

Original Research

**GAMBARAN POLA PENGGUNAAN METFORMIN TERHADAP
KADAR KREATININ SERUM PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI RUMAH SAKIT “X”**

**DESCRIPTION PATTERNS OF METFORMIN USE IN CREATINS LEVES SERUM
FOR PATIENTS WITH DIABETES MELITUS TYPE 2 AT THE “X” HOSPITAL**

Aulia Ilham Sholikhah^{1}, Widharto Prawirohardjono²*

¹*Fakultas Ilmu Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta, Indonesia, 14350*

**E-mail : auliailham09@gmail.com*

Diterima: 23/10/2019

Direvisi: 28/10/2019

Disetujui: 30/10/2019

Abstrak

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Metformin adalah obat yang mempunyai efek utama dapat meningkatkan asam laktat dalam darah, jika asam laktat tinggi maka mempengaruhi PH darah dan urine yang akan memperberat kerja ginjal sehingga dapat mengakibatkan kerusakan ginjal. Salah satu indikator untuk mengetahui kerusakan ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kreatinin. Kreatinin merupakan hasil metabolisme endogen dari otot skeletal yang diekskresikan melalui filtrasi glomerulus yang akan dibuang melalui urine dan tidak direabsorpsi atau diekskresikan oleh tubulus ginjal. Untuk mengetahui gambaran pola penggunaan metformin terhadap kadar kreatinin serum pada pasien Diabetes Melitus di Rumah Sakit “X”. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode deskriptif analitik dengan desain studi cross sectional yang bersifat retrospektif. Pendekatan dari metode ini dilakukan secara non-probability sampling dengan teknik kuota sampling pada 85 pasien. Analisa data dengan uji frekuensi dan uji kruskal wallis. Gambaran karakteristik pasien DM tipe 2 meliputi jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, lama penggunaan, dan penyakit penyerta. Yang terdapat hubungan dengan kadar kreatinin akhir yaitu jenis kelamin dan penyakit penyerta. Serta terdapat hubungan antara jenis kelamin dan penyakit penyerta dengan kreatinin akhir ($p < 0,05$) dan tidak terdapat hubungan antara usia, indeks massa tubuh, dosis, lama penggunaan dengan kreatinin akhir ($p > 0,05$).

Kata kunci: Diabetes Melitus tipe 2; Metformin; Kreatinin Serum; Pola Penggunaan

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a disease characterized by the occurrence of hyperglycemia and disorders of carbohydrate, fat, and protein metabolism that are associated with an absolute or relative deficiency of work and or insulin secretion. Metformin is a drug that has the main effect of increasing lactic acid in the blood, if lactic acid is high it affects the pH of blood and urine which will aggravate the kidney's work so that it can cause kidney damage. One indicator to determine kidney damage is to use creatinine testing. Creatinine is the result of endogenous metabolism of skeletal muscle which is excreted through glomerular filtration which will be excreted in urine and not reabsorbed or excreted by the kidney tubules. To recognize the pattern of use of metformin on serum creatinine levels in Diabetes Mellitus patients at the "X" Hospital. This research was conducted using a descriptive analytic method with a cross-sectional study design that is retrospective in nature. The approach of this method is done by non-probability sampling with a quota sampling technique for 85 patients. Data analysis with frequency test and Kruskal Wallis test. Characteristics of type 2 DM patients include gender, age, body mass index, duration of use, and concomitant diseases. Which there is a relationship with final creatinine levels, namely sex and concomitant diseases. And there is a relationship between sex and comorbidities with final creatinine ($p < 0.05$) and there is no relationship between age, body mass index, dose, duration of use with final creatinine ($p > 0.05$).

Keywords: Diabetes Mellitus type 2; Metformin; Serum Creatinine; usage patterns

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin [1].

Menurut *World Health Organization* (WHO), jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia menduduki peringkat ke 4 terbesar di dunia setelah Amerika Serikat, India dan Cina. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 [10].

Hasil Rikesdas pada tahun 2008, menunjukkan proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes melitus tipe 1 [7].

Metformin turunan biguanide adalah lini pertama terapi oral pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM). Metformin menurunkan glukoneogenesis hepatic dengan risiko lebih kecil menyebabkan hipoglikemia, menurunkan penyerapan glukosa usus dan meningkatkan sensitivitas insulin dalam jaringan perifer [9]. Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), di samping juga memperbaiki ambilan glukosa perifer. Terutama dipakai pada penyandang diabetes gemuk. Metformin dikontra indikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $> 1,5$ mg/dL) dan hati. Selain itu dapat meningkatkan asam laktat dalam darah, jika asam laktat tinggi maka mempengaruhi tingkat asam dan basa (pH) dalam darah dan urine yang akan memperberat kerja ginjal sehingga dapat mengakibatkan kerusakan ginjal. Salah satu indikator untuk mengetahui kerusakan ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kreatinin [1].

Salah satu indikator untuk mengetahui kerusakan ginjal adalah dengan menggunakan pemeriksaan kreatinin. Kreatinin merupakan hasil metabolisme endogen dari otot skeletal yang diekskresikan melalui filtrasi glomerulus yang akan dibuang melalui urine dan tidak direabsorpsi atau disekresikan oleh tubulus ginjal. Tinggi rendahnya kadar kreatinin dalam darah digunakan sebagai indikator penting dalam menentukan apakah seorang mengalami gangguan fungsi ginjal sehingga, pemeriksaan kreatinin serum dapat berfungsi sebagai indikator perjalanan penyakit DM tipe 2 yang berpotensi mengalami gagal ginjal dan sebagai kontrol fungsi ginjal pada penderita DM Tipe 2 yang sudah mengalami komplikasi gagal ginjal [6].

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan data yang bersifat retrospektif *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit “X”.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang menjalani pengobatan rawat inap di Rumah Sakit “X” tahun 2018 yang berjumlah 574 pasien. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 85 pasien yang diperoleh secara *convenience sampling* berdasarkan kriteria inklusi sebagai berikut: Pasien DM Tipe 2 yang menjalani pengobatan rawat inap di RSII Cempaka Putih Tahun 2018, terdiagnosa DM Tipe 2 dengan terapi Metformin, memiliki data kreatinin serum yang lengkap, rekam medik yang lengkap, pasien DM Tipe 2 yang berusia 17-77 tahun, memiliki penyakit penyerta CKD dan Hipertensi.

Analisa data yang digunakan yaitu analisa *univariate* dan *bivariate*. Analisa *Univariate* digunakan untuk memperoleh gambaran distribusi frekuensi dari variabel *independen* dan *dependen*. Sedangkan analisa *bivariate* digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Analisa yang digunakan adalah korelasi non parametrik menggunakan uji *spearman's rho* untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan dari masing-masing variabel.

Sampel (Bahan) Penelitian

Bahan yang digunakan adalah data rekam medik pasien (data laboratorium kadar kreatinin serum awal dan akhir). Dengan menggunakan parameter menurut Edmund L [16] (laki-laki 0,9-1,3 mg/dL), (Perempuan 0,6-1,1 mg/dL).

Prosedur kerja

Proses pengumpulan dan pencatatan data rekam medik dilakukan pada periode Juni – Juli 2019 menggunakan data rekam medik pasien yang menjalani pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 rawat inap pada periode 2018. Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat data-data yang ada di rekam medik pasien diabetes melitus tipe 2 yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit “X” tahun 2018. Data yang dikumpulkan adalah Usia, Jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh, Penyakit penyerta, lama penggunaan, Dosis obat serta Data laboratorium kadar kreatinin serum awal dan akhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran pola penggunaan Metformin terhadap kadar kreatinin serum, dan untuk mengetahui hubungan beberapa karakteristik pasien dengan kadar kreatinin akhir. Penelitian dilakukan di ruang rekam medik rumah sakit "X". Rumah Sakit yang merupakan rumah sakit umum daerah tipe B. Berdasarkan 574 data rekam medik pasien DM Tipe 2 hanya diperoleh 85 data rekam medik yang sesuai dengan kriteria inklusi dalam penelitian ini. Sehingga ditetapkan sampel dalam penelitian ini berjumlah 85 pasien DM Tipe 2 dengan terapi Metformin.

Pada penelitian ini dilakukan 2 jenis analisa yaitu analisa *univariate* yang ditunjukkan pada (tabel 1), (gambar 1 dan 2) serta analisa *bivariate* yang ditunjukkan pada (tabel 2, 3 dan 4) yaitu untuk mengetahui hubungan antar variabel *independen* dan variabel *dependen*, menggunakan nilai signifikan ($p < 0,05$).

Berdasarkan tabel 1 dari 85 pasien diantaranya data yang didapat pasien laki-laki ada sebanyak 45 orang (52,9%) , dan pasien perempuan sebanyak 40 orang (47,1%). Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan oleh Toussaint [14] menyatakan hal ini dikarenakan kreatinin dipengaruhi oleh perubahan massa otot, aktifitas fisik yang berlebihan pada laki-laki sehingga menyebabkan kadar kreatinin tinggi. Perempuan biasanya memiliki kadar kreatinin rendah dibandingkan laki-laki, karena perempuan biasanya memiliki massa otot yang kecil [9].

Berdasarkan usia didapat pasien yang berusia 17-25 (0 orang), 26-35 (2 orang), 36- 45 (14 orang), 46-44 (30 orang) dan 56-65 (24 orang), >65 tahun (15 orang). Sebagian besar sampel terdapat pada kelompok usia 46- 55 tahun (35,3%). Hal ini sesuai dengan teori bahwa faktor usia dapat mempengaruhi kadar kreatinin. Kadar kreatinin yang tinggi menandakan sudah mulai menurunnya fungsi ginjal yang akan mengarah ke gagal ginjal disamping itu juga kadar kreatinin yang tinggi disebabkan karena penderita DM tipe 2 sudah mengalami komplikasi ginjal. Seiring bertambahnya usia seseorang juga akan diikuti oleh penurunan pada fungsi ginjalnya. Hal tersebut terjadi karena pada usia lebih dari 40 tahun akan mengalami prosesnya hilangnya nefron, menyebabkan filtrasi kreatinin tidak sempurna sehingga kadar kreatinin meningkat [3].

Berdasarkan karakteristik indeks massa tubuh (IMT) data yang didapat nilai IMT <18,5 (3 orang), 18,5-22,9 (34 orang), >23,0 (2 orang), 23,0 – 24,9 (18 orang), 25,0 – 29,9 (25 orang) dan >30,0 (9 orang). Dari hasil yang didapat menunjukkan bahwa sebagian besar sampel memiliki nilai IMT 18,5–22,9 yang dikategorikan sebagai berat badan normal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Soegondo [13] menyatakan penelitian Diabetes Prevention Program (DPP) yang menilai pemberian metformin dikatakan sangat baik bagi pasien DM dengan obesitas karena dapat menurunkan berat badan, maka pasien dengan penggunaan metformin ini tetap dalam berat badan yang normal.

Tabel 1. Karakteristik pasien Diabetes Melitus Tipe 2 berdasarkan kadar kreatinin serum Periode 2018

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persen (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	45	52.9
Perempuan	40	47.1
Total	85	100.0
Usia		
17 – 25 tahun	0	0
26 – 35 tahun	2	2.4
36 – 45 tahun	14	16.5
46 – 55 tahun	30	35.3
56 – 65 tahun	24	28.2
>65 tahun	15	17.6
Total	85	100.0
Indeks Massa Tubuh		
<18,5	3	3.5
18,5 – 22,9	34	40.0
>23,0	2	2.4
23,0 – 24,9	18	21.2
25,0 – 29,0	25	29.4
>30,0	9	3.5
Total	85	100.0
Dosis		
500mg (1x1)	15	17.6
500mg (2x1)	39	45.9
500mg (3x1)	23	27.1
850mg (2x1)	8	9.4
Total	85	100.0
Lama Penggunaan		
2 – 4 hari	24	28.2
4 – 6 hari	29	34.1
6 – 8 hari	16	18.8
>8 hari	16	18.8
Total	85	100.0
Penyakit Penyerta		
Hipertensi dan CKD	37	43.5
CKD	30	35.3
Hipertensi	13	15.3
Tidak Ada	5	5.9
Total	85	100.0

Berdasarkan karakteristik penyakit penyerta didapat pasien dengan penyakit penyerta yaitu Hipertensi dan CKD (37 orang), CKD (30 orang), Hipertensi (13 orang). Dari hasil penelitian ini penyakit penyerta yang lebih banyak timbul ialah hipertensi dan CKD sebanyak 37 pasien (43,5%). Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh I Gusti [7] menyatakan penderita DM yang mengalami komplikasi gagal ginjal seperti gagal ginjal memang menyebabkan kadar kreatinin meningkat dan kadar kreatinin dapat menjadi kontrol fungsi ginjal bagi penderita DM yang telah mengalami komplikasi CKD. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Saranya pada tahun 2015 tentang *Evaluation of Relationship Between Renal Abnormalities and Dyslipidemia on Type 2 Diabetes mellitus* mengatakan bahwa hiperglikemia merupakan salah satu penyebab utama kerusakan ginjal yang progresif [10].

Berdasarkan dosis obat hasil penelitian ini didapat, 500mg 1x1 15 pasien (17,6%), dosis 500mg 2x1 39 pasien (45,9%), dosis 500mg 3x1 23 pasien (27,1%), dan dosis 850mg 2x1 8 pasien (9,4%).

Berdasarkan lama penggunaan penggunaan obat selama 2-4 hari 24 pasien (28,2%), penggunaan obat selama 4-6 hari 29 pasien (34,1%), penggunaan obat selama 6-8 hari 16 pasien (18,8%), penggunaan obat selama >8 hari 16 pasien (18,8%). Penggunaan obat yang paling banyak yaitu selama 4-6 hari.

Tabel 2. Hubungan antara jenis kelamin dengan kadar kreatinin akhir pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 rawat inap di RS “X” Periode 2018 menggunakan *kruskal wallis*

Variabel Independen	Variabel Dependen	P-value
Jenis Kelamin	Kadar Kreatinin Akhir	0.004

* $P < 0,05$ (*significant*)

Berdasarkan tabel 2 dilakukan analisa bivariat untuk mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan kadar kreatinin akhir menggunakan *kruskal wallis* yang merupakan uji untuk mengetahui hubungan antara 2 variabel non parametrik berdasarkan tabel 4.4 Diperoleh nilai *P-value* $0.004 < 0.05$ sehingga terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kadar kreatinin akhir. Berdasarkan penelitian tentang *Study Of Renal Function Parameters In Type 2 Diabetic Patiens*, diperoleh hasil jenis kelamin mempengaruhi kadar kreatinin dan menunjukkan kadar kreatinin lebih tinggi pada laki-laki yaitu berjumlah 25 orang dari 40 responden. Shresta menyatakan hal ini terjadi karena perbedaan massa otot laki-laki dan perempuan sehingga mempengaruhi dari kadar kreatinin [10].

Tabel 3. Hubungan Antara Penyakit Penyerta Dengan Kadar Kreatinin Akhir Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di RS “X” Periode 2018 Menggunakan Kruskal Wallis

Variabel Independen	Variabel Dependen	<i>P-value</i>
Penyakit Penyerta	Kadar Kreatinin Akhir	0.006

**P* < 0,05 (*significant*)

Berdasarkan tabel 3 dilakukan analisa bivariat untuk mengetahui hubungan antara penyakit penyerta dengan kadar kreatinin akhir menggunakan *kruskal wallis* yang merupakan uji untuk mengetahui hubungan antara 2 variabel non parametrik berdasarkan tabel 4.5 Diperoleh nilai *P-value* 0.006 < 0.05 sehingga terdapat hubungan yang signifikan antara penyakit penyerta dengan kadar kreatinin akhir. Berdasarkan penelitian Suryawan (2016) seseorang penderita diabetes yang sudah mengalami komplikasi gagal ginjal disertai dengan peningkatan tekanan darah akan mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya gagal ginjal tahap akhir. Gagal ginjal tersebut akan mengakibatkan peningkatan kadar kreatinin, hal ini dikarenakan kreatinin tidak mampu lagi difiltrasi dan diekskresikan secara sempurna oleh ginjal

Tabel 4. Hubungan Antara Usia, Indeks Massa Tubuh, Dosis, Lama Penggunaan Dengan Kadar Kreatinin Akhir Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di RS “X” Periode 2018 Menggunakan *kruskal wallis*

Variabel Independen	Variabel Dependen	<i>P-value</i>
Usia	Kadar Kreatinin Akhir	0.339
Indeks Massa Tubuh	Kadar Kreatinin Akhir	0.212
Dosis	Kadar Kreatinin Akhir	0.885
Lama Penggunaan	Kadar Kreatinin Akhir	0.054

**P* > 0,05 (*significant*)

Berdasarkan tabel 4 dilakukan Analisa bivariat untuk mengetahui hubungan antara usia, indeks massa tubuh, dosis dan lama penggunaan menggunakan *bivariate correlation Spearman's rho test* yang merupakan uji untuk mengetahui hubungan antara 2 variabel non parametrik berdasarkan tabel 4. Diperoleh nilai *P-value* untuk seluruh faktor risiko yang terjadi yaitu lebih dari 0.05 (> 0.05) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia, indeks massa tubuh, dosis dan lama penggunaan dengan kadar kreatinin akhir.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa sebagian besar pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan terapi Metformin berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 45 pasien (52,9%), rata-rata usia pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yaitu usia 46-55 tahun sebanyak 30 pasien (35,3%), sebagian besar sampel memiliki nilai IMT 18,5-22,9 yang dikategorikan sebagai berat badan normal sebanyak 34 pasien (40%), dosis yang sering digunakan yaitu Metformin 500mg 2x1 sebanyak 39 pasien (45,9%), lama penggunaan metfomin selama perawatan di RS "X" selama 4-6 hari sebanyak 29 pasien (34,1%), dan penyakit penyerta yang sering timbul ialah Hipertensi dan CKD sebanyak 37 pasien (43,5%). Terdapat hubungan antara jenis kelamin dan penyakit penyerta dengan kadar kreatinin akhir ($p < 0,05$) dan terdapat hubungan antara penyakit penyerta dengan kadar kreatinin akhir ($p < 0,05$) serta tidak terdapat hubungan antara usia, indeks massa tubuh, dosis, lama penggunaan dengan kreatinin akhir ($p > 0,05$).

DAFTAR RUJUKAN

1. Bodmer M, et al. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. 2008, *Diabetes Care* 31: 2086 – 91
2. Buraerah, H. Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan. *Jurnal Ilmiah Nasional*. 2010, vol. 35, no. 4.
3. Dabla, P.K. Renal Function in Diabetic Nephropathy. *World Journal of Diabetes*. 2010, 1(2):48-56
4. Dipiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer T.L. 2008. *Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition*, 210-211, McGaw-Hill, New York.
5. Hakim, Buraerah H., Abdullah, A. Zulkifli, Hanis, M. 2010. *Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappang, 2007. Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2010, Volume 35 (4).
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Fifth Edition. 2011 International Diabetes Federation.
7. I Gusti, dkk. Gambaran Kadar Kreatinin Serum Pada Penderita *Diabetes Mellitus* Tipe 2 Di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. 2017 Vol.5, No 2. Denpasar
8. Persatuan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2011. Jakarta.
9. Rehman G, S. A. Khan, dan Hamayun M. 2008. Studies on diabetic nephropathy and secondary diaseses in type 2 diabetes. *Int. J. Diab. Dev Ctries* 25: 25-29.
10. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan. Riset Kesehatan Daerah 2018. Jakarta.

11. Sahid, QAU. 2012. Hubungan Lama Diabetes Melitus Dengan Terjadinya Gagal Ginjal Terminal Dengan Terjadinya Gagal Ginjal Terminal Di Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.
12. Sena, E.S. et al., The benefit of hypothermia in experimental ischemic stroke is not affected by pethidine. *International Journal of Stroke*, 8(3), 2013 pp.180–185.
13. Soegondo. *Diabetes Mellitus Penatalaksanaan Terpadu*. Jakarta : FKUI. 2008.
14. Toussaint N. 2012. Screening for early chronic kidney disease. *The CARI guidelines*. Australia: Saunder. p.30-55.
15. World Health Organization. *Global Report On Diabetes*. 2011. France.
16. Edmund L. *Kidney Function Tests. Clinical chemistry and molecular diagnosis*. 4th ed. America : Elsevier; 2010. p.797-831.