

**PENGARUH KONSUMSI METFORMIN TERHADAP KEJADIAN ANEMIA
MAKROSITER AKIBAT DEFISIENSI VITAMIN B12 PADA PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI POLI ENDOKRIN
RSUD dr SAIFUL ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

Karina Survival Rofiq

NIM: 105070101111011

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2014**

HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH KONSUMSI METFORMIN TERHADAP KEJADIAN ANEMIA
MAKROSITER AKIBAT DEFISIENSI VITAMIN B12 PADA PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI POLI ENDOKRIN
RSUD dr SAIFUL ANWAR MALANG**

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum

Oleh:

Karina Survival Rofiq

NIM: 105070101111011

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Shinta Oktya Wardhani, SpPD

NIP. 19771013 20091 2 2002

dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD

NIP. 19750508 20091 2 2002

TUGAS AKHIR

PENGARUH KONSUMSI METFORMIN TERHADAP KEJADIAN ANEMIA MAKROSITER AKIBAT DEFISIENSI VITAMIN B12 PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI POLI ENDOKRIN RSUD dr SAIFUL ANWAR MALANG

Oleh:

Karina Survival Rofiq
NIM: 105070101111011

Telah diuji pada,
Hari : Senin
Tanggal : 06 Januari 2014
Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Dr. dr. Nurdiana, M.Kes
NIP. 19551015 19860 3 2001

Penguji II/ Pembimbing I

Penguji III/ Pembimbing II

dr. Shinta Oktya Wardhani, SpPD
NIP. 19771013 20091 2 2002

dr. Laksmi Sasiarini, Sp.PD
NIP. 19750508 20091 2 2002

Mengetahui,

Ketua Jurusan Kedokteran

Prof.Dr.dr. Teguh Wahyu Sardiono, DTM&H, M.Sc, Sp. Par(K)
NIP. 19520410 198002 1 001

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul "PENGARUH PENGONSUMSIAN METFORMIN TERHADAP ANEMIA MAKROSITER AKIBAT DEFISIENSI B12 PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI RSUD dr SAIFUL ANWAR MALANG"

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa Indonesia menduduki peringkat keenam dengan jumlah penderita Diabetes Mellitus terbanyak di dunia. Studi ini merupakan studi pendahuluan karena hingga saat ini di Indonesia sendiri belum ada studi mengkaji efek samping metformin berupa anemia makrositer pada penderita DMT 2 di Indonesia. Pengkajian terhadap efek samping metformin merupakan suatu urgensi yang perlu mendapatkan perhatian mengingat saat ini metformin telah menjadi *base line* pengobatan DMT 2 di Indonesia dan efek sampingnya berhubungan dengan peningkatan komplikasi DMT 2.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

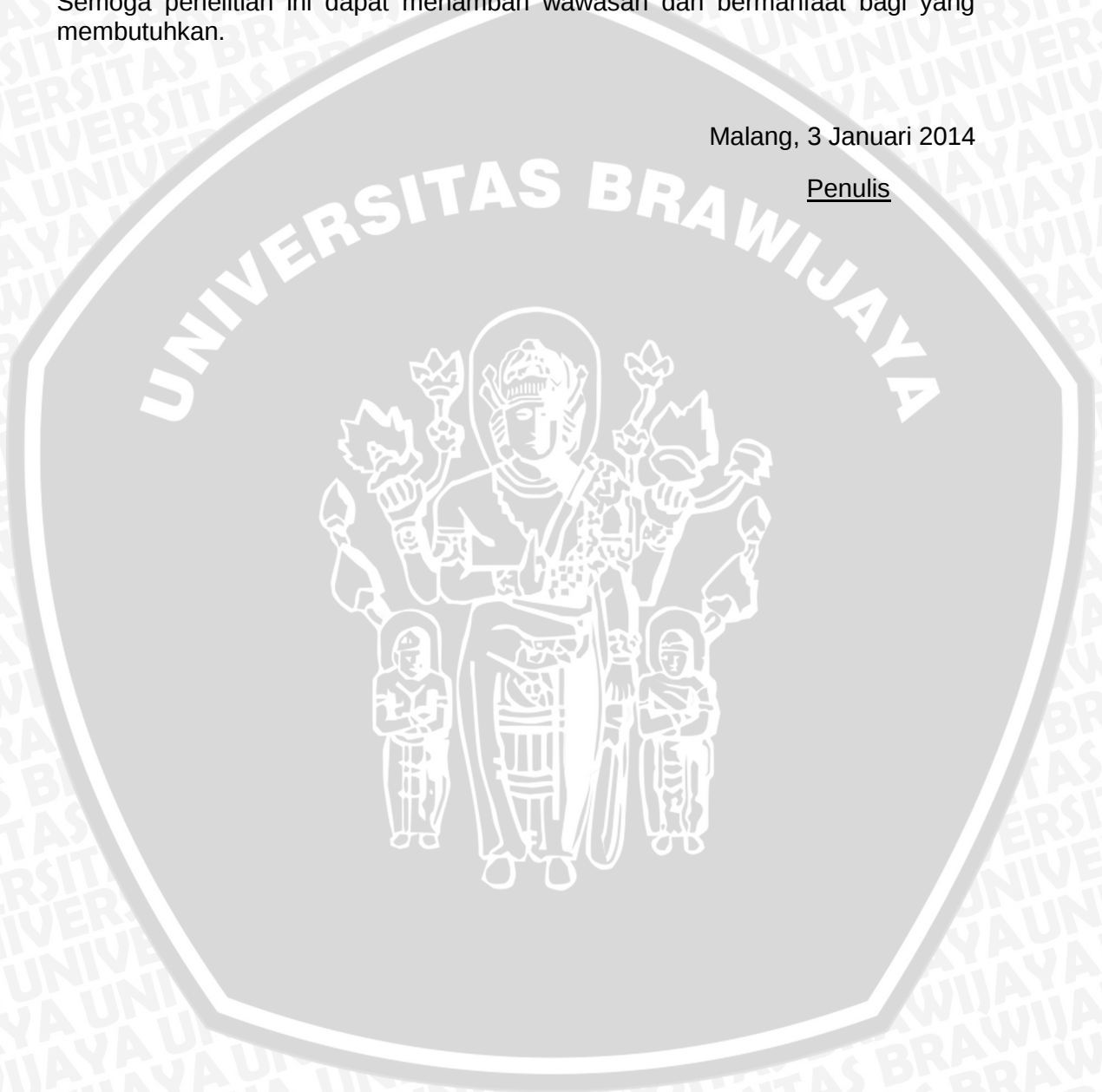
1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD sebagai pembimbing pertama yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. dr. Laksmi Sasirani, Sp.PD sebagai pembimbing kedua yang telah memberi banyak masukan dalam penulisan serta membimbing penulisan Tugas Akhir ini.
4. Dr dr Nurdiana, M.Kes telah bersedia untuk menjadi penguji saya dalam sidang Tugas Akhir.
5. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB.
6. dr. Ananto, dr Lia dan seluruh PPDS IPD yang telah banyak membantu saya selama pelaksanaan penelitian di rumah sakit.
7. Kedua orang tua dan adik-adik saya yang selalu senantiasa memberi doa tiada henti, dukungan baik moril, materiil, dan semangat selama pengerjaan tugas akhir ini.
8. Moch Farid Mustaqim, Dyah Kusuma, Enisa Nur dan Novi Lova yang selalu berbagi suka dan duka selama penelitian ini dilakukan.
9. Gading Gusti Ranggi dan Puspita Abidatul yang dengan sabar memberi masukan mengenai analisis statistik, pembuatan slide sidang dan memberi saya banyak masukan serta semangat tak terhingga untuk mengerjakan tugas akhir ini.
10. Ika, Sofi, Roro, Zhaf, Acil dan teman-teman swap yang selalu membuat saya semangat untuk menyelesaikan tugas akhir ini.

11. Teman-teman Pendidikan Dokter 2010 atas doa dan dukungannya.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Semoga penelitian ini dapat menambah wawasan dan bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 3 Januari 2014

Penulis



ABSTRAK

Rofiq, Karina Survival. 2013. *Pengaruh Konsumsi Metformin Terhadap Kejadian Anemia Makrositer akibat Defisiensi B12 pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poli Endokrin RSUD dr Saiful Anwar Malang*. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD (2) dr Laksmi Sasiarini, Sp.PD

Indonesia menduduki peringkat keenam dengan jumlah penderita Diabetes Mellitus terbanyak di dunia. Saat ini Diabetes Mellitus diderita 12,5 juta masyarakat Indonesia, dimana 90% dari penderita ini adalah DM tipe 2 dan jumlah ini diprediksi meningkat dua kalinya pada tahun 2030. Peresepan metformin termasuk yang paling sering diberikan untuk penderita DM Tipe 2 dan setiap tahunnya mencapai 120 juta resep. Penelitian sebelumnya oleh Mary dkk, tahun 2002 menemukan bahwa 30% pasien yang mengonsumsi metformin mengalami defisiensi vitamin B12 yang tampak sebagai anemia makrositer. Penelitian ini bertujuan menjadi studi pendahuluan untuk mengetahui korelasi antara terapi metformin dengan Anemia Makrositer di Indonesia. Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Subyek dalam penelitian ini berjumlah 36 orang yang diambil secara *purposive sampling* dengan kriteria yang telah ditetapkan. Dalam penelitian ini didapatkan $p=0,036$ ($p<0,05$) dimana terdapat hubungan yang bermakna antara konsumsi metformin dengan resiko terjadinya anemia. Didapatkan 3 orang (16,7 %) subyek yang menderita anemia makrositer. Hasil analisis menunjukkan nilai $OR=10,818$ untuk *confidence interval* 95%, yang berarti subjek penelitian yang menderita Diabetes Mellitus tipe 2 dan mengonsumsi metformin lebih dari 5 tahun memiliki peluang 10,818 kali untuk menderita anemia dibandingkan dengan subjek penelitian yang menderita DM tipe 2 tanpa metformin.

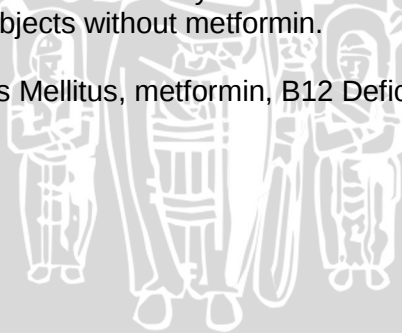
Kata kunci: diabetes mellitus tipe 2, metformin, defisiensi b12, anemia, anemia makrositer

ABSTRACT

Rofiq, Karina S. 2013. *Identification of The Relationship between Metformin Consumption with Anemia Macrocytic due to B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Poly Endocrine RSUD dr Saiful Anwar*. Final Assignment. Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr Shinta Oktya Wardhani, Sp.PD (2) dr Laksmi Sasiarini, Sp.PD

Indonesia has the sixth highest number of diabetes sufferers in the world following a considerable increase in the number of patients in the last few years. It is estimated that in 2020 there will be 9 million people with diabetes in Indonesia. Metformin has greatly improved the prognosis of diabetic patients by improving insulin sensitivity and protection against vascular complications. Prescribing metformin is most often given to people with Type 2 diabetes and every year reach 120 million prescriptions. Previous research by Mary *et al*, 2002 found that 30 % of patients taking metformin had vitamin B12 deficiency appears to be macrocytic anemia. The purpose of this research is to know the relationship between metformin and the risk of macrocytic anemia. This research is an analytic observation study with cross sectional approach. In this study, 36 participants were chosen by the purposive sampling with certain criteria. The result shows the value $p=0,036$ ($p\leq 0.05$), which means H_1 is accepted that there is a significant correlation between the consumption of metformin and the risk of anemia and there are 16.7 % samples with macrocytic anemia. The analysis showed the value OR = 10.818 with the border limit between 1.165 to 100.439 for the 95 % confidence interval, which means that the research subjects with metformin consumption of more than 5 years will have anemia 10.818 times easier than the research subjects without metformin.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, metformin, B12 Deficiency 2, Anemia, Anemia Macrocytic



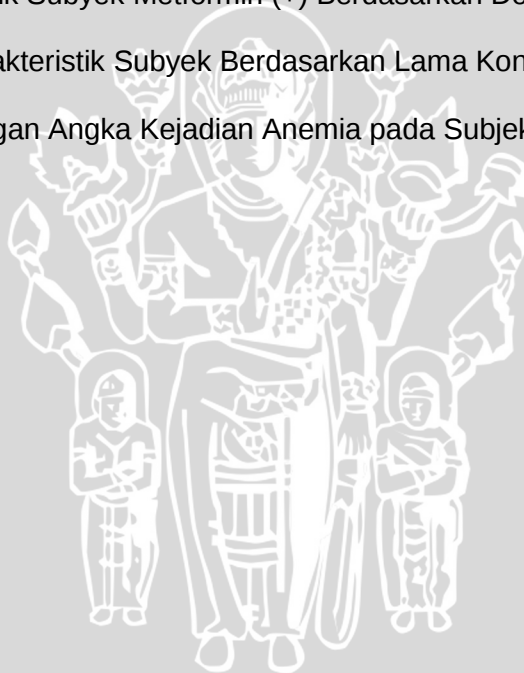
DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Persetujuan	ii
Halaman Pengesahan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Lampiran.....	xii
Daftar Singkatan	xiii
 BAB I PENDAHULUAN.....	 1
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	5
Tujuan Penelitian	5
Tujuan Umum	5
Tujuan Khusus	5
Manfaat Penelitian	5
Manfaat Akademik dan Klinis	6
Manfaat Aplikatif.....	6
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 7
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Etiologi	8
2.1.3 Patofisiologi.....	8
2.1.4 Gejala Klinis	10
2.1.5 Komplikasi.....	11
2.1.6 Diagnosis.....	13
2.2 Metformin.....	14
2.2.1 Farmakokinetik	15
2.2.2 Farmakodinamik	15
2.3 Anemia Makrositer	16
2.3.1 Etiologi.....	16
2.3.2 Faktor Resiko Terjadinya Defisiensi B12.....	17
2.3.3 Patogenesis	18
2.3.4 Gejala Klinis.....	19
2.3.5 Diagnosis	19
 BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 21
3.1 Kerangka Konsep	21
3.2 Hipotesis.....	25
 BAB IV METODE PENELITIAN	 26

4.1 Ruang Lingkup Penelitian	26
4.1.1 Lokasi Penelitian.....	26
4.1.2 Waktu Penelitian.....	26
4.1.3 Disiplin Ilmu Terkait	26
4.2 Rancangan Penelitian.....	26
4.3 Identifikasi Variabel.....	27
4.4 Subjek Penelitian	30
4.4.1 Populasi Target	30
4.4.2 Populasi Terjangkau.....	30
4.4.3 Sampel Penelitian.....	30
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	30
4.5.1 Kriteria Inklusi.....	30
4.5.2 Kriteria Eksklusi.....	31
4.6 Sampel Penelitian	31
4.6.1 Jumlah Sampel.....	31
4.6.2 Cara Perhitungan Sampel	31
4.6.3 Cara Pengambilan Sampel.....	33
4.7 Instrumen Penelitian	33
4.7.1 Kuisisioner	33
4.7.2 Rekam Medis.....	33
4.7.3 Hasil Pemeriksaan Darah Lengkap.....	34
4.8 Pengolahan dan Teknik Analisis Data.....	34
4.8.1 Pengolahan Data	34
4.8.2 Teknik Analisis Data	34
 BAB V HASIL PENELITIAN	36
5.1 Hasil Penelitian	36
5.1.1 Pelaksanaan Penelitian	36
5.1.2 Karakteristik Subyek.....	37
5.1.2.1 Karakteristik Subyek Kasus yang Diukur	40
5.1.2.2 Karakteristik Subyek Kontrol yang Diukur	41
5.2 Hasil Analisis	42
 BAB VI PEMBAHASAN	44
6.1 Karakteristik Subyek	44
6.1.1 Jenis Kelamin	44
6.1.2 Usia	45
6.2 Pengonsumsian Metformin sebagai Faktor Risiko Anemia	45
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	48
 BAB VII PENUTUP	50
7.1 Kesimpulan.....	50
7.2 Saran.....	50
 Daftar Pustaka.....	52
Lampiran	57

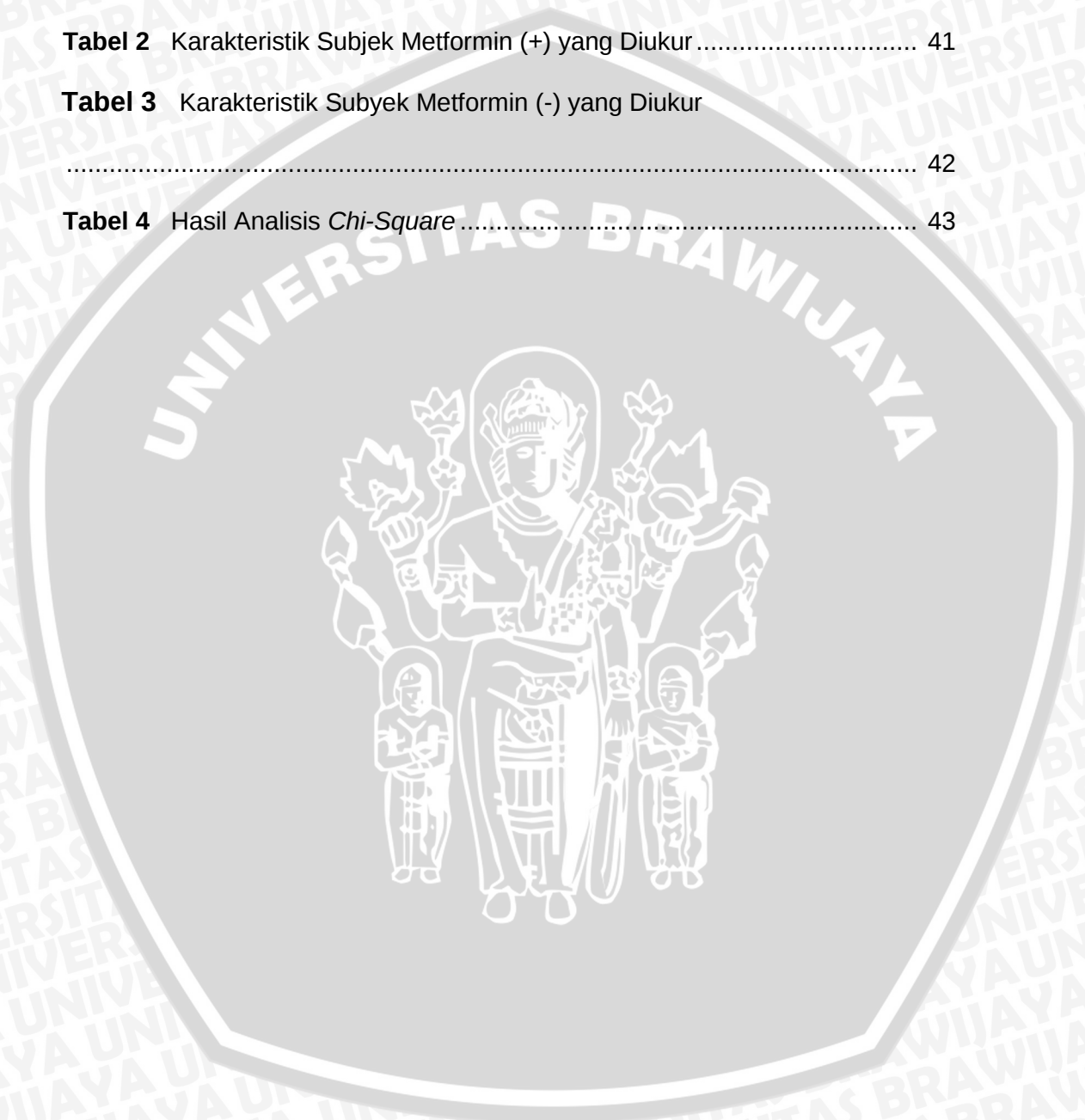
DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Komplikasi pada Diabetes Mellitus Tipe 2	13
Gambar 2. Alur Uji Diagnostik Diabetes Melitus Tipe 2	14
Gambar 3. Skema rancangan penelitian <i>Cross-sectional</i>	27
Gambar 4. Grafik Karakteristik Subyek Berdasarkan Jenis Kelamin.....	39
Gambar 5. Grafik Karakteristik Subyek Berdasarkan Usia	39
Gambar 6. Karakteristik Subyek Metformin (+) Berdasarkan Dosis Metformin	40
Gambar 7. Grafik Karakteristik Subyek Berdasarkan Lama Konsumsi	40
Gambar 8. Perbandingan Angka Kejadian Anemia pada Subjek Metformin ...	43



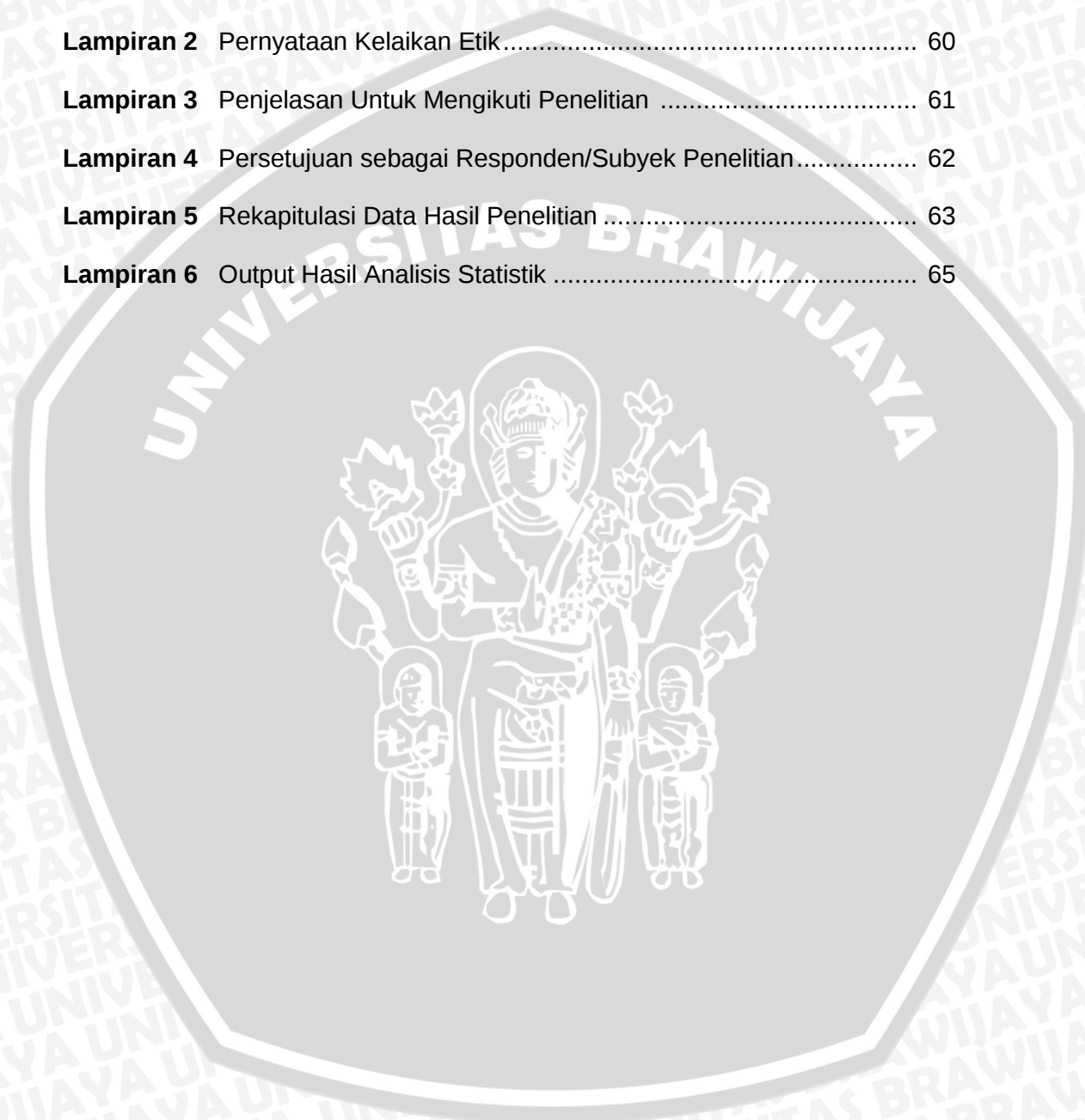
DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik Subyek Penelitian Metformin.....	38
Tabel 2	Karakteristik Subjek Metformin (+) yang Diukur	41
Tabel 3	Karakteristik Subyek Metformin (-) yang Diukur	42
Tabel 4	Hasil Analisis <i>Chi-Square</i>	43



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Pernyataan Keaslian Tulisan	59
Lampiran 2	Pernyataan Kelaikan Etik	60
Lampiran 3	Penjelasan Untuk Mengikuti Penelitian	61
Lampiran 4	Persetujuan sebagai Responden/Subyek Penelitian	62
Lampiran 5	Rekapitulasi Data Hasil Penelitian	63
Lampiran 6	Output Hasil Analisis Statistik	65



DAFTAR SINGKATAN

Ada	: <i>american diabetes association</i>
Age	: <i>advanced glycation end products</i>
Atp	: adenosine triphosphate
Bb	: berat badan
Bmi	: body mass index
B12if	: ikatan vitamin b12 dan faktor intrinsik
Ca	: calcium
Cl	: clorida
Depkes	: departemen kesehatan
DFE/hari	: dietary folate equivalent per hari
DM	: diabetes mellitus
DMT 2	: diabetes mellitus tipe 2
DNA	: Deoxyribonucleic acid
dr	: Dokter
EAR	: Estimated Average Requirements
GDP	: gula darah puasa
GDPT	: gula darah puasa terganggu
GDS	: gula darah sewaktu
GLP-1	: <i>Glucagon-like peptide-1</i>
GLUT-4	: Glucose transporter type 4
Hb	: Hemoglobin
HbA1C	: hemoglobin A1c test
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>
HoloTCII	: holo-transcobalamin II
IDF	: International Diabetes Federation
IF	: Intrinsic factor

IFG	: Impaired fasting glucose
IGT	: Impaired glucose tolerance
KAD	: ketoasidosis diabetik
MCH	: <i>mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	: <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	: <i>mean corpuscular volume, or "mean cell volume"</i>
Methyl-THF	: <i>methyl tetrahydrofolate</i>
MHC	: Major histocompatibility complex
MTHFR	: <i>methylene tetrahydrofolate reductase</i>
Na	: Natrium
NaCl	: Natrium Clorida
OAD	: Obat Ant Diabetes
OR	: Odd Ratio
PAI-I	: <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
RBC	: Red Blood Cell
RDA	: <i>Recommended Dietary Allowances</i>
RE	: <i>reticuloendothelial</i>
RFC	: reduced folate carrier
ROS	: reactive oxygen species
RSSA	: RSUD dr Saiful Anwar
RSUD	: Rumah sakit umum daerah
S	: Fase sintesis
SHH	: Status Hiperglikemi Hiperosmolar
TCII	: Transcobalamin II
TG	: Trigliserida
TTGO	: Test Toleransi Glukosa Oral
UKPDS	: <i>The United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WHO	: <i>World Health Organisatio</i>