ini sesuai dengan referensi untuk meminimalkan atau mengurangi efek samping dari gangguan pada gastrointestinal, penggunaan metformin bersama makanan atau sesudah makan.^{2,3,15,16}

Perbedaan pada cara minum metformin sebelum atau sesudah makan dikarenakan kurangnya komunikasi diantara para tenaga kesehatan dengan penderita. Berdasarkan informasi yang telah diperoleh saat mengisi *form check*, penderita tidak atau kurang memahami penggunaan obat yang diterima terutama cara minum obat. Efek samping

obat dapat dicegah melalui pemantauan tahap perawatan farmasi. Peran apoteker terlebih pada pelayanan farmasi klinik sangat penting dalam memberikan informasi dan konseling tentang penggunaan obat metformin seperti indikasi, dosis, cara minum, efek samping dan interaksi obat yang mungkin terjadi, serta cara menghindari, meminimalkan, menanggulangi segala kemungkinan efek samping yang mungkin terjadi dan interaksi obat tersebut. Tujuan utama dari pelayanan farmasi klinik adalah meningkatkan keuntungan terapi obat dan mengoreksi kekurangan yang terdeteksi dalam proses penggunaan obat.¹⁷⁻²¹

Kejadian efek samping berdasarkan pada dosis awal pengobatan dengan metformin pada penelitian ini (Tabel 4), yaitu pada penggunaan metformin 500 mg sehari 1 kali sangat sedikit yaitu sebanyak 4,61%. Hal ini mungkin disebabkan penggunaan metformin

Tabel 5 Data Demografi Subjek Penelitian

Data Demografi	Jumlah Penderita (Persentase)
Subjek Penelitian	65 (100%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	20 (30,77%)
Perempuan	45 (69,23%)
Rentang Usia (tahun)	
30-39	2 (3,08%)
40-50	63 (96,92%)
Keluhan	
Kembung	38 (58,46%)
Mual	27 (41,54%)
Dosis Awal Terapi	
1x500mg	3 (4,61%)
2x500mg	47 (72,31%)
3x500mg	15 (23,08%)
Cara Minum Obat	
Sebelum Makan	47 (70,31%)
Sesudah Makan	18 (27,69%)

Tabel 5 Data Subjek Penelitian

Pasien	Jenis Kelamin	Umur	Keluhan	Hasil Lab		Dosis Metformin	Cara Minum	Obat Lain
				HbA1c	GDP			
1	P	32	Kembung	-	127	1x500 mg	AC	-
2	P	50	Kembung	-	172	1x500 mg	AC	-
3	L	49	Kembung	-	132	1x500 mg	AC	-
4	L	46	Kembung	-	178	2x500 mg	PC	-
5	L	45	Kembung	8.8	150	2x500 mg	PC	-
6	P	48	Kembung	-	152	2x500 mg	PC	-
7	P	50	Kembung	-	156	2x500 mg	PC	Vit B complex
8	L	49	Kembung	-	145	2x500 mg	PC	-
9	L	47	Kembung	-	129	2x500 mg	PC	-
10	L	50	Kembung	-	212	2x500 mg	PC	-
11	P	50	Kembung	-	175	2x500 mg	PC	-
12	P	50	Kembung	-	129	2x500 mg	PC	-
13	L	50	Kembung	-	127	2x500 mg	PC	Vit B complex
14	P	45	Kembung	-	130	2x500 mg	PC	Vit B complex
15	P	50	Kembung	-	149	2x500 mg	PC	-
16	P	48	Kembung	-	170	2x500 mg	PC	-
17	L	50	Kembung	-	130	2x500 mg	PC	-
18	P	49	Kembung	-	193	2x500 mg	PC	Paracetamol
19	P	45	Kembung	-	129	2x500 mg	PC	-
20	L	50	Kembung	-	129	2x500 mg	PC	-
21	P	49	Kembung	-	142	2x500 mg	PC	-
22	L	46	Kembung	-	126	2x500 mg	PC	Vit B complex
23	L	49	Kembung	-	182	2x500 mg	PC	Paracetamol
24	P	49	Kembung	-	145	2x500 mg	PC	-
25	P	48	Kembung	-	144	2x500 mg	PC	-
26	L	49	Kembung	-	126	2x500 mg	PC	-
27	P	49	Kembung	-	185	2x500 mg	AC	-
28	P	48	Kembung	-	181	2x500 mg	AC	-
29	P	48	Kembung	-	133	2x500 mg	AC	-
30	P	47	Kembung	-	149	2x500 mg	AC	-
31	L	50	Kembung	6.5	129	2x500 mg	AC	-
32	L	50	Mual	-	139	2x500 mg	PC	-
33	P	50	Mual	-	129	2x500 mg	PC	-
34	L	45	Mual	-	129	2x500 mg	PC	-
35	P	49	Mual	-	135	2x500 mg	PC	-
36	P	45	Mual	-	135	2x500 mg	PC	Paracetamol
37	P	49	Mual	-	133	2x500 mg	PC	-
38	P	45	Mual	-	140	2x500 mg	PC	-
39	P	50	Mual	-	127	2x500 mg	PC	-
40	L	40	Mual	6.7	127	2x500 mg	PC	-
41	P	44	Mual	-	134	2x500 mg	AC	-
42	P	43	Mual	-	163	2x500 mg	AC	-
43	P	50	Mual	-	135	2x500 mg	AC	-
44	P	49	Mual	-	132	2x500 mg	AC	-
45	L	50	Mual	-	132	2x500 mg	AC	-
46	P	50	Mual	-	144	2x500 mg	AC	-
47	L	49	Mual	-	136	2x500 mg	AC	-
48	P	50	Mual	-	130	2x500 mg	AC	-
49	P	47	Mual	-	130	2x500 mg	AC	-

Keterangan: AC (*ante coenam*): sebelum makan; PC (*post coenam*): sesudah makan

Lanjutan Tabel 5 Data Subjek Penelitian

Pasien	Jenis Kelamin	Umur	Keluhan	Hasil Lab		Dosis Metformin	Cara Minum	Obat Lain
				HbA1c	GDP			
50	P	44	Mual	-	150	2x500 mg	AC	-
51	L	50	Kembung	-	129	3x500 mg	PC	-
52	P	47	Kembung	-	174	3x500 mg	PC	Vit. B complex
53	P	50	Kembung	-	149	3x500 mg	PC	Paracetamol
54	P	49	Kembung	-	138	3x500 mg	PC	-
55	P	50	Kembung	-	144	3x500 mg	PC	Paracetamol
56	P	49	Kembung	-	162	3x500 mg	PC	Paracetamol
57	L	50	Kembung	-	149	3x500 mg	PC	-
58	P	49	Mual	-	160	3x500 mg	PC	-
59	P	50	Mual	-	161	3x500 mg	PC	Paracetamol
60	P	48	Mual	-	128	3x500 mg	PC	-
61	P	50	Mual	-	139	3x500 mg	PC	-
62	P	48	Mual	-	156	3x500 mg	PC	-
63	P	50	Mual	-	129	3x500 mg	PC	-
64	P	39	Mual	-	146	3x500 mg	PC	-
65	P	41	Mual	-	143	3x500 mg	PC	-

Keterangan: AC (*ante coenam*): sebelum makan; PC (*post coenam*): sesudah makan

yang diminum sebelum makan. Pada dosis metformin 500 mg sehari 2 kali dan sehari 3 kali didapatkan keluhan efek samping yang berhubungan dengan dua hal, yaitu cara minum dan dosis obat.^{15,16}

Dalam upaya untuk meminimalkan dan menghindari terjadi efek samping gangguan gastrointestinal maka disarankan penggunaan obat metformin sesudah makan. Berhubungan dengan dosis, metformin dapat ditoleransi. Dosis terapi umumnya bersifat individual dan dapat dimulai dahulu dengan dosis rendah 500 mg per hari yang kemudian ditingkatkan secara bertahap setelah 2–3 minggu dengan penambahan 500 mg per minggu atau 850 mg per dua minggu sampai kontrol gula darah tercapai atau tidak melebihi dosis maksimum 2.550 mg per hari atau dengan pemberian metformin 500 mg berupa sediaan lepas lambat.^{15,16}

Berdasarkan hasil analisis regresi logistik terlihat bahwa variabel usia tidak memiliki korelasi signifikan terhadap efek samping obat metformin ($p=0,173$) namun memiliki korelasi signifikan terhadap cara minum (OR 4,5, 95%CI 1,19–17,29 $p<0,05$) dan dengan

dosis (OR 4,9, 95% CI 1,380–17,082 $p<0,05$). Nilai *odds ratio* untuk cara minum sebesar 4,534 artinya efek cara minum obat metformin sesudah makan dalam menyebabkan efek kembung adalah 4,534 kali lebih berisiko dibandingkan bila diminum sebelum makan. Nilai *odds ratio* pada dosis sebesar 4,854 artinya bahwa setiap kenaikan dosis 500 mg kemungkinan akan meningkatkan risiko efek samping sebesar 4,854 kali. Metformin umumnya dapat ditoleransi sehingga untuk mengurangi atau menghindari efek samping gangguan pada gastrointestinal metformin disarankan dimulai dengan dosis rendah 500–850 mg, setelah itu dosis dapat ditingkatkan secara bertahap dengan penambahan 500 mg per minggu atau 850 mg per dua minggu sampai kontrol gula darah tercapai atau tidak melebihi dosis maksimum 2.550 mg per hari.^{3,15,16}

Apabila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, yaitu pada penderita rawat inap dengan usia rata-rata 60,7 tahun memiliki perbedaan pada keluhan efek samping, yaitu keluhan mual dan kembung tidak ditemukan pada penelitian yang sebelumnya dan secara

umum keluhan berupa diare yang terjadi pada 27 orang (27%) dan anoreksia pada tiga orang (3%).¹¹ Analisis pada penelitian ini dilakukan pada penderita rawat jalan dengan rentang usia rata-rata 48 tahun dan keluhan efek samping yang teramati berupa perut kembung (58,46%) dan mual (41,54%). Perbedaan keluhan ini mungkin disebabkan perbedaan usia, yaitu semakin bertambahnya usia maka berkontribusi terhadap perubahan fisiologi tubuh antara lain, fungsi hati, ginjal, perubahan airtubuh total, dan penurunan massa tubuh tanpa lemak yang dapat berkontribusi pada perubahan farmakokinetika obat.^{12,15}

Kekuatan dari penelitian ini terletak pada data yang diperoleh secara langsung dari penderita melalui *assessment* yang dilakukan oleh apoteker, dilanjutkan dengan konseling sehingga masalah yang terkait pengobatan dapat diidentifikasi pada awal penggunaan dan dapat dicegah lebih lanjut. Penelitian ini tidak memiliki kontrol untuk melihat kuat lemahnya hubungan variabel terkait dengan subjek penelitian sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada kelompok kontrol, jumlah subjek penelitian yang lebih banyak, dan variabel bebas yang lebih kompleks (pola makan penderita, indeks massa tubuh, serum kreatinin) untuk mendeteksi faktor lain yang dimungkinkan berkaitan dengan kejadian efek samping obat metformin.

Simpulan

Faktor usia tidak memiliki korelasi dengan risiko efek samping, yaitu berupa mual dan perut kembung pada penderita yang baru terdiagnosis DMT2 dan memperoleh regimen metformin. Akan tetapi risiko tersebut berkorelasi dengan faktor cara penggunaan dan dosis yang digunakan.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih diucapkan kepada Prof. Dr. Sri

Hartini Kariadi, dr., SpPD-KEMD yang telah memberikan ide penelitian, Pimpinan RSAU Dr.M.Salamun dan penanggung jawab bagian diklat, poliklinik penyakit dalam, kepala instalasi farmasi, dan staf lainnya serta semua penderita yang telah berpartisipasi, dan membantu dalam kelancaran proses penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S62–S69. doi: 10.2337/dc10-S062
2. Suyono S, Purnamasari D, Soegondo S. Diabetes mellitus di Indonesia, diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus, farmakoterapi pada pengendalian glikemia diabetes mellitus tipe 2. Dalam: Sudoyo AD, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-5(III). Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2009.
3. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lanco LL. Drug information handbook: metformin. Edisi ke-17. Ohio: Lexi-Comp Inc; 2007.
4. Flint A, Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2): S177–83. doi: 10.2337/dc11-s215
5. Katz LL, Abraham M. Dominant Western health care: type 2 diabetes mellitus. *J Transcult Nurs*. 2006;17(3):230–3. doi: 10.1177/1043659606288377
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*.

- 2012;35(6):1364–79. doi: 10.2337/dc12-0413
7. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15(6):540–59. doi: 10.4158/EP.15.6.540
 8. Kooy A, de-Jager J, Lehert P, Bets D, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):616–25. doi: 10.1001/archinternmed.2009.20.
 9. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):90–6. doi: 10.1016/j.diabet.2010.11.002
 10. Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, Suwa T, Horikawa Y, Yamamoto M, et al. The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(6):933–7. doi: 10.1248/bpb.35.933
 11. Cox AR, Ferner RE. Prescribing errors in diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2009;9(2):84–8. doi: 10.1177/1474651409103902
 12. Davis JW, Chung R, Juarez DT. Prevalence of comorbid conditions with aging among patients with diabetes and cardiovascular disease. *Hawaii Med.* 2011;70(10):209–13.
 13. Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. *Singapore Med J.* 2008;49(7):571–6.
 14. Haghdoost AA, Rezazadeh-Kermani M, Sadghirad B, Baradaran HR. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2009;15(3):591–9.
 15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193–203. doi: 10.2337/dc08-9025
 16. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release Metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(4):759–64. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1967
 17. Siregar CJP. *Farmasi rumah sakit teori dan terapan.* Jakarta: EGC; 2004.
 18. De Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Molero R, Rodriguez-Perez F, Garcia-Puente I, Caballero A. Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2005;31(5):457–62. doi: 10.1016/S1262-3636(07)70216-1
 19. Guidoni CM, Borges AP, Freitas O, Pereira LR. Prescription patterns for diabetes mellitus and therapeutic implications: a population-based analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(2):120–7. doi: 10.1590/S0004-27302012000200005
 20. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, Schwabe U, Groop PH, Klaukka T, et al. Utilisation of antihyperglycaemic drugs in ten European countries: different

- developments and different levels. *Diabetologia*. 2006;49(9):2024–9. doi: 10.1007/s00125-006-0331-3
21. Yurgin N, Secnik K, Lage MJ. Antidiabetic prescriptions and glycemic control in German patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective data base study. *Clin Ther*. 2007;29(2):316–25. doi:10.1016/j.clinthera.2007.02.012