

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah sindroma metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronik dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein karena kelainan sekresi insulin atau kerja insulin atau keduanya (*International Diabetic Federation*, 2009). Dari dua tipe varian Diabetes Mellitus (DM), prevalensi DM tipe 2 lebih tinggi dibandingkan dengan DM tipe 1 yakni sebesar 90% (Fautner, 2007). *International Diabetic Federation* (IDF) juga telah memprediksi prevalensi dari DM akan meningkat dari 246 juta pada tahun 2007 akan meningkat 55% pada tahun 2025 yaitu sekitar 380 juta orang akan terkena DM atau 7,1 % dari penduduk dewasa. Di negara berkembang sendiri DM telah menjadi penyakit yang mendominasi dengan angka kematian rata-rata menduduki peringkat ke-4 diantara *non-communicable* disease lainnya (Tripathi, 2006), dimana 90-95% penderita DM ialah menderita diabetes mellitus tipe II (King *et al*, 2003).

Berdasarkan catatan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 1998, Indonesia menduduki peringkat keenam dalam jumlah penderita DM terbanyak setelah India, Cina, Rusia, Jepang, dan Brasil. Di Indonesia, diperkirakan tahun 2020 nanti akan ada 178 juta penduduk di atas umur 20 tahun, dan dari jumlah tersebut bila diasumsikan prevalensi DM 5 persen, maka akan didapatkan 9 juta penderita DM (Depkes, 2007). Mortalitas DM di Indonesia berbanding lurus dengan morbiditasnya yang tinggi (Hasnah, 2009). Saat ini, DM diderita 12,5 juta

jiwa masyarakat Indonesia dan jumlah ini diprediksi meningkat dua kalinya pada tahun 2030. Untuk daerah perkotaan, DM menduduki peringkat ke-2 penyebab kematian akibat penyakit dengan persentase yaitu 14,7% dan pada daerah pedesaan DM menduduki peringkat ke-6 dengan proporsi 5,8%. Proporsi kematian akibat DM paling tinggi terjadi pada kelompok usia 45-54 tahun (Riset Kesehatan Dasar, 2007).

Dengan sejumlah besar angka morbiditas dan mortalitas akibat DM, maka penatalaksanaan terhadap penderita DM menjadi urgensi yang perlu difokuskan. Selama beberapa dekade terakhir ini, tingginya kadar gula darah pada penderita DM khususnya untuk tipe 2 (DMT 2) ditangani dengan pemberian obat metformin yaitu salah satu obat golongan biguanida yang mampu menurunkan kadar gula darah. Peresepan metformin termasuk yang paling sering diberikan dan setiap tahunnya mencapai 120 juta resep (Violet *et al*, 2012). Perbaikan kadar glukosa pada penderita DMT 2 dengan farmakoterapi metformin mencapai 10-40% (Hundal *et al*, 2000). Metformin telah memperbaiki prognosis dari pasien diabetes dengan memperbaiki sensitivitas insulin dan memberikan proteksi terhadap komplikasi vascular. Selain itu, *The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* telah mengkonfirmasi bahwa metformin menurunkan kematian akibat DM dengan obesitas dan lebih sedikit serangan hypoglikemia daripada menggunakan insulin dan obat-obatan sulfonilurea lainnya (Wei Ting, 2006).

Efektivitas tersebut juga diimbangi dengan harga yang relatif murah sehingga mudah dijangkau oleh seluruh lapisan masyarakat. Efisiensi dan *ecofriendly* yang dimiliki metformin menyebabkan penggunaan metformin pada penatalaksanaan DMT 2 terus meningkat dan menjadikan metformin sebagai lini depan agen farmakologi pada penatalaksanaan DMT 2.

Dibalik semua efisiensi dan kelebihan metformin, substitusi biguanida ini juga dapat memberikan efek samping. Penelitian sebelumnya oleh Mary dkk, tahun 2002 menemukan bahwa 30% pasien yang mengonsumsi metformin mengalami defisiensi vitamin B12 yang tampak sebagai anemia makrositer dan atau neuropathy perifer. Neuropathy ini sering disamakan dengan diabetic neuropathy pada penderita diabetes (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 B12. 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).

Pada sistem syaraf, defisiensi vitamin B12 menyebabkan demyelinasi yang diikuti dengan degenerasi akson dan kematian neuronal, tidak hanya pada saraf perifer tetapi juga posterior dan lateral columns dari spinal cord dan cerebrum (Bell, 2010). Sedangkan manifestasi yang muncul, ditemui adanya periferal neuropati dengan gejala utama *paraesthesia*, absen refleks, dan terganggunya sensor getaran pada tungkai. Selain itu juga terjadi demyelinisasi kolom dorsal dan jalur korskospinal. Pada fase lanjut dapat mengakibatkan degenerasi *cord*, kerusakan sistem saraf pusat maupun tepi (Pflipsen, 2009; Holland, 2000). 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). 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). Hal ini tentu saja akan memperburuk prognosis penderita DM. Fakta ini tentu saja sangat kontradiktif dengan tujuan pengobatan pasien DM yaitu untuk meningkatkan *quality of life* pasien, sebaliknya memberikan berbagai efek samping negatif yang dapat menurunkan *quality of life* itu sendiri.

Berdasarkan fakta – fakta tersebut maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan dan risiko metformin terhadap kejadian anemia pada penderita DMT 2 di Indonesia sehingga dapat memberikan penatalaksanaan anemia yang tepat pada penderita DMT 2 dalam upaya mencegah timbulnya komplikasi DMT 2, sehingga mampu meningkatkan *quality of life* penderita DMT 2. 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.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Seberapa besar risiko anemia makrositer pada pasien DMT 2 yang menggunakan metformin di Poli Endokrin RSUD dr Saiful Anwar Malang?
2. Apakah ada hubungan antara pemberian metformin dengan kejadian anemia makrositer pada pasien DMT 2 di Poli Endokrin RSUD dr Saiful Anwar Malang ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh konsumsi metformin pada pasien DMT 2 terhadap angka kejadian anemia makrositer di Poli Endokrin RSUD.Dr.Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui besar risiko anemia makrositer pasien DMT 2 yang mengonsumsi metformin
2. Mengetahui hubungan pemberian metformin pada pasien DMT 2 yang mengalami anemia makrositer

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik dan klinis

Sebagai tambahan referensi untuk dapat mendukung dan membantu perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di dalam kedokteran terutama dalam terapi Diabetes Mellitus Tipe 2 menggunakan metformin, sehingga kedepannya dapat dipertimbangkan pemberian suplemen vitamin B12 bersamaan dengan metformin.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

1. Dengan dilakukannya penelitian ini maka untuk kedepannya pemberian terapi metformin dapat menjadi perhatian dan bahan pertimbangan bagi para klinisi terhadap terjadinya anemia defisiensi B12 pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2.
2. Memperkaya khazanah medis Indonesia sehingga mampu meningkatkan derajat kesehatan di komunitas.