

BAB VI

PEMBAHASAN

Analisis dan hasil penelitian telah dibahas dalam bab sebelumnya, berikut ini akan dibahas bagaimana sistematika hasil penelitian tentang korelasi antara pengkonsumsian metformin dengan angka kejadian anemia makrositer dan neuropathy perifer pada pasien DMT 2 RS Saiful Anwar Malang.

Penelitian ini dilaksanakan di Poli Penyakit Dalam Sub Endokrinology RSU dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Maret sampai dengan Juli 2013. Data responden diambil baik melalui wawancara maupun rekam medis pada pasien DMT2 di Rawat Jalan Penyakit Dalam RSU dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Jumlah keseluruhan subyek dalam penelitian ini adalah 36 orang, 18 orang menjadi subyek metformin (+) (pasien DMT 2 yang mengkonsumsi metformin lebih dari 5 tahun) dan 18 orang menjadi subyek control (pasien DMT2 yang tidak mengkonsumsi metformin).

Setelah data dari masing-masing responden terkumpul, dilakukan pengolahan data yang ditunjukkan pada lampiran analisis data.

6.1 Karakteristik Subyek

6.1.1 Jenis Kelamin

Karakteristik subyek metformin (+) pada penelitian ini sebagian besar berjenis kelamin wanita yakni sebanyak 24 orang atau 66,7 %. 12

orang sisanya yakni 33,3 % berjenis kelamin pria. Hal ini sesuai dengan penelitian prevalensi diabetes pada 191 negara yang dilakukan oleh Wild *et al* dan *World Health Organisation* pada tahun 2004 yang menyatakan bahwa prevalensi diabetes lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita, tetapi ada lebih banyak wanita dengan diabetes dibandingkan dengan pria dengan diabetes di dunia. Hal ini dikarenakan lebih tingginya angka harapan hidup wanita dibandingkan pria sehingga lebih banyak wanita lanjut usia dibandingkan pria, sehingga adanya perbedaan jumlah penderita diabetes yang bermakna antara pria dan wanita di dunia (Wild *et al*, 2004).

6.1.2 Usia

Karakteristik subyek pada penelitian ini sebagian besar berusia antara 55-65 tahun yaitu sebanyak 18 orang (50 %), berusia diantara 40-55 tahun sebanyak 30,6 % atau 11 orang dan 7 orang berusia 65-75 tahun atau sebanyak 19,4 %.

Hal ini sesuai dengan American Diabetic Association (ADA) yang menyatakan bahwa risiko Diabetes Mellitus Tipe 2 meningkat ketika seseorang berusia lebih dari 45 tahun. Hal ini dikarenakan seseorang pada umur lebih dari 45 tahun, seseorang akan menjadi lebih inaktif, jarang berolahraga, kehilangan sebagian massa ototnya dan berat badan akan meningkat dikarenakan usianya.

6.2 Pengkonsumsian metformin sebagai Faktor Risiko terjadinya Anemia dan Anemia Makrositer

Dari penelitian ini, didapatkan bahwa jumlah keseluruhan subyek adalah 36 orang, 18 orang mengkonsumsi metformin dan 18 orang tidak mengkonsumsi metformin. Dari subyek metformin (+) 18 orang yang mengkonsumsi metformin, didapatkan 7 orang (19,4 %) menderita anemia dan 11 orang (30,6 %) tidak menderita anemia, sedangkan pada kasus metformin (-) yaitu orang yang tidak mengkonsumsi metformin, didapatkan hanya 1 orang (2,8 %) yang menderita anemia dan 17 orang (47,2%) tidak menderita anemia.

Dari 7 subyek metformin (+) yang menderita anemia didapatkan 3 orang (16,7 %) subyek yang menderita anemia makrositer. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian sebelumnya oleh Mary dkk, tahun 2002 menemukan bahwa 30% pasien yang mengonsumsi metformin mengalami defisiensi vitamin B12 yang tampak sebagai anemia makrositer (Giligan *et al*, 2002; Bell, 2010). Selain itu metformin juga terbukti telah menurunkan vitamin B12 serum dan berdasarkan penelitian Pflipsen dkk 22 % telah menyebabkan defisiensi vitamin B12. Penelitian yang telah dilakukan pada tahun 2006 secara *case control* di Cina yang menunjukkan adanya korelasi antara dosis dan durasi pemakaian metformin dengan defisiensi B12 (Wei Ting *et al*, 2006).

Penelitian lain dilakukan oleh Jager *et al* tahun 2010, pada 3 rumah sakit di Belanda dengan 390 pasien yang diberi intervensi 850 mg metformin 3 kali sehari dan placebo selama 4,3 tahun, dari penelitian tersebut didapatkan risiko defisiensi B12 serum pada grup dengan metformin lebih tinggi 7,2 % dibandingkan dengan grup yang menggunakan placebo dan didapatkan risiko terkena defisiensi B12 13,8 kali per 4,3 tahun pada pengguna metformin dosis tinggi. Sedangkan risiko vitamin B12 yang sangat rendah antara (150-220 pmol)

11,2 % lebih tinggi pada grup dengan metformin dibandingkan dengan grup yang menggunakan placebo.

Metformin menyebabkan malabsorpsi vitamin B12 karena zat ini berkompetisi dengan Ca^{2+} untuk melekat pada permukaan sel ileal. Pada permukaan membran sel ileal terdapat *uptake* faktor intrinsik kompleks dari B12-IF. Metformin dapat memberikan arus positif terhadap permukaan membran sehingga mengubah potensial dan fungsi reseptor B12-IF pada membran sel yang bersifat *calcium-dependent* menjadi *calcium blocker* sehingga mengakibatkan malabsorpsi vitamin B12 yang berujung pada defisiensi vitamin B12 (Wei Ting *et al*, 2006).

Akibat lain dari adanya anemia makrositer adalah adanya disfungsi kognitif yang diawali dari adanya gangguan memori dan kebingungan, namun pada fase lanjut dapat berkembang menjadi *mild confusional state*, demensia, maupun derilium (*megaloblastic madness*) (Simon, 2009). Penelitian yang dilakukan Jolien de Jager dkk menemukan bahwa defisiensi vitamin B12 akibat metformin bersifat progresif. Ini berarti penurunan level vitamin B12 akan terus terjadi sehingga dibutuhkan suplementasi vitamin B12 (Jolien, 2010; Bell, 2010).

Hasil uji statistik diperoleh nilai $p=0,036$. Karena nilai $p<0,05$ yang berarti H_0 ditolak dan H_1 diterima, maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara pengkonsumsian metformin dengan risiko terjadinya anemia. Hasil analisis juga menunjukkan nilai $\text{OR}=10,818$ dengan batas antara 1,165 – 100,439 untuk *confidence interval* 95%, yang berarti subjek penelitian yang dengan pengkonsumsian metformin lebih dari 5 tahun dengan dosis tinggi

memiliki peluang 10,818 kali untuk menderita anemia dibandingkan dengan subjek penelitian tanpa metformin.

Hal ini sesuai dengan hal yang diadaptasi oleh American Medical Directors Association yang menyatakan bahwa metformin adalah salah satu obat yang menyebabkan anemia dengan atau tanpa kenaikan nilai MCV. Hal ini dikarenakan metformin dapat mengganggu absorpsi vitamin B12 sehingga dapat mengganggu produksi sel darah merah, selain itu angka kejadian anemia ini meningkat sejalan dengan umur pasien yang sudah lanjut usia (Pandya et al, 2009)

Anemia pada penderita DM dihubungkan dengan peningkatan risiko berbagai komplikasi DM. Berbagai studi menunjukkan adanya hubungan antara level Hb pada penderita DM dengan risiko penyakit kardiovaskular, lama rawat inap, dan mortalitas. Penderita DM dengan anemia juga memiliki risiko lebih tinggi mengalami diabetes retinopati, nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular (Pfilpsen, 2009; Holland, 2000)

6.3 Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini didapatkan beberapa kelemahan yaitu :

1. Subjek penelitian hanya dari pasien yang berobat di poli endokrin antara bulan maret-juli 2013. Subyek yang hanya sedikit menyebabkan penelitian ini memiliki validitas internal yang kecil.
2. Penelitian ini tidak mengukur kadar vitamin B12 sehingga defisiensi yang terjadi sebelum munculnya anemia tidak dapat terukur.

3. Perbedaan keterangan dari subyek dan yang tertulis di rekam medis, misalkan jangka waktu pasien mengkonsumsi metformin sehingga dapat terjadi bias

