

**REVIEW KAJIAN EFEK SAMPING METFORMIN  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II**

**KARYA TULIS ILMIAH**



**Oleh :**

**Agnes Selfia Nengsi  
17101004**

**AKADEMI FARMASI AL-FATAH  
YAYASAN AL FATHAH  
BENGKULU**

**2019**

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini adalah :

Nama : Agnes Selfia Nengsi

NIM : 17101004

Program Studi : DIII Farmasi

Judul : *REVIEW* KAJIAN EFEK SAMPING METFORMIN

PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah ini merupakan hasil karya sendiri dan sepengetahuan penulis tidak berisikan materi yang dipublikasikan atau ditulis orang lain atau dipergunakan untuk menyelesaikan studi di Perguruan Tinggi lain kecuali untuk bagian-bagian tertentu yang dipakai sebagai acuan.

Apabila terbukti pernyataan ini tidak benar, sepenuhnya menjadi tanggung jawab penulis.

Bengkulu, Agustus 2020

Yang membuat pernyataan

**Agnes Selfia Nengsi**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**KARYA TULIS ILMIAH DENGAN JUDUL  
REVIEW KAJIAN EFEK SAMPING METFORMIN PADA  
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE II**

Oleh :

AGNES SELFIA NENGSI

17101004

Karya Tulis Ilmiah Ini Telah Dipertahankan Di Hadapan Dewan Penguji  
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menempuh Ujian Diploma (DIII) Farmasi  
Di Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu  
Pada Tanggal : 06 Juli 2020

Dewan Penguji :

Dosen Pembimbing I



Densi Selpia Sopianti, M.Farm., Apt

NIDN : 0214128501

Dosen Pembimbing II



Tri Yanuarto, M.Farm., Apt

NIDN :

Penguji



Betna Dewi, M.Farm., Apt

NIDN : 0218118101

## **MOTTO**

*Yang GRATIS itu Enaaak !!!*



*“Dalam hal Positif” Jangan mengeluh tidak bisa sebelum mencoba*



*Jangan menilai orang dari tampak luarnya saja, tapi nilailah orang  
dari kepribadiannya*

## **PERSEMBAHAN**



*Dengan menyebut nama Allah yang maha pengasih lagi maha penyayang syukur Alhamdulillah berkat rahmat dan karunia-Mu ya Allah, saya bisa menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Karya Tulis Ilmiah ini mengajarkanku pada banyak hal, belajar sabar dalam menjalani hidup, belajar tersenyum disaat susah, dan belajar tentang kebersamaan. Terima kasih untuk semuanya dan Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan untuk :*

- ♥ *Sepasang malaikat tak bersayap yaitu kedua orang tua yang sangat aku cintai dan aku sayangi. Terima kasih Bapak Malidin dan Ibu Bahaini yang senantiasa selalu berada disamping ku ketika aku senang dan sedih, tempat mengadu selama ini. Ini anakmu mencoba memberikan yang terbaik untukmu, betapa aku ingin melihat kalian bangga padaku. Betapa tak ternilai kasih sayang dan pengorbanan kalian padaku, setiap pengorbanan keringat dan air mata yang kalian keluarkan tak dapat terbalaskan dengan beribu ucapan terima kasih. Pengorbanan, doa dan harapan kalianlah sehingga gelar Ahli Madya ini dapat saya raih.*

- ♥ *Dan adikku satu-satunya Nurul Khalifah Amanda yang memotivasi aku untuk menjadi contoh kakak yang baik, Kepada keluarga besar terima kasih atas doa dan bantuannya selama ini.*
- ♥ *Dosen pembimbing Karya Tulis Ilmiah ku tempat curhat ku Ibu Densi Selpia Sopianti, M.Farm., Apt yang sangat beautiful dan baik hati yang terus memotivasiku untuk selalu semangat dan fokus menyelesaikan perkuliahanku supaya bisa menjadi orang-orang yang sukses nantinya dan Bapak Tri Yanuarto, M.Farm., Apt yang telah banyak memberi masukan penelitian Karya Tulis Ilmiah ku agar tulisan menjadi rapi, terima kasih sebesar-besarnya atas bimbingan dan masukan yang bermanfaat dalam proses penelitian ini, sehingga penelitian ini berjalan lancar. Kalian pembimbing The best.*
- ♥ *Dosen-dosenku yang telah menjadi orang tua kedua ku, yang namanya tidak bisa ku sebutkan satu persatu, ucapan terima kasih yang tak terhingga atas ilmu yang telah kalian berikan sangatlah bermanfaat untukku.*
- ♥ *Untuk Temanku Eti Lestari dan Yessa Christine.S walau tidak membantu apa-apa tapi selalu ada di saat aku membutuhkan aku ucapkan terimakasih sedalam-dalamnya.*
- ♥ *Dan juga untuk Susan Herlina Nesti ayuk iparku yang selalu membantu dan mengajarku dalam mengerjakan penelitian ini*
- ♥ *Untuk teman-teman almamaterku dan teman-teman seperjuanganku c1 yang tidak bisa ku sebutkan satu persatu. Mari kita lanjutkan perjuangan kita diluar sana dengan professional, mengabdikan kepada masyarakat. Jaga baik almamater dan buat harum nama kampus kita. Saat yang aku rindukan saat berkumpul dengan kalian semua di kelas.*

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyusun Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul “**Review Kajian Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II**” tepat pada waktunya. Karya Tulis Ilmiah ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Ahli Madya Farmasi di Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu.

Ucapan terima kasih yang terbesar penulis persembahkan kepada kedua orang tua, karena dengan doa dan kasih sayangnya telah mengiringi perjalanan penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya atas bantuan dan dukungannya kepada :

1. Ibu Densi Selpia Sopianti, M.Farm., Apt selaku pembimbing pertama yang telah memberi waktu dan bimbingannya.
2. Bapak Tri Yanuarto, M.Farm., Apt selaku pembimbing kedua yang telah memberi waktu dan bimbingannya.
3. Ibu Betna Dewi, M.Farm., Apt selaku penguji yang telah memberi waktu dan bimbingannya.
4. Densi Selpia Sopianti, M.Farm., Apt selaku Direktur Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Jurusan Kefarmasian Bengkulu.

5. Bapak Drs. Djoko Triyono, Apt., MM selaku ketua Yayasan Al Fatah Bengkulu.
6. Para Dosen dan Staf Karyawan Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
7. Keluarga tersayang yang selalu memberikan dorongan motivasi dan semangat yang tak henti.
8. Sahabat dan teman-teman yang telah membantu dan memberi dukungan bagi penulis selama menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah.
9. Semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun.

Akhir kata penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah yang penulis susun ini dapat memberikan manfaat untuk pembangunan ilmu pengetahuan khususnya tentang farmasi dan bagi pembaca sekalian.

Bengkulu, Agustus 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>MOTO DAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Batasan Masalah .....	4
1.3 Rumusan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1 Bagi Akademik.....	5
1.5.2 Bagi Peneliti Lanjutan.....	5
1.5.3 Bagi Masyarakat.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Kajian Teori .....	6
2.1.1 Definisi Diabetes .....	6
2.1.2 Klasifikasi Diabetes .....	7
2.1.3 Manifestasi Klinis .....	8
2.1.4 Diagnosa.....	9
2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe I .....	10
2.1.6 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe II.....	10
2.2 Terapi Obat .....	11



2.2.1	Insulin.....	11
2.2.2	Golongan Sulfonilurea .....	12
2.2.3	Golongan Biguanid .....	13
2.2.4	Kombinasi .....	13
2.3	Metformin .....	14
2.3.1	Mekanisme Metformin.....	15
2.4	Kerangka Konsep.....	18
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>19</b>
3.1	Studi Literatur .....	19
3.2	Pengumpulan Data.....	19
3.3	Klasifikasi Jurnal .....	20
3.4	Analisa .....	22
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>23</b>
4.1	Kategori Jurnal.....	23
4.2	Efek Samping.....	25
4.2.1	Usia .....	27
4.2.2	Dosis Obat.....	30
4.2.3	Cara Penggunaan Metformin .....	33
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>37</b>
5.1	Kesimpulan.....	37
5.2	Saran .....	37
5.2.1	Bagi Akademik.....	37
5.2.2	Bagi Peneliti Lanjutan.....	38
5.2.3	Bagi Masyarakat.....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>39</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>43</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	18
---	----

## **DAFTAR TABEL**

Tabel I. Tabel Jurnal .....	23
Tabel II. Efek Samping Penggunaan Obat Oral DM Tipe II .....	24
Tabel III. Persentase Rentang Usia Penderita DM Tipe II.....	24
Tabel IV. Persentase Dosis Obat Metformin Penderita DM Tipe II.....	28
Tabel V. Ketepatan Aturan Pakai Penggunaan Obat Anti Diabetes Melitus.....	31
Tabel VI. Persentase Cara Penggunaan Obat pada Penderita DM Tipe II.....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Effect Of Metformin On Neurodegenerative Disease Among Elderly Adult US Veterans With Type II Diabetes Mellitus .....	55
Lampiran 2. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo .....	56
Lampiran 3. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea – Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe II .....	57
Lampiran 4. Pengaruh Varian <i>Organic Cation Transporter-1</i> (OCT1) terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin .....	58
Lampiran 5. Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Inap Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014 .....	59
Lampiran 6. Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Resiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II .....	60
Lampiran 7. Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Puskesmas Temindung Samarinda .....	61
Lampiran 8. Evaluasi Penggunaan Obat Penyakit Degeneratif di Poliklinik Spesialis Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung .....	62
Lampiran 9. The 2012 SEMDSA Guideline for the Management of Type II Diabetes (Revised) .....	63
Lampiran 10. Pengaruh Kombinasi Terapi Sulfonilurea, Metformin, dan Acarbose pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II .....	64

## ABSTRAK

Terapi Diabetes Melitus Tipe II menggunakan golongan binguanid yaitu Metformin yang mempunyai mekanisme kerja dengan menurunkan kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipogkemia. Metformin sangat banyak digunakan sebagai terapi Diabetes Melitus Tipe II karena merupakan terapi lini pertama, tetapi mempunyai Efek Samping Obat (ESO) yaitu gangguan gastrointestinal seperti Diare, mual, muntah, dan perut kembung.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kajian efek samping metformin pada pasien Diabetes Melitus Tipe II. Metode penelitian ini menggunakan *Systematic Literature Review* (SLR). Meliputi identifikasi, evaluasi dan menginterpretasi bahasan setiap jurnal dengan menjawab pertanyaan penelitian terkait Efek Samping Obat (ESO) metformin berdasarkan 3 faktor (usia, dosis obat dan cara penggunaan metformin).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek samping yang terjadi dari penggunaan Metformin sebagai antidiabetes pada penelitian ini adalah kembung (48,7%), mual (34,6%), muntah (6,5%), pusing (1,3%), tremor (3,9%), hipoglikemi (3,9%). pada rentang usia 41-50 tahun (80,7%) dengan efek samping terbanyak adalah kembung (47,4%). Dosis obat 2x500mg (60,3%) dengan efek samping kembung (35,9%). Pada penggunaan obat setelah makan (77,1%) dengan efek samping kembung (38,5%) dan mual (28,2%).

Kata Kunci : Metformin, Efek Samping, Usia, Dosis, Cara Penggunaan.

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus (DM) merupakan kelainan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Beberapa tipe DM disebabkan karena interaksi kompleks genetik dan faktor-faktor lingkungan. Berdasarkan etiologi dari diabetes melitus, faktor yang berperan menimbulkan hiperglikemia mencakup penurunan sekresi hormon insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Kelainan metabolik juga berhubungan dengan penyakit DM yang merupakan penyebab perubahan patofisiologi sekunder pada berbagai sistem organ yang dapat menyebabkan kelainan dalam produksi sampai tidak diproduksi sama sekali hormon insulin sejak lahir. Diabetes Melitus Tipe II merupakan sekumpulan kelainan heterogen yang dikenali dengan adanya variasi derajat resistensi hormon insulin, kerusakan sekresi insulin, dan peningkatan kadar glukosa darah (Gumantara dan Oktarina, 2017).

Diabetes Melitus Tipe II pada umumnya terjadi karena kombinasi dari resistensi insulin dan berkurangnya sekresi insulin akibat menurunnya fungsi sel beta pankreas. Diabetes Melitus Tipe II dikenal dengan nama *the silent killer* karena penyakit ini dapat mengenai semua organ tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan. Diabetes Melitus Tipe II adalah penyakit progresif dengan komplikasi akut maupun kronik. Dengan penatalaksanaan yang baik, angka mortalitas dan morbiditas dapat diturunkan. Untuk menurunkan kejadian dan keparahan dari Diabetes Melitus Tipe II maka dilakukan pencegahan seperti

modifikasi gaya hidup dan pengobatan secara farmakologi seperti obat antidiabetik oral dan suntikkan (Udayani dan Meriyani, 2016).

Penatalaksanaan terapi pasien Diabetes Melitus pada penelitian terfokus pada pengobatan dan perubahan gaya hidup pada pasien, namun sedikit sekali penelitian yang melakukan pengkajian efek samping terkait regimen obat anti diabetes yang diberikan pada pasien. Efek samping yang timbul dari suatu pengobatan dapat menurunkan kualitas hidup pasien, baik dari segi fisik ataupun ekonomi. Prevalensi munculnya efek samping terkait pemberian terapi obat anti diabetes pada pasien diabetes melitus rawat jalan tidak diketahui secara pasti karena masih minimalnya penelitian tentang hal tersebut. Perlu dilakukan pengkajian terhadap potensi efek samping dengan menggunakan metode tertentu (Putra, dkk, 2017).

*World Health Organization* (WHO) pada tahun 2000 menyatakan bahwa Indonesia adalah negara yang menempati urutan ke-4 terbesar untuk prevalensi diabetes melitus dari jumlah penderita DM terbesar di dunia setelah India, Cina, Amerika Serikat. Secara epidemiologi, pada tahun 2000 terdapat 8,4 juta penderita DM dan pada tahun 2030 diperkirakan akan meningkat hingga 21,3 juta penderita. *International Diabetes Foundation* (IDF) pada tahun 2009 juga memprediksikan kenaikan jumlah penyandang Diabetes Melitus dari 7 juta pada tahun 2009 menjadi 12 juta pada tahun 2030. Dari laporan tersebut menunjukkan peningkatan jumlah penyandang Diabetes Melitus sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (Putra, dkk,2017).

Badan Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan pasien dengan Diabetes Melitus di dunia akan mengalami peningkatan 2-3 kali pada tahun 2025 dari

sekitar 150 juta orang menjadi 300 juta orang. Banyak pencapaian terapeutik yang dicanangkan guna penanganan Diabetes Melitus. Khususnya Diabetes Melitus Tipe II, kini tersedia dimasyarakat seperti penggunaan obat hipoglikemia oral. Obat hipoglikemia oral yang tersedia seperti golongan sulfonilurea (glibenklamid), biguanid (metformin) dan meglinitid, thiazolidinedion, dan  $\alpha$ -glucosidase inhibitor yang dapat digunakan baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi yang lebih efektif dalam mengontrol kadar glukosa darah.

Badan Asosiasi Diabetes Amerika dan Eropa memiliki algoritma dalam penatalaksanaan pasien dengan DM tipe 2, Obat lini pertama yang diberikan sebagai monoterapi adalah metformin apabila pasien tidak memiliki kontraindikasi dengan metformin. Apabila tujuan terapi metformin yakni penurunan HbA1c pasien kurang dari 7.5% maka diberikan terapi lini kedua dengan kombinasi terapi dengan golongan sulfonilurea (Gumantara dan Oktarina, 2017).

*United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* mengatakan bahwa dalam pengobatan Diabetes Melitus Tipe II obat metformin harus dimasukkan dalam terapi pengobatan tersebut, karena dapat ditolerir oleh pasien dan tidak ada kontraindikasi yang spesifik. Hal tersebut dikarenakan satu-satunya obat anti hiperglikemik oral yang terbukti dapat menurunkan risiko kematian (Malinda, dkk, 2015).

Metformin adalah suatu obat anti hiperglikemik golongan biguanid, yang banyak digunakan untuk terapi kontrol Diabetes Melitus Tipe II. Metformin mempunyai mekanisme kerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia. Menyikapi insidensi Diabetes Melitus Tipe II, kebanyakan pasien diterapi dengan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) yang



dapat menimbulkan efek samping hipoglikemia bagi pasiennya. Hipoglikemia kebanyakan disebabkan karena penggunaan obat Diabetes Melitus seperti glibenklamid yang banyak tersedia di puskesmas. Sedangkan metformin cenderung memiliki efek hipoglikemia yang kecil, tetapi memiliki efek gastrointestinal yang cukup tinggi yaitu >10% (Gumantara dan Oktarina, 2017).

Berdasarkan penjelasan di atas maka peneliti tertarik untuk mereview tentang Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II melalui Studi Literatur.

## **1.2 Batasan Masalah**

- a. Melihat dan membandingkan data efek samping dari masing-masing jurnal terkait dengan Diabetes Melitus Tipe II.
- b. Obat yang digunakan pada pasien adalah Metformin.
- c. Faktor yang mempengaruhi timbulnya efek samping penggunaan metformin dilihat dari faktor usia, dosis obat, dan cara penggunaan obat.

## **1.3 Rumusan Masalah**

Bagaimanakah efek samping dari penggunaan Metformin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe II dengan persentase (%) terbanyak terhadap faktor usia, dosis obat, dan cara penggunaan?

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui kajian studi efek samping dari penggunaan Metformin pada pasien Diabetes Melitus Tipe II dengan persentase (%) terbanyak terhadap faktor usia, dosis obat, dan cara penggunaan.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Bagi Akademik**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini dapat dijadikan dokumentasi tertulis dan diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai masukan yang membangun bagi perkembangan Akademi dan menjadi referensi untuk kelanjutan penelitian bagi mahasiswa/i selanjutnya.

##### **1.5.2 Bagi Peneliti Lanjutan**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini dapat dimanfaatkan dan dijadikan acuan referensi untuk peneliti selanjutnya dan juga untuk menambah wawasan pengetahuan tentang Efek Samping Metformin pada Pasien DM Tipe II.

##### **1.5.3 Bagi Masyarakat**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) tentang Studi Literatur Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II diharapkan dapat memberikan pengetahuan serta informasi kepada masyarakat agar bisa dimanfaatkan sebagai wawasan pengetahuan oleh masyarakat.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kajian Teori**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes**

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) (Riwu, dkk, 2015).

Berdasarkan etiologinya terdapat dua jenis utama diabetes, antara lain :

- a. Diabetes Melitus Tipe I, yaitu terjadiya kerusakan atau ketidak mampuan sel  $\beta$ -pankreas mensekresi insulin (kurangnya sekresi insulin).
- b. Diabetes Melitus Tipe II, yaitu pada DM Tipe II insulin disekresikan tetapi kurang memadai atau kurang efektif untuk memenuhi kebutuhan metabolisme atau penurunan pada sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin (Riwu, dkk, 2015).

Insulin adalah hormon penting dalam pankreas yang dihasilkan oleh sel  $\beta$  dari pulau Langerhans. Pankreas insulin adalah anabolik hormon yang berperan dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan asam amino (Triplitt, dkk, 2005). Insulin mempunyai fungsi utama yaitu memudahkan dalam penyimpanan zat gizi. Efek insulin pada jaringan pertama yaitu hati, otot, dan jaringan lemak.

Di dalam jaringan insulin berfungsi membantu sintesis penyimpanan glikogen dan mencegah pemecahannya. Bila terjadi kekurangan atau kerusakan insulin maka glikogen tidak bisa masuk dalam jaringan dan menumpuk diperedaran darah yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia yang pada akhirnya menjadi Diabetes Melitus (Karam dan Forsham, 1994).

### **2.1.2 Klasifikasi Diabetes**

#### **a. Diabetes Mellitus Tipe I.**

Ditandai oleh destruksi sel  $\beta$  secara selektif dan defisiensi insulin absolut atau berat. Pemberian insulin sangat penting pada pasien dengan Diabetes Melitus Tipe I. Diabetes Melitus Tipe I selanjutnya dibagi menjadi yang dimiliki penyebab imun dan idiopatik. Bentuk imun merupakan bentuk tersering pada Diabetes Melitus Tipe I. Meskipun sebagian besar diagnosis terjadi pada pasien lebih muda dari 30 tahun, onset penyakit tersebut dapat terjadi pada semua usia. Faktor genetik multifaktorial menimbulkan kerentanan menderita penyakit ini namun hanya 10-15% pasien memiliki riwayat diabetes dalam keluarganya (Katzung, 2010).

#### **b. Diabetes Mellitus Tipe II**

Ditandai oleh resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai defisiensi sel  $\beta$  yang lebih parah, kelainannya dapat ringan atau parah. Meskipun insulin diproduksi sel  $\beta$  pada pasien ini, namun hal tersebut tidak cukup untuk mengatasi resistensi dan kadar glukosa darah meningkat. Gangguan kerja insulin juga mempengaruhi metabolisme lemak sehingga kadar asam lemak bebas dan trigliserida serta menurunkan kadar HDL (Katzung, 2010).

### 2.1.3 Manifestasi Klinis

Berikut tanda dan gejala atau manifestasi klinik yang muncul pada penderita Diabetes Melitus diantaranya adalah :

- a. Poliuria (peningkatan pengeluaran urin) terjadi karena ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa yang tersaring keluar, mengakibatkan glukosuria yang disertai cairan dan elektrolit yang berlebihan (Brunner, 2005).
- b. Polidipsia (peningkatan rasa haus) terjadi akibat volume urin yang sangat besar dan keluarnya air yang menyebabkan dehidrasi eksternal. Rasa lelah dan kelemahan otot akibat katabolisme protein di otot dan ketidakmampuan sebagian besar sel untuk menggunakan glukosa sebagai energi. Gangguan aliran darah yang dijumpai pada pasien diabetes lama juga berperan menimbulkan kelelahan (Brunner, 2005).
- c. Polifagia (peningkatan rasa lapar) adanya glukosa yang tidak bisa digunakan, dapat menyebabkan menurunnya simpanan kalori, sehingga sel-sel kelaparan. Sering terjadi penurunan berat badan. Peningkatan angka infeksi akibat peningkatan konsentrasi glukosa disekresi mukus, gangguan fungsi imun, dan penurunan aliran darah pada penderita diabetes kronik (Brunner, 2005). Kesemutan, kebas, kelemahan pada otot. Rabas vagina, kesulitan orgasme pada wanita dan masalah impoten pada pria.
- d. Penglihatan kabur mungkin akibat perubahan dalam lensa atau akibat retinopati (Brunner, 2005).
- e. Luka yang tidak sembuh-sembuh (Brunner, 2005).

- f. Ketonuria (terdapat zat keton dalam jumlah yang berlebihan dalam urin) hal ini terjadi karena glukosa tidak dapat digunakan sebagai energi pada sel yang tergantung oleh insulin, sehingga lemak digunakan sebagai sumber energi dengan proses lemak dipecah menjadi badan keton dalam darah dan dikeluarkan oleh ginjal (Brunner, 2005).
- g. Pruritus infeksi pada kulit terjadi karena infeksi yang diakibatkan oleh bakteri dan jamur sering terlihat secara umum (Brunner, 2005).

#### **2.1.4 Diagnosa**

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk mengetahui seseorang menderita Diabetes Melitus menurut Rochmah (2007) adalah :

- a. Glukosa darah meningkat 100-200 mg/dl atau lebih,
- b. Aseton plasma atau keton positif, asam lemak bebas : kadar lipid dan kolesterol meningkat
- c. Electrolit, gas darah arteri : pH rendah dan penurunan pada  $\text{HCO}_3$  (asidosis metabolik)
- d. Trombosit : Hipertensi mungkin meningkat (dehidrasi)
- e. Ureum/kreatinin : mungkin meningkat atau normal (dehidrasi/penurunan fungsi ginjal)
- f. Insulin darah : mungkin menurun bahkan tidak ada (pada tipe I) atau normal sampai tinggi (pada tipe II)
- g. Urin : gula dan aseton positif, berat jenis urin mungkin meningkat
- h. Kultur : kemungkinan adanya ISK (infeksi saluran kemih) infeksi pernapasan dan infeksi pada luka.

Penetapan kriteria diagnosa yang menyatakan Diabetes Melitus menurut PARKENI (2006) adalah :

- a. kadar gula darah sewaktu (plasma vena) > 200 mg/dl
- b. kadar glukosa darah puasa (plasma vena) > 126 mg/dl
- c. kadar plasma > 200 mg/dl pada 2 jam sesudah beban glukosa 75 gram.

### **2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe I**

Gangguan produksi insulin yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut pada Diabetes Melitus Tipe I umumnya terjadi karena kerusakan sel- $\beta$  pankreas (Dipiro, 2009). Kerusakan sel- $\beta$  pankreas terjadi melalui proses imunologik yang dimediasi oleh limfosit T dan makrofag (Auto imunologik) maupun proses yang idiopatik (Muchid dkk, 2005 ). Diabetes Melitus Tipe I merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya dari keseluruhan populasi penderita diabetes dan umumnya terjadi pada anak-anak atau usia menjelang dewasa (Dipiro, 2009).

### **2.1.6 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe II**

Diabetes melitus dapat disebabkan oleh beberapa penyebab, diantaranya adalah kerusakan sel beta pankreas, genetik, lingkungan (virus tertentu), usia, obesitas, kelompok etnik yang mempengaruhi sel beta pankreas mengalami kemunduran atau ketidak mampuan dalam menghasilkan insulin. Dimana insulin ini merupakan hormon yang terjadi secara alamiah yang mengontrol penggunaan glukosa sebagai energi sehari-hari, sehingga glukosa tidak sampai ke jaringan atau sel.

Produksi glukosa tidak terukur oleh hati dan glukosa dari makanan tidak bisa disimpan dalam hati, dan tetap berada dalam darah. Jika konsentrasi glukosa dalam darah cukup tinggi, ginjal tidak dapat menyerap kembali semua glukosa

yang tersaring keluar, akibatnya, glukosa tersebut muncul dalam urin (glukosuria). Ketika glukosa tersebut diekskresikan ke dalam urin, ekskresi ini akan disertai pengeluaran cairan dan elektrolit yang berlebihan, keadaan ini dinamakan diuresis osmotik. Sebagai akibat dari kehilangan cairan yang berlebihan, pasien akan mengalami peningkatan dalam berkemih (poliuria) dan rasa haus (polidipsia). Defisiensi insulin juga mengganggu metabolisme protein dan lemak yang menyebabkan penurunan berat badan. Pasien dapat mengalami peningkatan selera makan (polifagia) akibat menurunnya simpanan kalori. Gejala 16 lainnya mencakup kelelahan dan kelemahan, disamping itu akan terjadi pemecahan lemak yang mengakibatkan peningkatan produksi badan keton yang merupakan produk samping pemecahan lemak (Price, 2003).

Badan keton merupakan asam yang mengganggu keseimbangan asam-basa tubuh apabila jumlahnya berlebihan. Ketoasidosis diabetik yang diakibatkan dapat menyebabkan tanda-tanda. Dan gejala seperti nyeri abdomen, mual, muntah, hiperventilasi, nafas berbau aseton, dan bila tidak ditangani akan menimbulkan perubahan kesadaran, koma bahkan kematian (Price, 2003)

## **2.2 Terapi Obat**

### **2.2.1 Insulin**

Insulin diperlukan pada keadaan : HbA1c > 9% dengan kondisi dekompensasi metabolik, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, krisis hiperglikemia, gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke), kehamilan dengan Diabetes Melitus yang tidak terkontrol dengan perencanaan



makan, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO, kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi. Untuk terapi, ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (durasi) (PERKENI, 2015).

Macam-macam sediaan insulin berdasarkan onset dan durasi kerjanya, yaitu: Insulin kerja singkat. Sediaan ini terdiri dari insulin tunggal biasa, mulai kerjanya baru sesudah setengah jam (injeksi subkutan), contoh : Actrapid, Velosulin, Humulin Regular. Insulin kerja panjang (*long-acting*). Sediaan insulin ini bekerja dengan cara mempersulit daya larutnya di cairan jaringan dan menghambat resorpsinya dari tempat injeksi ke dalam darah. Metoda yang digunakan adalah mencampurkan insulin dengan protein atau seng atau mengubah bentuk fisiknya, contoh : *Monotard Human*. Insulin kerja sedang (*Medium-acting*). Sediaan insulin ini jangka waktu efeknya dapat divariasikan dengan mencampurkan beberapa bentuk insulin dengan lama kerja berlainan, contoh: Mixtard 30 HM (Tan dan Raharja, 2007).

Secara keseluruhan sebanyak 20-25% pasien Diabetes Melitus Tipe II kemudian akan memerlukan insulin untuk mengendalikan kadar glukosa darahnya. Untuk pasien yang sudah tidak dapat dikendalikan kadar glukosa darahnya dengan kombinasi metformin dan sulfonilurea, langkah selanjutnya yang mungkin diberikan adalah insulin (Waspadji, dkk, 2004).

### **2.2.2 Golongan Sulfonilurea**

Mekanisme kerja utama sulfonilurea adalah meningkatkan rilis insulin dari pankreas. Diduga terdapat dua mekanisme kerja tambahan suatu penurunan kadar glucagon serum dan suatu efek ekstra pankreatik dengan mengadakan efek

potensiasi terhadap kerja insulin pada jaringan sasaran tetapi kemaknaan klinisnya masih dipertanyakan (Katzung, 2002). Golongan sulfonilurea menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pulau langerans pankreas. Sulfonilurea dibedakan menjadi sulfonilurea generasi pertama dan generasi kedua. Sulfonilurea generasi pertama meliputi tolbutamid, tolazamid, asetoheksamid, dan klorpropamid. Sulfonilurea generasi kedua antara lain glibenklamid, glipizid, dan glimepirid. Obat-obat generasi kedua ini 10-100 kali lebih efektif pada konsentrasi rendah (Gunawan, 2007).

### **2.2.3 Golongan Biguanid**

Mekanisme kerja biguanid penjelasan lengkapnya masih belum jelas. Kerjanya untuk menurunkan glukosa darah tidak tergantung pada adanya fungsi pankreatik sel-sel  $\beta$ . Glukosa tidak menurun pada subjek normal setelah puasa satu malam, tetapi kadar glukosa darah pasca-prandial mereka menurun selama pemberian biguanid. Pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki hiperglikemia yang lebih rendah yang nyata dan hiperglikemia pascaprandial yang lebih rendah setelah pemberian biguanid tetapi hipoglikemia selama terap biguanid benar-benar tidak diketahui (Katzung, 2002). Yang termasuk biguanid adalah metformin bekerja dengan menghambat absorpsinya glukosa di usus dan meningkatkan uptake glukosa oleh otot dan jaringan adipose (Gunawan, 2007).

### **2.2.4 Kombinasi**

Terapi kombinasi obat antihiperglikemia oral, baik secara terpisah ataupun fixed dose combination, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu apabila sasaran kadar glukosa darah belum tercapai dengan kombinasi dua macam obat, dapat diberikan kombinasi dua

obat antihiperglikemia dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dapat diberikan kombinasi tiga obat antihiperglikemia oral.

Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan jam 10 malam menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin basal untuk kombinasi adalah 6-10 unit. Kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Dosis insulin dinaikkan secara perlahan (pada umumnya 2 unit) apabila kadar glukosa darah puasa belum mencapai target. Pada keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, sedangkan pemberian obat antihiperglikemia oral dihentikan dengan hati-hati (PERKENI, 2015).

### **2.3 Metformin**

Metformin adalah suatu obat antihiperglikemik golongan biguanid, yang banyak digunakan untuk terapi kontrol Diabetes Melitus Tipe II. Metformin mempunyai mekanisme kerja dengan menurunkan konsentrasi kadar glukosa darah tanpa menyebabkan hipoglikemia (Gumantara dan Oktarina, 2017). Metformin merupakan obat yang dapat menghasilkan kontrol glukosa darah yang intensif serta dapat meningkatkan sensitivitas pada insulin perifer dan hepatic penderita Diabetes Melitus Tipe II. *American Diabetes Association* (ADA) dan

*American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AACE)* merekomendasikan pengobatan pada Diabetes Melitus Tipe II dapat dimulai dengan pemberian metformin sebagai obat antidiabetes lini pertama apabila glukosa darah dengan intervensi gaya hidup tidak terkontrol (Riwu, dkk, 2015).

Metformin adalah obat antidibetes 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. 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 (Riwu, dkk, 2015).

### **2.3.1 Mekanisme Metformin**

#### **a. Farmakologi**

Metformin dapat meningkatkan sensitifitas insulin pada jaringan perifer. Metformin tidak memiliki efek langsung pada sel B, meskipun kadar insulin berkurang, mencerminkan peningkatan pada sensitifitas insulin (PERKENI, 2015)

#### **b. Farmakokinetik**

Metformin memiliki bioavailabilitas oral 50% - 60%, kelarutan lipid yang rendah dan volume distribusi yang tinggi. Metformin tidak di metabolisme dan tidak mengikat protein di plasma. Metformin di eliminasi di ginjal. Metformin memiliki waktu paruh 6 jam, namun memiliki efek >24 jam.

c. Komplikasi Mikrovaskular

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan yang terlihat antara terapi dengan mengurangi komplikasi mikrovaskular.

d. Komplikasi Makrovaskular

Menurut UKPDS bahwa metformin dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular. Metformin secara signifikan dapat mengurangi semua penyebab kematian dan resiko Stroke. Metformin telah terbukti dapat mengurangi resiko kematian total dan kematian kardiovaskular.

e. Efek Samping

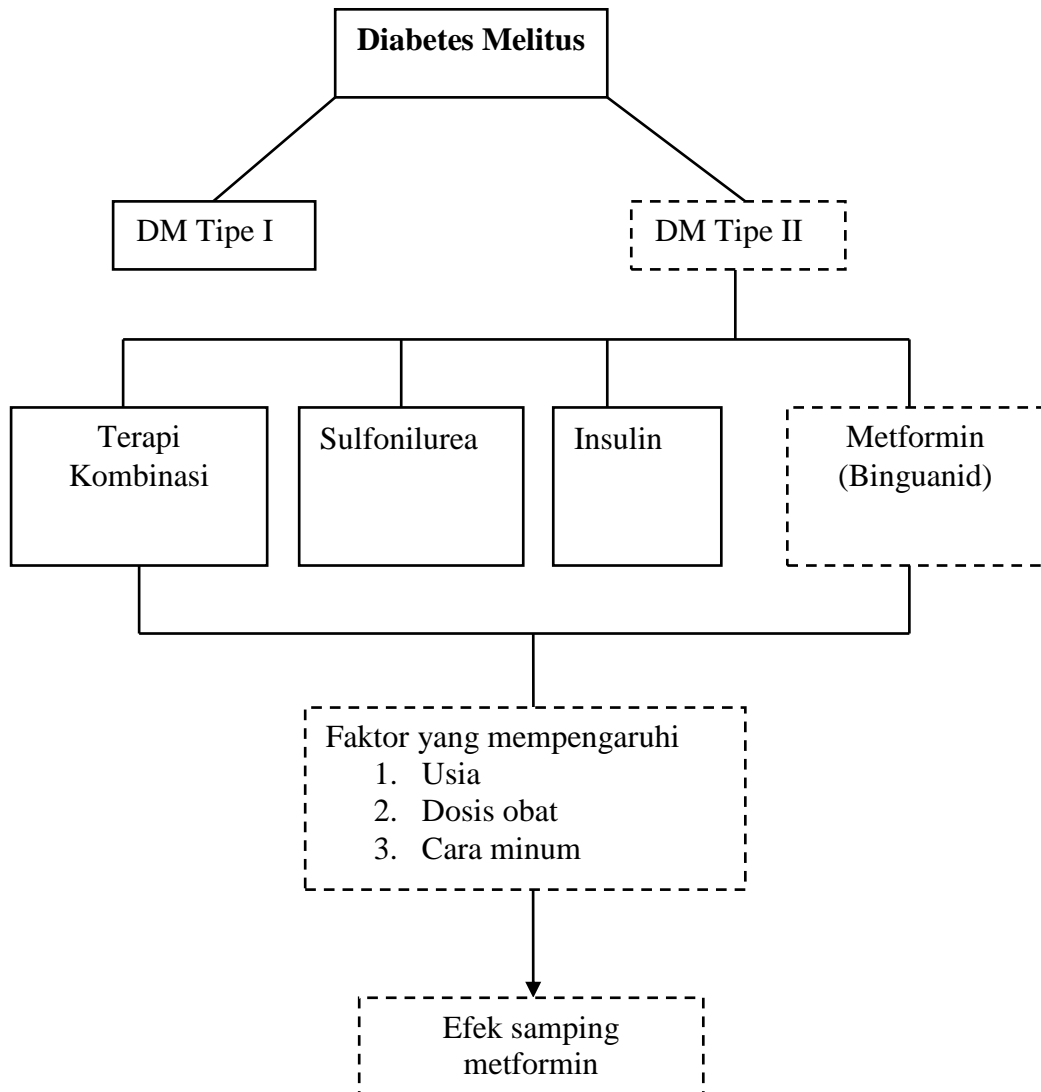
Adapun efek samping dari metformin menurut *Drug Information Handbook* (DIH), (2009-2010) antara lain :

- 1) > 10% Gastrointestinal : Diare (10-53%), mual (7-26%), kembung (12%), gangguan pencernaan (7%), ketidak nyamanan perut (6%), tinja abnormal, konstipasi, dyspepsia/mulas
- 2) Neuromuskuler dan Kerangka : Kelelahan (9%) dan mialgia
- 3) Kardiovaskular : Ketidak nyamanan dada, demam, palpitasi
- 4) Sistem Saraf Pusat : Sakit kepala (6%), kedinginan, pusing, mual
- 5) Dermatologis : Ruam
- 6) Endokrin dan Metabolisme : Hipoglikemik
- 7) Pernafsan : Dispnea (sesak nafas), dan infeksi saluran nafas atas
- 8) Lain-lain seperti penurunan kadar vitamin B<sub>12</sub>, peningkatan diaphoresis, sindrom mirip flu, dan kurang <1% (terbatas pada hal-hal penting atau mengancam jiwa) dapat menyebabkan laktat asidosis, vaskulitis leukositoklasik, anemia megaloblastik, dan pneumonitis.

Metformin memiliki efek samping gastrointestinal yang terjadi meliputi flatulensi dan kembung karena penggunaan acarbose, dan flatulensi, mual, diare, dan nyeri perut karena metformin. Efek samping utama acarbose adalah flatulensi dan gejala gastrointestinal. Hal ini disebabkan mekanisme kerja acarbose yang menghambat enzim  $\alpha$ -glucosidase yang memecah oligosakarida menjadi monosakarida, sehingga karbohidrat lebih cepat mencapai usus besar dan mengakibatkan produksi gas, diare, dan nyeri perut (Andayani, dkk, 2009).

Efek samping utama metformin meliputi mual, diare, dan nyeri perut yang terjadi pada sekitar 30% pasien. Terjadinya efek samping ini terkait dengan dosis total yang diberikan dan peningkatan dosis yang terlalu cepat, sehingga bisa diatasi dengan peningkatan dosis sebesar 500 mg per hari setiap 2 sampai 3 minggu, selanjutnya 3 sampai 7 minggu sampai dicapai dosis efektif (Andayani, dkk, 2009).

## 2.4 Kerangka Konsep



Keterangan:



: Variabel yang Tidak Diteliti



: Variabel yang Diteliti



: Mempengaruhi

**Gambar 2.1 Kerangka Konsep Penelitian**

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Studi Literatur**

Penelitian ini merupakan penelitian studi literatur dengan rancangan deskriptif yang menelaah 10 jurnal terkait dengan efek yang terjadi dari penggunaan metformin. Hasil dari berbagai telaah literatur ini akan digunakan untuk mengetahui reaksi efek samping yang terjadi dari penggunaan metformin pada pasien Diabetes Melitus Tipe II tersebut serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya reaksi efek samping pada penggunaan metformin.

Jenis dan metode yang digunakan oleh peneliti untuk melakukan literatur review adalah *Systematic Literature Review* (SLR) yaitu metode literatur yang mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan pada suatu topik penelitian untuk menjawab pertanyaan penelitian yang telah ditetapkan sebelumnya. Jenis dan metode ini sering digunakan pada penelitian di bidang kefarmasian dan kedokteran. (Khitchenham dan Charters, 2007).

#### **3.2 Pengumpulan Data**

Pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan data-data yang bersumber dari literatur maupun referensi-referensi yang ada. Studi literatur yaitu penelitian yang dilakukan untuk memperoleh data dengan cara membaca dan mempelajari literatur-literatur atau sumber-sumber bacaan lainnya yang mempunyai kaitannya dengan masalah yang diteliti, sehingga penulis dapat mengambil kesimpulan logis dari penelitian yang bersangkutan. Adapun data



yang digunakan dalam penelitian ini adalah artikel, jurnal, berbagai buku atau laporan penelitian dan *literature review* (daftar pustaka) yang berhubungan dengan efek samping metformin.

### **3.3 Klasifikasi Jurnal**

Dalam hal ini jurnal yang dapat dijadikan sebagai acuan penelitian terbagi menjadi 3 kriteria (Kemenristekdikti, 2017) antara lain:

1) Jurnal lokal

Terbitan berkala ilmiah yang memenuhi kriteria berikut:

- a) Karya ilmiah ditulis dengan kaidah dan etika keilmuan
- b) Memiliki ISSN
- c) Diterbitkan oleh penerbit, badan usaha, organisasi profesi atau perguruan daerah setempat/provinsi
- d) Berasal dari 1 institusi setempat/provinsi
- e) Ditulis dalam bahasa Indonesia
- f) Dikelola secara profesional, ketepatan keberkalaan, ketersediaan petunjuk penulisan, identitas jurnal, dewan editor dan lain-lain yang bisa dipertanggungjawabkan secara legal keaslian penelitian

2) Jurnal nasional

Terbitan berkala ilmiah yang memenuhi kriteria berikut:

- a) Karya ilmiah ditulis dengan kaidah dan etika keilmuan
- b) Memiliki ISSN
- c) Ditulis dalam bahasa Indonesia

- d) Diterbitkan oleh penerbit, badan usaha, organisasi profesi atau perguruan dengan unit-unitnya
  - e) Memuat karya ilmiah dari penulis yang berasal dari sedikitnya 2 institusi yang berbeda
  - f) Dikelola secara profesional, ketepatan keberkalaan, ketersediaan petunjuk penulisan, identitas jurnal, dan lain-lain yang bisa dipertanggung jawabkan secara legal keaslian penelitian
  - g) Mempunyai dewan editor yang terdiri atas para ahli dalam bidangnya berasal paling sedikit 2 institusi yang berbeda
  - h) Memiliki terbitan versi daring (*online*)
- 3) Jurnal internasional

Terbitan berkala ilmiah yang memenuhi kriteria berikut:

- a) Karya ilmiah ditulis dengan kaidah dan etika keilmuan
- b) Memiliki ISSN
- c) Ditulis dengan menggunakan bahasa resmi PBB (Inggris, Perancis, Arab, Rusia, dan Tiongkok)
- d) Memiliki versi daring (*online*)
- e) Dikelola secara profesional
- f) Dewan editor (*editorial board*) adalah pakar di bidangnya dan sedikitnya berasal dari 4 negara
- g) Artikel ilmiah yang diterbitkan dalam satu terbitan ditulis oleh penulis dari berbagai Negara
- h) Memuat karya ilmiah dari penulis diberbagai Negara dalam setiap terbitannya.

### **3.4 Analisa**

Metode analisis yang digunakan adalah metode deskriptif kualitatif yaitu penelitian bersifat sistematis, terencana, dan terstruktur, dimana penelitian ini bertujuan untuk mengetahui reaksi efek samping yang terjadi dari penggunaan metformin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe II tersebut serta faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya reaksi efek samping pada penggunaan metformin.

Memulai dengan materi hasil penelitian berdasarkan jurnal yang telah dipilih menjadi acuan penelitian yang secara sekuensi diperhatikan dari yang sangat relevan, relevan, dan cukup relevan mengenai efek samping metformin pada penderita DM Tipe II dengan melihat tahun penelitian diawali dari yang paling mutakhir, dan berangsur-angsur mundur ke tahun yang lebih lama kemudian peneliti mengelompokkan materi sesuai kasus penelitian dan menarik kesimpulan berdasarkan analisis peneliti pada jurnal yang peneliti pilih untuk dijadikan sumber acuan penelitian.

Membaca abstrak dari setiap penelitian lebih dahulu untuk memberikan penilaian apakah permasalahan yang dibahas sesuai dengan yang hendak dipecahkan dalam penelitian. Mencatat bagian-bagian penting dan relevan dengan permasalahan penelitian, Untuk menjaga tidak terjebak dalam unsur plagiat, para peneliti hendaknya juga mencatat sumber-sumber informasi dan mencantumkan daftar pustaka. Jika memang informasi berasal dari ide atau hasil penelitian orang lain. Membuat catatan, kutipan, atau informasi yang disusun secara sistematis sehingga penelitian dengan mudah dapat mencari kembali jika sewaktu-waktu diperlukan (Darmadi, 2011).

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Kategori Jurnal

Peneliti mengumpulkan beberapa jurnal (> 10 jurnal) kemudian memilih 10 jurnal yang dianggap sangat relevan, relevan dan cukup relevan dijadikan acuan untuk menetapkan poin sitasi berdasarkan jumlah rujukan dalam penelitian untuk mendukung penelitian peneliti. Peneliti akan menentukan dan mengelompokkan kategori jurnal berdasarkan hubungan dokumen dengan materi penelitian, keterkaitan subjek-subjek penelitian, kajian abstrak yang mendukung dengan nilai poin rujukan minimal 1 kali. Kategori jurnal yang peneliti kelompokkan berdasarkan :

1. Cukup relevan dengan nilai rujukan : 1 – 5 kali
2. Relevan dengan nilai rujukan : 5 – 10 kali
3. Sangat relevan dengan nilai rujukan : > 10 kali

Dari berapa banyak jurnal tersebut pernah dijadikan acuan oleh peneliti sebelumnya. Maka peneliti mendapatkan 10 jurnal acuan yang dianggap paling mendukung penelitian literatur ini yaitu sebagai berikut:

**Tabel I. Tabel Jurnal**

No	Judul Jurnal	Tahun Terbit	Penulis	Berapa kali dijadikan rujukan	Skala jurnal	Ket.
1.	Effect Of Metformin On Neurodegenerative Disease Among Elderly Adult US Veterans With Type II Diabetes Mellitus	2018	Qian Shi, Shuqian Liu, Vivian A Fonseca, Tina K Thethi, Lizheng Shi	347 kali	Jurnal Nasional	Sangat Relevan

2.	Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Berdasarkan Algoritma Naranjo	2017	Raden Joddy Utama Putra, Anisyah Achmad, Hananditia Rachma P	10 kali	Jurnal Nasional	Relevan
3.	Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe II	2017	M. Panji Bintang Gumantara1, Rasmi Zakiah Oktarlina2	2 kali	Jurnal Lokal	Cukup Relevan
4.	Pengaruh Varian <i>Organic Cation Transporter 1 (OCT1)</i> terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin	2017	Fedrick Tandiawan	7 kali	Jurnal Lokal	Relevan
5.	Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Inap Rumah sakit X Pekanbaru Tahun 2014	2016	Firni Dwi Sari, Inayah, dan M. Yulis Hamidy	3 kali	Majalah Ilmiah	Cukup Relevan
6.	Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Resiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II	2015	Magdarita Riwu, Anas Subarnas, dan Keri Lestari	1 kali	Jurnal Nasional	Cukup Relevan
7.	Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Puskesmas Temindung Samarinda	2015	Adam M. Ramadhan, Laode Rijai, Jeny Maryani Liu	3 kali	Jurnal Nasional	Cukup Relevan
8.	Evaluasi Penggunaan Obat Penyakit Degeneratif Di Poliklinik Spesialis Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung	2014	Pudjiastuti Kartidjo, Ririn Puspawati, Titta H. Sutarna, Dan Nira Purnamasari	2 kali	Jurnal Nasional	Cukup Relevan

9.	The 2012 SEMDSA Guideline for the Management of Type II Diabetes ( <i>Revised</i> )	2012	Amod A et.al	91 kali	Jurnal internasional	Sangat relevan
10.	Pengaruh kombinasi terapi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes mellitus tipe 2	2009	Tri Murti Andayani, Mohamed Izham Mohamed Ibrahim, dan Ahmad H. Asdie	2 kali	Artikel Ilmiah	Cukup Relevan

#### 4.2 Efek Samping

Berdasarkan usia, dosis obat dan cara penggunaan obat diketahui beberapa jenis keluhan dari efek samping obat metformin yang timbul setelah mengkonsumsi obat metformin antara lain:

**Tabel II. Efek Samping Penggunaan Obat**

Efek Samping	Persentase (%)
Kembung	48,7
Mual	34,6
Muntah	6,5
Pusing	1,3
Tremor	3,9
Hipoglikemi	3,9

Sumber : Magdarita, dkk (2015), Raden Joddy, dkk (2017)

Tabel II diketahui bahwa dari gabungan sampel yang di ambil sebanyak 78 orang didapatkan kesimpulan efek samping obat pada penderita DM tipe II yang terbanyak adalah kembung (**48,7%**) diikuti dengan mual (**34,6%**) dan muntah (**6,5%**).

Menurut Michael J. Neal dalam bukunya yang berjudul “*At a Glance Farmakologi Medis*” (2006), hal ini dapat terjadi disebabkan adanya pelepasan 5-*hydroxytryptamine* (5HT) dari sel entero kromafin dalam usus dan kemudian 5HT mengaktifasi reseptor 5HT<sub>3</sub> pada serabut sensoris vagus yang menstimulasi serabut sensoris dalam lambung oleh iritan sehingga menyebabkan terjadinya

'refleks' kembung, mual hingga muntah. Hal ini sesuai dengan *Drug Information Handbook* (DIH), (2009-2010) Adapun efek samping dari metformin antara lain :

- a) > 10% Gastrointestinal : Diare (10-53%), mual (7-26%), kembung (12%), gangguan pencernaan (7%), ketidak nyamanan perut (6%), tinja abnormal, konstipasi, dyspepsia/mulas
- b) Neuromuskuler dan Kerangka : Kelelahan (9%) dan mialgia
- c) Kardiovaskular : Ketidaknyamanan dada, demam, palpitasi
- d) Sistem Saraf Pusat : Sakit kepala (6%), kedinginan, pusing, mual
- e) Dermatologis : Ruam
- f) Endokrin dan Metabolisme : Hipoglikemik
- g) Pernafsan : Dispnea (sesak nafas), dan infeksi saluran nafas atas
- h) Lain-lain seperti penurunan kadar vitamin B<sub>12</sub>, peningkatan diaphoresis, sindrom mirip flu, dan kurang <1% (terbatas pada hal-hal penting atau mengancam jiwa) dapat menyebabkan laktat asidosis, vaskulitis leukositoklasik, anemia megaloblastik, dan pneumonitis.

Jurnal yang ditulis oleh Tandiawan, (2017) menjelaskan bahwa Metformin digunakan oleh lebih dari 120 juta orang di dunia dan merupakan pilihan pertama bagi penderita diabetes mellitus. Salah satu transporter membran bagi metformin adalah *Organic Cation Transporter-1* (OCT-1). Dimana transporter ini diekspresikan di sel usus, hati, dan ginjal yang berperan dalam *uptake* obat ke dalam sel. OCT-1 adalah salah satu transporter membran terkuat yang diekspresikan disisi sel-sel sinusoidal (yang berhadapan dengan darah) dan berkontribusi besar terhadap penyimpanan darah dari banyak kation organik. Dimana jika terjadi perubahan atau disfungsi varian OCT-1 mampu

mempengaruhi bioavailabilitas obat ini dalam plasma yang mungkin berpengaruh terhadap efektivitas metformin dan dapat menyebabkan penurunan absorpsi metformin diikuti peningkatan konsentrasi metformin dalam saluran cerna.

Dalam klinis sehari-hari, varian OCT-1 dapat memberikan penjelasan mengenai gejala efek samping metformin berupa mual, muntah, kembung, dan diare dimana, gejala tersebut akan perlahan menghilang dengan diturunkan dosis atau sampai tubuh bisa mentoleransi obat tersebut. Pada penderita DM tipe II yang tanpa menderita penyakit komplikasi gejala tersebut harus menjadi perhatian utama agar tidak memberikan obat saluran cerna seperti PPI (*Pump Proton Inhibitor*) seperti *Rabeprazole* atau *Pantoprazole* yang malah menghambat kinerja OCT-1 sehingga dapat mempengaruhi efektivitas metformin (Tandiawan, 2017).

#### 4.2.1 Usia

Beberapa penelitian yang menunjukkan rentang usia penderita DM tipe II dengan melihat kartu rekam medis pasien sebanyak 78 orang yang diperoleh dari data jurnal, disimpulkan efek samping berdasarkan faktor usia antara lain sebagai berikut:

**Tabel III. Persentase Rentang Usia**

<b>Rentang Usia (Tahun)</b>	<b>Efek Samping</b>	<b>Pasien dengan Efek Samping</b>	<b>Persentase (%)</b>	<b>Total Pasien</b>	<b>Total Persentase (%)</b>
<b>31-40</b>	Kembung	1	(1,3)	<b>2 orang</b>	<b>2,6</b>
	Mual	1	(1,3)		
	Muntah	0	0		
	Pusing	0	0		
	Tremor	0	0		
	Hipoglikemi	0	0		
<b>41-50</b>	Kembung	37	(47,4)	<b>63 orang</b>	<b>80,7</b>
	Mual	26	(33,3)		
	Muntah	0	0		
	Pusing	0	0		
	Tremor	0	0		
	Hipoglikemi	0	0		



<b>&gt;51</b>	Kembung	0	0	<b>13 orang</b>	<b>16,9</b>
	Mual	5	(6,5)		
	Muntah	1	(1,3)		
	Pusing	1	(1,3)		
	Tremor	3	(3,9)		
	Hipoglikemi	3	(3,9)		

Sumber : Data diolah

Tabel III diketahui bahwa penderita DM Tipe II yang paling beresiko terjadi efek samping adalah pada rentang usia 41-50 tahun (**80,7%**) dengan efek samping terbanyak yaitu kembung (**47,4%**).

Hasil tersebut sejalan dengan yang diungkapkan oleh Andayani, dkk, (2019) yang menyatakan DM tipe II adalah penyakit yang mempunyai onset pada usia lebih dari 40 tahun. Penurunan produksi insulin pada sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin secara alami terjadi dengan semakin bertambahnya usia seseorang. Hal ini didukung oleh Magdarita, dkk, (2015) yang mengatakan bahwa kondisi metabolisme tubuh sudah menurun yang disebabkan oleh penurunan fungsi organ 30-40% dengan tingkat toleransi tubuh yang berbeda-beda sehingga menimbulkan efek samping setelah mengkonsumsi obat metformin terutama pada penderita DM tipe II yang baru. Risiko terjadinya efek samping gangguan gastrointestinal dipengaruhi antara lain oleh faktor usia dalam hal ini usia dewasa hingga usia lanjut yang dikaitkan dengan adanya penurunan fungsi ginjal karena karakteristik farmakokinetika metformin diantaranya 90% diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah lewat urin.

Prevalensi diabetes pada usia lebih dari 40 tahun dan faktor usia merupakan faktor risiko utama untuk diabetes. DM Tipe II disebut sebagai diabetes onset dewasa karena penyakit ini berkembang secara bertahap seiring dengan bertambahnya usia. Pada penelitian judul "*Kajian Efek Samping Potensial Terapi Obat Antidiabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma*

*Naranjo*” menyatakan bahwa pada pasien dengan rentang usia 41-80 tahun pada pasien geriatrik yang diteliti mempunyai kondisi metabolisme tubuh sudah menurun yang disebabkan oleh penurunan fungsi organ 30-40% sehingga dapat meningkatkan resiko terjadinya efek samping obat salah satunya yaitu Metformin sebagai obat anti diabetes (Putra, dkk, 2017).

Sedangkan, dalam jurnalnya Magdarita, dkk, (2015) mengungkapkan bahwa 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. Faktor usia yang diamati tidak berkorelasi terhadap risiko efek samping obat metformin hal ini dikarenakan rentang usia yang diamati adalah pada penderita yang baru terdiagnosis DM Tipe II dan tidak berada pada kondisi seperti gangguan hati, gangguan ginjal, dan gangguan jantung kongestif sehingga tidak berkorelasi terhadap risiko efek samping obat metformin.

Berdasarkan SEMDSA *Guideline for the Management of Type II Diabetes (Revised)* menyatakan penapisan kriteria skrining untuk DM tipe II di Indonesia antara lain:

- 1) Individu berisiko tinggi: Semua orang dewasa (usia berapa pun) dengan indeks massa tubuh (BMI)  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup> (kelebihan berat badan atau obesitas), plus satu atau lebih
- 2) Faktor risiko tambahan :
  - a) Ketidakaktifan fisik
  - b) Hipertensi [tekanan darah (BP)  $\geq 140/90$  mmHg]

- c) Riwayat keluarga diabetes (derajat pertama)
- d) Dislipidemia c
- e) Sindrom ovarium polikistik
- f) Kelompok etnis berisiko tinggi, misalnya dari Keturunan Asia Selatan
- g) Riwayat penyakit kardiovaskular
- h) Diabetes gestasional atau penimbangan bayi > 4 kg
- i) IFG atau IGT sebelumnya
- j) Kondisi lain yang berhubungan dengan insulin perlawanan
- k) Jika tidak ada faktor risiko: Usia  $\geq$  45 tahun sebaiknya diskruining DM  
(Amod, dkk, 2012).

#### 4.2.2 Dosis Obat

Pada penelitian ini, penulis hanya membahas tentang dosis obat metformin tunggal, dimana dari beberapa jurnal yang menjadi acuan penulis mengumpulkan efek samping obat metformin berdasarkan faktor dosis obat dari 78 orang sampel antara lain:

**Tabel IV. Tabel Persentase Dosis Obat**

<b>Dosis Terapi</b>	<b>Efek samping</b>	<b>Pasien dengan Efek Samping</b>	<b>Persentase (%)</b>	<b>Total Pasien</b>	<b>Total Persentase (%)</b>
<b>1x500 mg</b>	Kembung	3	(3,8)	<b>3 orang</b>	<b>3,8</b>
	Mual	0	0		
	Muntah	0	0		
	Pusing	0	0		
	Tremor	0	0		
	Hipoglikemi	0	0		
<b>2x500 mg</b>	Kembung	28	(35,9)	<b>47 orang</b>	<b>60,3</b>
	Mual	19	(24,4)		
	Muntah	0	0		
	Pusing	0	0		
	Tremor	0	0		
	Hipoglikemi	0	0		

<b>3x500 mg</b>	Kembung	7	(8,9)	<b>28 orang</b>	<b>36</b>
	Mual	13	(16,7)		
	Muntah	1	(1,3)		
	Pusing	1	(1,3)		
	Tremor	3	(3,9)		
	Hipoglikemi	3	(3,9)		

Sumber : Data diolah

Tabel IV diketahui bahwa penggunaan metformin yang sering digunakan adalah 2x500mg (**60,3%**) dengan efek samping terbanyak adalah kembung (**35,9%**).

Hal ini sejalan pada penelitian yang berjudul “*Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014*” Dapat di ketahui bahwa Golongan obat anti hiperglikemik oral berdasarkan mekanisme kerja didapatkan golongan penghambat glukoneogenesis (54,1%), sejalan dengan pemberian satu macam obat oral dari golongan penghambat glukoneogenesis (44,6%) (Sari, dkk, 2014).

Golongan penghambat glukoneogenesis yang banyak digunakan adalah jenis obat metformin, dan bentuk *extended realease* yaitu glumin xr. Penelitian ini sejalan dengan penelitian maria *et al* (2004-2005) di Brazil didapatkan pemberian obat oral terbanyak yaitu golongan penghambat glukoneogenesis (24,1%). Selain itu penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Guidoni, *et al* (2012) di Soa Paolo Brazil didapatkan dari 3.892 penderita Diabaetes Melitus Tipe II yang memakai metformin sejumlah 1.245 orang (32,0%). Efek utama dari metformin adalah menurunkan “*hepatic glucose output*” dan menurunkan kadar glukosa puasa. Metformin merupakan obat lini pertama yang digunakan untuk pasein DM tipe II yang baru didiagnosis. Monoterapi dengan metformin dapat menurunkan A1c sebesar 1,5%. Monoterapi metformin tidak merangsang sekresi insulin sehingga

tidak menyebabkan hipoglikemia, peningkatan berat badan serta memperbaiki profil lipid. Selain itu metformin dapat digunakan secara aman pada prediabetes tanpa menyebabkan hipoglikemia (Sari, dkk, 2014).

Pada penelitian dengan judul “*Kajian Efek Samping Potensial Terapi Obat Antidiabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo*” menyatakan bahwa reaksi hipoglikemia dapat timbul pada pasien yang menggunakan metformin dengan kemungkinan yang relatif kecil. Hal ini dapat terjadi karena Metformin menimbulkan efek samping berupa gangguan metabolik yang dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia dengan menurunkan produksi glukosa hepatic dan penurunan penyerapan glukosa pada kondisi tertentu (Putra, dkk, 2017).

Efek samping utama metformin meliputi mual, diare, dan nyeri perut yang terjadi pada sekitar 30 % pasien. Terjadinya efek samping ini terkait dengan dosis total yang diberikan dan peningkatan dosis yang terlalu cepat, sehingga bisa diatasi dengan peningkatan dosis sebesar 500 mg per hari setiap 2 sampai 3 minggu, selanjutnya 3 sampai 7 minggu sampai dicapai dosis efektif (Andayani, dkk, 2009).

Hal ini sejalan dalam jurnal Riwu, dkk, (2015) yang menyatakan bahwa gejala efek samping metformin berupa mual, muntah, kembung, dan diare. Berdasarkan penggunaan metformin dianjurkan dengan dosis awal rendah yang dititiasi perlahan untuk mengurangi dan menghindari terjadinya efek samping mual dan perut kembung pada penderita diabetes melitus tipe II (Riwu, dkk, 2015).

Berdasarkan SEMDSA *Guideline for the Management of Type II Diabetes (Revised)* tahun 2012 menyatakan dosis efektif minimum metformin adalah 500 mg sekali sehari, dan dosis optimal sekitar 2.000 mg per hari dalam dua atau tiga dosis terbagi, meskipun beberapa pasien mendapatkan manfaat tambahan dari dosis hingga 2.550 mg per hari. Efek samping dari metformin sekitar 30% pengguna akan melaporkan sisi gastrointestinal efek (misalnya diare, kram, mual dan perut kembung). Ini dapat diminimalkan dengan titrasi dosis secara bertahap selama satu atau dua bulan, atau sementara menghentikan obat sebelum memperkenalkannya kembali (Amod, dkk, 2012).

#### 4.2.3 Cara Penggunaan Metformin

Pada penelitian Kartidjo, dkk, (2014) mengatakan bahwa aturan pakai penggunaan obat metformin adalah bersamaan atau sesudah makan tujuannya untuk mengurangi efek samping. Maka tidak dianjurkan untuk mengonsumsi metformin sebelum makan untuk meminimalkan efek samping obat metformin. Aturan pakai obat metformin yaitu :

**Tabel V. Aturan Penggunaan Obat**

Dosis Metformin	Aturan pakai	Ketepatan Aturan Pakai
Metformin 500 mg tablet	ac, dc, pc	ac tidak tepat
Metformin XR tablet	ac, dc, pc	ac tidak tepat

Sumber : Kartidjo, Puspawati, Sutarna, dan Purnamasari (2014)

Tabel V diketahui bahwa cara minum obat pada penderita DM tipe II yang tidak tepat adalah sebelum makan.

Berdasarkan pertimbangan tabel diatas penulis fokus menjelaskan berdasarkan cara minum obat sebelum dan sesudah makan, dari 78 orang sampel yang diambil dalam penelitian ini maka diperoleh sebagai berikut:

**Tabel VI. Persentase Penggunaan Obat**

<b>Cara Penggunaan Obat</b>	<b>Efek Samping</b>	<b>Pasien dengan Efek Samping</b>	<b>Persentase (%)</b>	<b>Total Pasien</b>	<b>Total Persentase (%)</b>
<b>Sebelum Makan</b>	Kembung	8	(10,3)	<b>18 orang</b>	<b>23,1</b>
	Mual	10	(12,8)		
	Muntah	0	0		
	Pusing	0	0		
	Tremor	0	0		
	Hipoglikemi	0	0		
<b>Sesudah Makan</b>	Kembung	30	(38,5)	<b>60 orang</b>	<b>77,1</b>
	Mual	22	(28,2)		
	Muntah	1	(1,3)		
	Pusing	1	(1,3)		
	Tremor	3	(3,9)		
	Hipoglikemi	3	(3,9)		

Sumber : Data diolah

Tabel VI diketahui bahwa cara penggunaan obat pada penderita DM tipe II yang sering digunakan adalah sesudah makan (**77,1%**) dengan efek samping terbanyak kembung (**38,5%**) dan mual (**28,2%**).

Pada penelitian yang dilakukan Magdarita, dkk, (2015) yang menyatakan 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 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.

Hal tersebut juga diungkapkan dalam jurnal dengan judul “*Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Puskesmas Temindung Samarinda*” diketahui Rentang dosis Metformin adalah 500 mg sampai 3000 mg, dengan durasi kerja 6-8 jam dan frekuensi pemberian 1

sampai 3 kali sehari, dimana menurut literatur metformin digunakan bersama makanan atau setelah makan untuk mencegah terjadinya efek samping yaitu gangguan gastrointestinal. Secara teori, kepatuhan pasien dalam menggunakan obat pada pasien DM tipe II memiliki hubungan yang signifikan terhadap tingkat kadar glukosa darah pada pasien Diabetes Mellitus. Dimana semakin tinggi tingkat kepatuhan pasien maka semakin baik kadar glukosa darah pasien atau semakin mencapai nilai normal (Ramadhan, dkk, 2015).

Pada saat pasien kontrol, peran tenaga kesehatan sangat berperan dalam edukasi cara penggunaan obat termasuk efek samping obat tersebut sehingga pasien dapat menggunakan obat secara tepat dan benar. Pada saat melakukan penelitian juga memberikan konseling untuk meningkatkan pengetahuan penderita mengenai metformin, diantaranya bahwa penggunaan metformin disarankan untuk diminum bersamaan atau 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 bersamaan atau sesudah makan, maka keluhan efek samping yang dialami mulai berkurang (Riwu, dkk, 2015).

Hal ini sesuai dengan referensi untuk meminimalkan atau mengurangi efek samping dari gangguan pada gastrointestinal, penggunaan metformin bersama makanan atau sesudah makan. 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 (Riwu, dkk, 2015)



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 (Riwu, dkk, 2015).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan studi literature efek samping metformin pada penderita DM tipe II terhadap faktor usia, dosis obat dan cara penggunaan obat pada penelitian ini sesuai data dari sumber rujukan (jurnal) yang sudah dipilih maka peneliti dapat menyimpulkan sebagai berikut :

- 1) Berdasarkan usia diketahui pada penderita DM tipe II yang paling beresiko terjadi efek samping yakni pada rentang usia 41-50 tahun (**80,7%**) dengan efek samping terbanyak adalah kembung (**47,4%**).
- 2) Berdasarkan dosis obat diketahui bahwa dosis obat yang paling banyak dikonsumsi oleh penderita DM tipe II yang menimbulkan efek samping yakni 2x500mg (**60,3%**) dengan efek samping terbanyak adalah kembung (**35,9%**).
- 3) Berdasarkan cara penggunaan obat diketahui bahwa penderita DM tipe II yang paling banyak mengalami efek samping dalam penggunaan obat metformin yakni setelah makan (**77,1%**) dengan efek samping terbanyak adalah kembung (**38,5%**) dan mual (**28,2%**).

#### **5.2 Saran**

##### **5.2.1 Bagi Akademik**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) hendaknya dapat menambah dan memperdalam tentang Sistematik Literatur *Review* pada Studi Literatur dalam pembelajaran

perkuliahan sehingga dapat menambah pengetahuan mahasiswa maupun dosen dalam mengembangkan suatu penelitian di bidang *study literature review*.

### **5.2.2 Bagi Peneliti Lanjutan**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) hendaknya di kembangkan lagi oleh peneliti selanjutnya dalam jumlah kasus terkini dengan data primer yang akurat dan dapat meneliti lebih dalam pada pasien yang menggunakan obat meformin rutin mengenai apakah ada efek jangka panjang atau ketergantungan obat jika penderita DM tipe II berhenti mengkonsumsi obat tersebut.

### **5.2.3 Bagi Masyarakat**

Karya Tulis Ilmiah (KTI) hendaknya dapat digunakan sebagai sumber acuan oleh pasien atau masyarakat dalam mengkonsumsi obat metformin dengan cara penggunaan yang benar dalam kehidupan sehari-hari.

## DAFTAR PUSTAKA

- Andayani, T.M., Ibrahim, M.I.M., dan Asdie, A.H., 2009, Pengaruh kombinasi terapi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes mellitus tipe 2, *Majalah Farmasi Indonesia*, 20(4).
- Amod A, Ascott-Evans BH, Berg GI, Blom DJ, Brown SL, Carrhill MM, Dave JA, Distiller LA, Ganie YN, Grobler N, Heilbrunn AG, Huddle KRL, Janse van Rensburg G, Jivan D, Joshi P, Khutsoane DT, Levitt NS, May WM, Mollentze WF, Motala AA, Paruk IM, Pirie FJ, Raal FJ, Rauff S, Raubenheimer PJ, Randeree HAR, Rheeder P, Tudhope L, Van Zyl DJ, Young M; Guideline Committee, 2012, The 2012 SEMDSA Guideline for the Management of Type 2 Diabetes (Revised), *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, 17(2).
- Brunner and Suddart, 2005, *Buku Ajar Keperawatan Instalasi Gawat Darurat*, Vol.3, Terjemah; Agung Wahyu, Buku Kedokteran, Edisi 8, EGC, Jakarta.
- Charles F. Lacy, Lora L. Armstrong, Morton P. Goldman, Leonard L. Lance, 2009-2010, *Drug Information Handbook – A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*, Edition 18, Lexi-Comp, American.
- Dipiro JT, Wells BG, Schwinghammer TL, Dipiro CV. 2009. *Pharmacotherapy Handbook*, Edition 7, The McGraw-Hill Companies, United States of America.
- Gunawan, S.G., Rianto, S., Nafrialdi, dan Elysaabeth, 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Gumantara, M.P.B. dan Oktarina, R.Z., 2017, Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2, *Majority*, 6 (1).
- Karam, J.H., dan Forsham, P.H., 1994, *Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus*, In: F.S Green Span And J.D Baxter (ed.), Basic and Clinical Endocrinology, 4<sup>th</sup> ed, Appleton and Lange, Norwalk, CT.
- Kartidjo, P., Puspawati, R., Sutarna, T.H., dan Purnamasari, N., 2014, Evaluasi Penggunaan Obat Penyakit Degeneratif Di Poliklinik Spesialis Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung, *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2 (1), 35-44.
- Kemenristekdikti, 2017, *Pedoman Publikasi Ilmiah*, diunduh <http://tisbag.ristekdikti.go.id> tanggal 15 juli 2020.
- Kitchenham, B., & S. Charters, 2007, Guidelines for Performing Systematic Literature Review in Software Engineering, In Technical Report, Ver 2.3, EBSE Technical Report.

- Kurniawan, I., 2010, Diabetes Melitus Tipe 2 pada Usia Lanjut, *Majalah Kedokteran Indonesia*, 60 (12), 576-584.
- Katzung, B.G., 2002, *Farmakologi Dasar & Klinik*, Edisi 8, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Terjemahan dari: Basic and Clinical Pharmacology, edition 8, EGC, Surabaya.
- Katzung, B.G., 2010, *Farmakologi Dasar dan Klinik*, EGC, Jakarta.
- Malinda, H., Rahmawati, dan Herman, H., 2015, Gambaran Penggunaan Obat Antidiabetik Pada Pengobatan Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Jalan Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, *As-Syifaa*, 07 (01).
- Muchid A, Umar F, Ginting NM, Basri C, Wahyuni R, Helmi R, Istiqomah SN, Lestari SB, Syamsudin F, Pamela DS, Astuti, Fitria B, Retnohidayati D, Masrul, 2005, *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*, Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Neal, M.J., 2006, *At a Glance Farmakologi Medis*, edisi 5, Erlangga, Jakarta.
- Parkeni, 2006, *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia*, EGC, Jakarta.
- Perkeni, 2015, *Pengenalan dan pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia*, Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Jakarta.
- Price, Sylvia A, dan Wilson L.M., 2003, *Konsep Klinis Proses-proses penyakit Patofisiologi*, edisi 6, EGC, Jakarta.
- Putra, R.J.S., Achmad, A., dan P. Hananditia, R., 2017, Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo, *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, 2(2).
- Ramadhan, A.M., Rijai, L., dan Liu, J.M., 2015, Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Puskesmas Temindung Samarinda, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, Vol 1. No 3.
- Rena, G., Hardie, D.G., dan Pearson, E.R., 2017, The Mechanism of Action of Metformin, *Diabetologia*, Vol. 60.
- Riwu, M., Subarnas, A., dan Lestari, K., 2015, Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Risiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2, *Farmasi Klinik Indonesia*, Vol. 4 No. 3.
- Rochmah, Wasilah, 2007, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, FKUI, Jakarta

- Saputri, S.W., Pratama, A.N.W., dan Holiday, D., 2016, Studi Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Hipertensi di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. H. Koesnadi Bondowoso Periode Tahun 2014, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4 (3).
- Sari, D.F., dan Hamidy, M.Y., 2016, POLA PENGGUNAAN OBAT ANTI Hiperglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2014, *Jom FK*, 3 (1).
- Tan, H.T., dan Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Tandiawan, F., 2017, Pengaruh Varian Organic Cation Transporter 1 (OCT-1) terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin, *CDK-254*, 44(7).
- Triplitt, C.L., Reasner, C.A., dan Isley, W.L., 2005, *Diabetes Mellitus In Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition (eds) JT Dipiro New York : McGraw – Hill Company
- Udayani, N.N.W., dan Meriyani, H., 2016, Perbedaan Efektivitas Penggunaan Obat Antidiabetik Oral Tunggal Dengan Kombinasi Pada Pasien DM Tipe 2 Di Upt. Puskesmas Dawan Ii Kabupaten Klungkung Periode November 2015- Pebruari 2016, *Medicamento*, 2 (2).
- Waspadji, Sarwono, Kartini Sukardji, Meida Octarina, 2004, *Pedoman Diet Diabetes Mellitus*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Zetira, Z., Rodiani., dan Fakhruddin, H., 2019, Pengaruh Metformin Terhadap Wanita Infertilitas dengan Sindrom Polikistik Ovarium, *Majority*, 8(1).

**L**

**A**

**M**

**P**

**I**

**R**

**A**

**N**

# Lampiran 1. Journal - Effect Of Metformin On Neurodegenerative Disease Among Elderly Adult US Veterans With Type II Diabetes Mellitus

Open access

Research

## BMJ Open Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus

Qian Shi,<sup>1</sup> Shuqian Liu,<sup>1</sup> Vivian A Fonseca,<sup>2,3</sup> Tina K Thethi,<sup>2,3</sup> Lizheng Shi<sup>1</sup>

**To cite:** Shi Q, Liu S, Fonseca VA, et al. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open* 2019;9:e024954. doi:10.1136/bmjopen-2018-024954

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024954>).

QS and SL contributed equally.

Part of the study results was presented as a podium presentation at the American Diabetes Association Annual Meeting (New Orleans in June 2016).

Received 17 July 2018  
Revised 7 March 2019  
Accepted 18 June 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to  
Dr Lizheng Shi;  
lshi1@tulane.edu

### ABSTRACT

**Objective** This study aimed to evaluate the association between metformin treatment and the risk of neurodegenerative disease (ND) among elderly adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Design/Setting/Participants** This retrospective longitudinal cohort study examined the effects of the length of metformin exposure on ND among elderly US veterans with T2DM and insulin treatment using the Veterans Affairs electronic medical record database.

**Primary and secondary outcome measures** The primary clinical outcome was defined as diagnosis of ND including dementia, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD) and mild cognitive impairment during the follow-up period. The secondary clinical outcomes were separately measured by AD, PD, HD, dementia and mild cognitive impairment.

**Result** Adjusted by propensity score weight, a total of 5528 patients (mean age, 63.2±10.9 years; male, 98%; white, 60%) with a median follow-up of 5.2 years were selected. Those with ND or other mental disorders at baseline or who were on insulin for less than two-thirds of the study period were excluded. The incidence rate of ND was 11.48 per 1000 person-years among patients with metformin treatment, compared with 25.45 per 1000 person-years for those without metformin. Compared with no metformin use, 2–4 years and >4 years of metformin exposure were significantly associated with lower risk of ND (adjusted HR (aHR)=0.62, 95% CI 0.45 to 0.85; aHR=0.19, 95% CI 0.12 to 0.31, respectively), while metformin exposure in the first 2 years showed no significant influence.

**Conclusion** We conclude that long-term metformin therapy (>2 years) was associated with lower incidence of ND among elderly veterans with T2DM. We need to conduct a study with more representative population and more robust method for causal inferences. Further investigation into the mechanism involved is needed along with randomised trials to confirm a potential neuroprotective effect of metformin.

### BACKGROUND

Neurodegenerative disease (ND) is an incurable and debilitating condition that results in progressive degeneration and/or death of neurons. ND, which primarily affects the

### Strengths and limitations of this study

- Large longitudinal cohort was used for evaluating the association between the length of metformin exposure and neurodegenerative disease (ND) among elderly adult veterans with type 2 diabetes mellitus.
- Propensity score weights were applied for balancing cohort demographics, clinical characteristics and antidiabetic medications at baseline.
- Serum vitamin B<sub>12</sub> level, which potentially influences ND, was not available in the Veterans Affairs electronic medical record (EMR) database.
- The study is a retrospective study using EMRs with limited ability to ascertain the medication exposure and ND outcomes.

neurons in the human brain and functioning, is an umbrella term for a range of conditions including dementia, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD) and mild cognitive impairment.

ND is highly prevalent among the elderly population, and leads to great economic burden for patients, their families and society because these patients need both extensive care and support. AD is the sixth leading cause of death in the USA. Up to 5.3 million Americans currently have AD.<sup>1</sup> PD, the second most common ND after AD,<sup>2</sup> affects about one million Americans. In 2010, 35.6 million people lived with dementia, and the number is expected to double every 20 years, reaching 65.7 million by 2030 and 115.4 million by 2050.<sup>3</sup> A study on the US Medicare beneficiaries in 2008 found that the adjusted prevalence of dementia was 8.24%, varying from 5.96% to 9.55% across states.<sup>4</sup> Additionally, costs were estimated at \$157–\$215 billion in 2010.<sup>5</sup>

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is found to precipitate the burden of ND by increasing the risk of all types of dementia, AD and mild cognitive impairment by about 1.5-fold.<sup>6–13</sup>

BMJ

Shi Q, et al. *BMJ Open* 2019;9:e024954. doi:10.1136/bmjopen-2018-024954

1

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2018-024954 on 30 July 2019. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on August 5, 2020 by guest. Protected by copyright.



## Lampiran 2. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo



PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA 2017, 2(2): 45-50

PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA

Available online at <http://.pji.ub.ac.id>



### Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo

Raden Joddy Utama Putra, Anisyah Achmad\*, Hananditia Rachma P

Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

#### INFO ARTIKEL

*Sejarah artikel:*  
Penerimaan naskah: 31 Maret 2017  
Penerimaan naskah revisi: 19 September 2017 Disetujui untuk dipublikasikan 29 September 2017

#### Kata kunci :

Algoritma Naranjo, efek samping, diabetes melitus.

#### ABSTRAK

Meningkatnya prevalensi penyakit diabetes melitus di Indonesia menyebabkan peningkatan penggunaan obat anti diabetes yang berpengaruh pada prevalensi kejadian efek samping. Untuk mengkaji efek samping pada penggunaan obat digunakan Algoritma Naranjo, yang merupakan skala resmi di Indonesia untuk mengukur potensi efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi efek samping terapi obat anti diabetes pada pasien diabetes melitus rawat jalan di Puskesmas Kota Malang. Penelitian ini dinyatakan laik etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya No. 215/EC/KEPK- S1-FARM/03/ 2015. Penelitian ini observasional menggunakan rancangan *purposive sampling* dengan kriteria inklusi pasien DM telah menggunakan terapi minimal 3 bulan dan menggunakan Algoritma Naranjo sebagai alat bantu pengukuran potensi efek samping. Penelitian ini dilakukan dengan cara wawancara terstruktur dan pengisian kuesioner oleh responden sebanyak 69 responden. Selanjutnya dilakukan penghitungan skor Algoritma Naranjo yang dicocokkan dengan skala potensi efek samping. Hasil penelitian menunjukkan efek samping potensial mual pada penggunaan Metformin 18,53% (*Definite*) dan Glimepiride 13,33% (*Definite*). Glibenklamid berpotensi menimbulkan efek samping hipoglikemia 15,79% (*Definite*). Kesimpulan penelitian adalah penggunaan obat anti diabetes dapat menimbulkan efek samping potensial berdasarkan pengukuran Algoritma Naranjo.

### Potential Side Effects of Anti-Diabetic Drug Therapy In Diabetes Mellitus Patients Based On Naranjo Algorithm

#### Key words:

Naranjo algorithm, side effects, diabetes mellitus.

#### ABSTRACT

The increasing prevalence of diabetes mellitus in Indonesia led to the increased use of anti-diabetic drugs that affect the prevalence of side effects of anti-diabetic drugs. To assess the side effects on drug use, used Naranjo Algorithm, which is the official scale in Indonesia for the assessment of potential side effects. This study aims to assess the potential side effects of anti-diabetic drug therapy in patients with diabetes mellitus outpatients. Ethical Clearance have accepted from Medical Faculty, University of Brawijaya. This study is an observational study with the sampling method is *purposive sampling*. The inclusion criteria is DM patients have been using therapy for at least 3 months. This research using Naranjo algorithm as a tool for measuring the potential side effects. It was conducted by interviews and questionnaires with respondents whose were 69 patients. The calculation of the total score and the Naranjo Algorithm matched to the scale of the potential side effects Naranjo. In the research found a potential side effect of the emergence of nausea in Metformin 18,52% (*Definite*) and Glimepiride 13, 33% (*Definite*). Glibenclamide potentially adverse effects of hypoglycaemia 15, 79% (*Definite*). It can be concluded that the use of anti-diabetic drugs can cause potential side effects is based on the measurement of Naranjo algorithm.

\* Corresponding author: Anisyah Achmad, Sp.FRS., Apt, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia Telp: +62-341-551611, Fax: +622-341-565420 E-mail address : [3littleangels@ub.ac.id](mailto:3littleangels@ub.ac.id)

## Lampiran 3. Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe II

M. Panji Bintang Gumantara dan Rasmi Zakiah Oktarlina | Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

### Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

M. Panji Bintang Gumantara<sup>1</sup>, Rasmi Zakiah Oktarlina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

#### Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kelainan metabolik yang mengalami peningkatan insidensi di seluruh dunia. Diabetes melitus tipe 2 ialah penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh resistensi hormon insulin dalam tubuh. Pengendalian kadar glukosa darah pasien, kini sudah banyak direkomendasikan terapi farmakologi yang berguna mengontrol gula darah pasien diabetes melitus tipe 2, baik dalam pengobatan monoterapi maupun dalam kombinasi terapi. Obat hipoglikemia oral (OHO) seperti sulfonilurea dan metformin tercatat memiliki efikasi baik dalam mengontrol glukosa darah pasien diabetes melitus. Monoterapi sulfonilurea banyak tercatat menyebabkan hipoglikemia bagi pasien diabetes melitus tipe 2 sedangkan pemberian metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 jarang dilaporkan menyebabkan hipoglikemia. Pada beberapa penelitian meta-analisis didapatkan efikasi yang lebih baik dalam pengontrolan glukosa darah pasien dengan kombinasi sulfonilurea-metformin dan tercatat hipoglikemia yang minimal. Pemberian terapi kombinasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 terbukti bermanfaat daripada monoterapi meskipun tetap menimbulkan efek samping berupa keluhan saluran pencernaan pada pasien.

**Kata kunci:** hipoglikemia, monoterapi, obat hipoglikemia oral

### Comparison of Monotherapy and Sulfonylurea-Metformin Combination Therapy to Patient with Type 2 Diabetes Mellitus

#### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disease that is increasing incidence in worldwide. Type 2 diabetes is metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels caused by insulin resistance in the body. Controlling blood glucose level of patients useful pharmacological therapy for control blood glucose patient with type 2 diabetes are now widely recommended, both in monotherapy and in combination therapy. Oral Hypoglycaemia drugs such as sulfonylurea and metformin was noted to have good efficacy in patient with type 2 diabetes control blood glucose. Sulfonylurea monotherapy notably cause hypoglycaemia in patient with diabetes while metformin are rare reported cause hypoglycaemia in patient with type 2 diabetes. In several studies meta-analysis were found a better efficacy in control patient's blood glucose levels in combination therapy with metformin and sulfonylurea and it was recorded a minimal hypoglycemia incidence. Combination therapy in patients with type 2 diabetes proved beneficial than monotherapy, and although still cause side effects such as gastrointestinal complaints sufferers.

**Keyword:** hypoglycemia, monotherapy, oral hypoglycemia drugs

Korespondensi : Muhammad Panji Bintang Gumantara, Alamat Jl. Nunyai Blok C No.30 B, HP 085768656681, e-mail gumantarapanji8@gmail.com

#### Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Beberapa tipe DM disebabkan karena interaksi kompleks genetik dan faktor-faktor lingkungan. Berdasarkan etiologi dari diabetes melitus, faktor yang berperan menimbulkan hiperglikemia mencakup penurunan sekresi hormon insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Kelainan metabolik juga berhubungan dengan penyakit DM yang merupakan penyebab perubahan patofisiologi sekunder pada berbagai sistem organ yang dapat menyebabkan kelainan yang

memberatkan individu yang menderita DM dan instalasi kesehatan. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyakit yang menyebabkan komplikasi seperti Penyakit Ginjal stadium akhir, amputasi ekstremitas bawah nontraumatik, dan kebutaan. DM pun menjadi faktor predisposisi penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

Diabetes melitus diklasifikasikan berdasarkan proses patogenik timbulnya hiperglikemia. Dua kategori klasifikasi DM berdasarkan tipe 1 dan tipe 2.<sup>2</sup> Kedua tipe diabetes sama-sama mengalami fase abnormalitas metabolik glukosa. DM tipe 1 merupakan hasil dari penurunan kadar insulin pankreas, baik dalam kadar hampir tidak

## Lampiran 4. Pengaruh Varian *Organic Cation Transporter 1* (OCT1) terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT



Akreditasi PP IAI-2 SKP

### Pengaruh Varian *Organic Cation Transporter 1* (OCT-1) terhadap Bioavailabilitas dan Intoleransi Metformin

Fedrick Tandiawan

RS Awal Bros Panam, Pekanbaru, Riau, Indonesia

#### ABSTRAK

Metformin, suatu derivat biguanid merupakan agen terapi oral hiperglikemia-untuk diabetes tipe 2. Respons individu terhadap metformin memiliki perbedaan satu sama lain yang signifikan. Heterogenitas ini dapat dijelaskan oleh faktor genetik yang mempengaruhi transporter obat tersebut. Salah satunya adalah OCT1 yang diekspresikan di enterosit, sel hepar, dan ginjal. Variasi genotip, disfungsi OCT1, dan obat penghambat OCT1 dapat mempengaruhi bioavailabilitas metformin dan efek klinisnya.

**Kata kunci:** Bioavailabilitas, diabetes melitus, metformin, *organic cation transporter 1*

#### ABSTRACT

Metformin, a biguanid derivate is an oral antihyperglycemic drug for type 2 diabetes mellitus treatment. Response to metformin varies significantly at individual level. This heterogeneity may be explained by genetic factors that influence drug transporters. One of the transporters - OCT1, is expressed on enterocytes, hepatocytes, and kidney. Genotype variants, OCT1 dysfunction, and OCT1 inhibitors may change the bioavailability of metformin and its clinical effects. **Fedrick Tandiawan. The Significance of Organic Cation Transporter 1 (OCT-1) Variance on Metformin Bioavailability and Tolerance**

**Keywords:** Bioavailability, diabetes mellitus, metformin, organic cation transporter-1

#### INTRODUKSI

Metformin merupakan obat untuk terapi oral hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2. Metformin bermanfaat mengontrol hemoglobin A1c, berat badan, dan mortalitas kardiovaskular.<sup>1</sup> Penelitian menunjukkan bahwa metformin juga memiliki peran mengurangi berat badan dan proteksi terhadap keganasan.<sup>2</sup> Metformin merupakan agen antidiabetik yang paling banyak diresepkan untuk pasien DM baik sebagai monoterapi maupun kombinasi.<sup>3</sup>

Respons individu terhadap metformin memiliki perbedaan satu sama lain yang signifikan, dapat karena faktor genetik. Sebagian besar penelitian sedang menjajaki gen yang terlibat dalam farmakokinetik metformin.<sup>4</sup> Penelitian genomik dilakukan untuk memberikan gambaran dan menerangkan mekanisme

kerja metformin dalam ruang intrasel.

#### Farmakokinetik dan Farmakodinamik Metformin

Metformin menurunkan kadar gula darah dengan beberapa cara. Cara kerja utamanya yaitu menekan produksi glukosa hepar (glukoneogenesis) dan memperbaiki resistensi insulin di sel otot dan hepar.<sup>5,6</sup> Selain itu, metformin mengurangi absorpsi glukosa di usus dan menstimulasi sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas.<sup>7</sup>

Metformin per oral hanya sekitar 70% diabsorpsi oleh usus melalui proses difusi.<sup>8</sup> Di lambung, obat tersebut merangsang sekresi *ghrelin* dan asam lambung. Di duodenum, terjadi penurunan sekresi *vasoactive intestinal peptide* (VIP) dan peningkatan sekresi serotonin; sedangkan di ileum, metformin

menghambat degradasi GLP-1 dan juga menghambat absorpsi vitamin B12 serta garam empedu.<sup>9</sup>

Absorpsi metformin dalam usus membutuhkan peran transporter antara lain PMAT, OCT3, dan OCT1.<sup>3</sup> *Plasma membrane monoamine transporter* (PMAT/SLC29A4) diekspresikan di sisi luminal enterosit. OCT3/SLC22A3 diekspresi di *brush border* enterosit dan mungkin berkontribusi dalam ambilan metformin. OCT1/SLC22A1 diekspresikan di membran basolateral dan sitoplasma sel enterosit, dapat memfasilitasi transfer metformin dari enterosit ke dalam ruang interstisial (**Gambar 1**).

*Uptake* metformin oleh sel hepar ditentukan oleh transporter-nya, yaitu OCT1.<sup>11</sup> *Organic cation transporter* (OCT-1), yang secara

Alamat Korespondensi email: fe.tangents91@live.com

**Lampiran 5. Pola Penggunaan Obat Anti Hiperglikemik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II Rawat Inap Rumah sakit X Pekanbaru Tahun 2014**

***POLA PENGGUNAAN OBAT ANTI HIPERGLIKEMIK ORAL  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT INAP  
DI RUMAH SAKIT X PEKANBARU TAHUN 2014***

**Firni Dwi Sari**

**Inayah**

**M. Yulis Hamidy**

[firmidwisari@yahoo.co.id](mailto:firmidwisari@yahoo.co.id)

---

**ABSTRACT**

Oral anti-hyperglycemic drug is one of the pharmacological treatment of type 2 diabetes melitus (DM). Oral anti-hyperglycemic is use when the patient fails to respond at least three months of carbohydrates low diet and energy with physical activity is recommended, after which efforts lifestyle changes, the blood glucose levels constant above 200 mg/dL and HbA1c above 6.5%. This study was purposed to determine the pattern of oral anti-hyperglycemic in hospitalized patients with Type 2 Diabetes Melitus at Ibnu Sina Islamic Hospital Pekanbaru at 2014. The type of research was descriptive. The samples are 65 people included all hospitalized patients with type 2 diabetes melitus according to inclusion and exclusion criteria. Data retrieved from the medical records of hospitalized patients with type 2 diabetes melitus in Ibnu Sina Islamic Hospital Pekanbaru period from January to December 2014. The most characteristics of subject was average of age 56.83 ( $\pm$  10.84) years, the average of random blood glucose level 290.91 ( $\pm$  124.5) mg/dL, female sex (55.4%), not working (39.6%), BPJS and personal finance (46.2%), and diagnosis of hospitalized patients type 2 diabetes melitus with other diseases (49,2%). The most oral anti-hyperglycemic drug used is inhibitor of gluconeogenesis (54.1%), the most daily doses of oral anti-hyperglykemic drug was metformin 1000 - 1500 mg/day (35,4%). The most administration of oral anti-hyperglykemic drug is oral single drug (60%).

**Keywords:** pattern, oral anti-hyperglycemic drug, type 2 diabetes melitus

## Lampiran 6. Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, dan Dosis Obat Metformin terhadap Resiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II

Jurnal Farmasi Klinik Indonesia, September 2015

Tersedia online pada:

Vol. 4 No. 3, hlm 151–161

<http://ijcp.or.id>

ISSN: 2252–6218

DOI: 10.15416/ijcp.2015.4.3.151

Artikel Penelitian

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

Magdarita Riwu<sup>1</sup>, Anas Subarnas<sup>2</sup>, Keri Lestari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Nusa Cendana, Kupang, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas 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 dititirasi 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:* jhonne1404@gmail.com

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

## Lampiran 7. Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II Di Puskesmas Temindung Samarinda

### KAJIAN PENGGUNAAN OBAT HIPOGLIKEMIK ORAL PADA PASIEN DIABETES MELLITUS TIPE 2 DI PUSKESMAS TEMINDUNG SAMARINDA

Adam M. Ramadhan, Laode Rijai, Jeny Maryani Liu

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan FARMAKA TROPIS Fakultas Farmasi

Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur

email: [adam@farmasi.unmul.ac.id](mailto:adam@farmasi.unmul.ac.id)

#### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian dengan judul Kajian Penggunaan Obat Hipoglikemik Oral pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Temindung Samarinda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui besarnya persentase tingkat kepatuhan pasien DM tipe 2 dalam penggunaan Obat Hipoglikemik Oral (OHO), mengetahui bahwa pasien DM tipe 2 telah memenuhi kriteria tepat obat dan tepat dosis pada penggunaan OHO di Puskesmas Temindung. Penelitian ini bersifat analitik observasional, pengambilan data dilakukan secara *cross sectional* pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi. Data ini diambil pada bulan Juni hingga Juli 2014. Analisa penelitian ini meliputi kategori tepat obat, tepat dosis dan kepatuhan pasien. Analisis data selanjutnya dilakukan secara analitik dengan menghitung persentase kategori yang diambil. Obat yang digunakan adalah dari golongan biguanid dan sulfonilurea. Obat dari golongan biguanid adalah metformin 500 mg. Dari golongan sulfonilurea adalah glibenklamid 5 mg dan glimepirid 2 mg. Obat yang telah digunakan memenuhi kriteria tepat obat dan tepat dosis. Sebagian besar pasien dengan persentase 60% memiliki tingkat kepatuhan yang rendah.

**Kata Kunci:** Diabetes mellitus, DM tipe 2, Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

#### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2005 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Soegondo, 2009).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2003, menyatakan bahwa prevalensi diabetes mellitus di dunia adalah 5,1% atau sekitar 194 juta penduduk menderita diabetes mellitus pada kelompok umur

20 sampai 79 tahun. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi sekitar 333 juta orang pada tahun 2025 atau prevalensi sekitar 6,3% populasi dewasa dunia (Goldstein dan Muller, 2008).

Kriteria diagnosis diabetes mellitus adalah terdapat gejala DM dan kadar random plasma glukosa sebesar  $\geq 200$  mg/dl, kadar glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dl, kadar glukosa 2 jam setelah tes toleransi glukosa  $\geq 200$  mg/dl dan kadar glikosilat hemoglobin atau HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  (Priyanto, 2008).

#### METODE PENELITIAN

##### Instrumen Penelitian

Kuisisioner kepatuhan *Medication Morisky Adherence Scale-8* (MMAS-8),

## Lampiran 8. Evaluasi Penggunaan Obat Penyakit Degeneratif Di Poliklinik Spesialis Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung

KARTIKA JURNAL ILMIAH FARMASI, Jun 2014, 2 (1), 35-44  
ISSN 2354-6565

35

### EVALUASI PENGGUNAAN OBAT PENYAKIT DEGENERATIF DI POLIKLINIK SPESIALIS RAWAT JALAN RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. HASAN SADIKIN BANDUNG

**Pudjiastuti Kartidjo, Ririn Puspawati, Titta H. Sutarna, Nira Purnamasari**

Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani  
e-mail : pudjiastu@yahoo.co.id

#### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian evaluasi penggunaan obat penyakit degeneratif di Poliklinik Spesialis Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung, dengan tujuan untuk mengetahui kerasionalan penggunaan obat yang diresepkan dan digunakan untuk kasus penyakit degeneratif yaitu penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2. Metode penelitian meliputi penelusuran pustaka, penetapan kriteria pasien dan kriteria obat, penyusunan kriteria penggunaan obat untuk penyakit Diabetes Mellitus Tipe 2, pengumpulan data, serta analisis data secara kuantitatif dan kualitatif. Data diambil secara retrospektif dari data Instalasi Farmasi dan data rekaman medik selama periode 14 Januari sampai dengan 31 Mei 2013. Analisa kuantitatif dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan obat oleh pasien berdasarkan usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, agama, diagnosis, golongan obat, dan bentuk sediaan. Analisa kualitatif dilakukan untuk mengetahui ketepatan indikasi, dosis, aturan pakai, lama pengobatan; kejadian duplikasi, efek samping obat dan interaksi obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua obat Anti Diabetes Mellitus yang digunakan tepat indikasi, terdapat 1 kasus yang kurang dosis, dan terdapat 4 aturan pakai yang kurang tepat. Lama pengobatan telah tepat, dan tidak ditemukan kejadian duplikasi pada pemberian obat. Terdapat 33 kejadian interaksi obat yang digolongkan berdasar intensitas interaksi yaitu terdiri dari 3 kejadian interaksi obat serius, 17 signifikan dan 13 minor. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa perlu selalu dilakukan pengkajian resep lebih mendalam, terutama pada aturan pakai obat dan interaksi obat yang terjadi pada kasus Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan komplikasi dan penyakit penyerta.

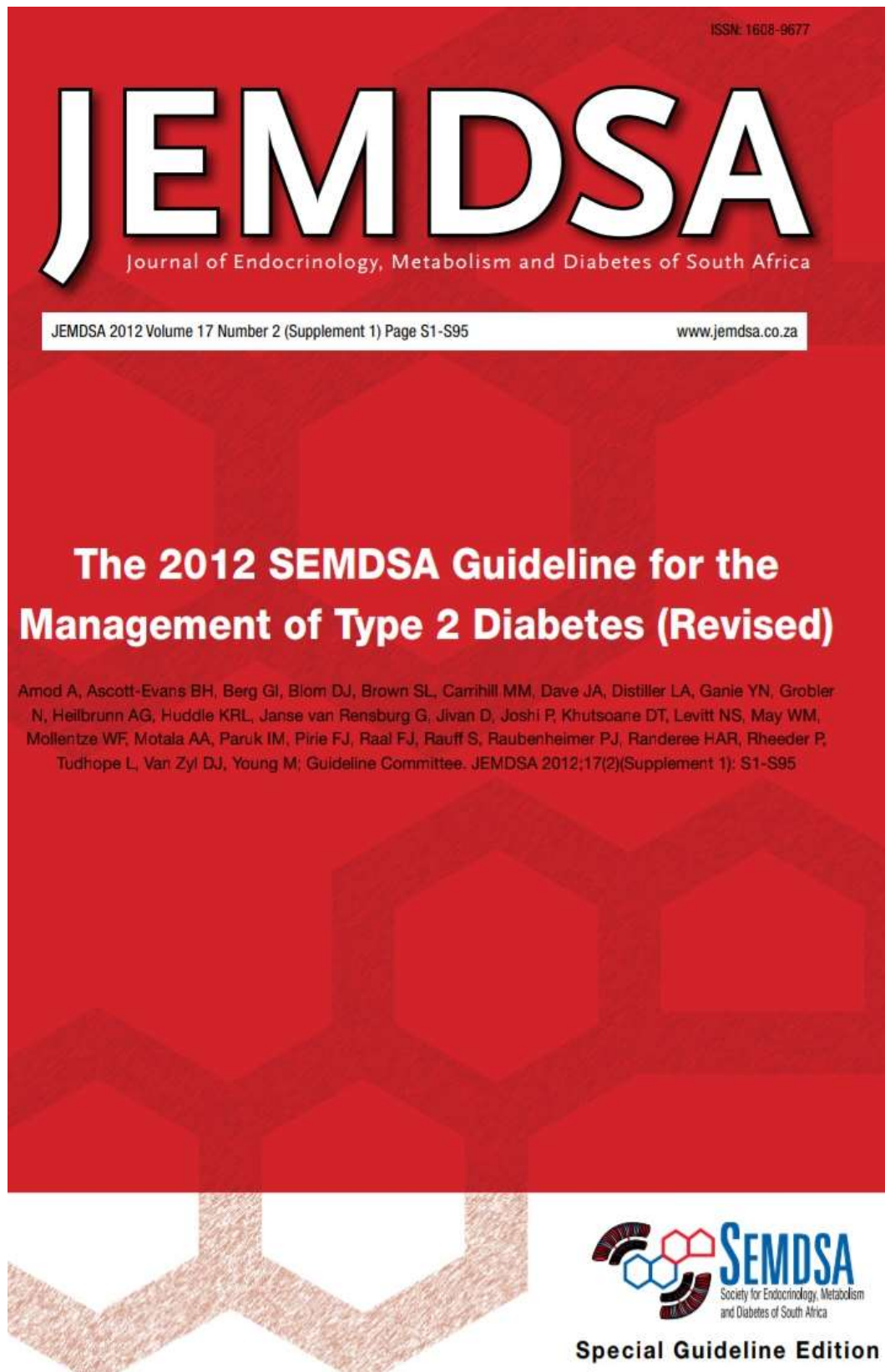
**Kata kunci** : Kerasionalan Penggunaan Obat, Evaluasi Penggunaan Obat, Diabetes Mellitus Tipe 2

#### ABSTRACT

The Drug Utilization Evaluation on degenerative diseases at Polyclinic Out Patient Specialistic Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung had been studied, with the purpose to know the rationality of the prescription and the used of medication focusing on Diabetes Mellitus Type 2 cases. The research method included study of literature, determination of patient and drug criterias, compiled of drug used criteria, data collection, and data analysis quantitatively and qualitatively. Data collected retrospectively from the drug had been taken from Pharmacy Department and patient medical record, during January 14 up to May 31 in 2013. Quantitative analysis was carried out to know the used of drug by patient based on aged, gender, education, occupation, religion, diagnosis, drug classification, and dosage form. Qualitative analysis was carried out to know the accuracy of indications, doses, administration, duration, an occurrence of duplications, adverse drug reactions and drug interactions. The studied showed that all anti Diabetes Mellitus were used with correct indications and no contraindications, there was 1 case under dose, 4 cases incorrect administration. The duration of medication was correct and there was no occurrence of duplication. There were 33 occurrences of drug interactions which classified into 3 groups based on severity of drug interaction those were 3 serious, 17 significans, and 13 minors. The conclusion based on the study were the deep

Pudjiastuti dkk.

**Lampiran 9. The 2012 SEMDSA Guideline for the Management of Type II Diabetes (Revised)**





## Lampiran 10. Pengaruh Kombinasi Terapi Sulfonilurea, Metformin, dan Acarbose pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II

*Majalah Farmasi Indonesia, 20(4), 224 - 230, 2009*

### **Pengaruh kombinasi terapi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien diabetes mellitus tipe 2**

### **The effect of combination therapy of sulfonylurea, metformin, and acarbose in type 2 diabetes mellitus patients**

**Tri Murti Andayani<sup>1, 2\*</sup>, Mohamed Izham Mohamed Ibrahim<sup>2</sup> dan Ahmad H. Asdie<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Discipline of Social & Administrative Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia

<sup>3</sup> RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

---

#### **Abstrak**

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang melibatkan gangguan multipatofisiologis. Dengan berkembangnya penyakit, akan terjadi penurunan fungsi sel  $\beta$  secara progresif, sehingga pada beberapa kasus, pasien dengan terapi antidiabetika oral selain membutuhkan peningkatan dosis, juga penambahan antidiabetik kedua maupun ketiga. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan kombinasi tiga antidiabetika oral dengan sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien dengan kontrol glikemia yang buruk. Penelitian ini menggunakan rancangan observasional, data diambil secara prospektif pada 49 pasien diabetes mellitus tipe 2 di Bagian Endokrinologi RSUP Dr Sardjito mulai bulan Mei 2007 sampai dengan September 2008. Pasien hipertensi yang terkontrol dengan antihipertensi dimasukkan sebagai subyek penelitian. Pasien yang mengalami gangguan gastrointestinal tidak diikuti dalam penelitian ini. Data diambil pada awal masa observasi, bulan ketiga, dan bulan keenam, meliputi nilai HbA<sub>1c</sub>, kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah post-prandial, terjadinya hipoglikemia, dan efek samping yang terjadi. Penelitian dilakukan pada 49 pasien, 22 laki-laki dan 27 perempuan, dengan umur rata-rata 62,84  $\pm$  7,85 tahun dan sudah menderita diabetes selama 11,92  $\pm$  6,09 tahun. Nilai HbA<sub>1c</sub> awal sebesar 8,08  $\pm$  1,89 %, meningkat secara bermakna menjadi 8,73  $\pm$  2,37 % pada bulan keenam ( $p < 0,05$ ). Hanya 32,98 % dari subyek penelitian yang mencapai nilai HbA<sub>1c</sub> < 7 %. Kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah post-prandial masing-masing meningkat dari 160,39  $\pm$  60,25 mg/dL menjadi 170,71  $\pm$  56,60 mg/dL dan 210,31  $\pm$  75,88 mg/dL menjadi 218,67  $\pm$  75,03 mg/dL. Acarbose menyebabkan efek samping flatulensi (46 %) dan kembung (12 %), metformin menyebabkan efek samping flatulensi (12 %), mual (14 %), diare (2 %) dan nyeri perut (6 %). Pemberian kombinasi sulfonilurea, metformin, dan acarbose pada pasien dengan kontrol glikemia yang buruk meningkatkan risiko terjadinya efek samping obat.

**Kata kunci** : kombinasi tiga antidiabetika, kontrol glikemia, diabetes mellitus tipe 2

#### **Abstract**

Diabetes mellitus is a complex disorder that involves multiple pathophysiological defects. As the disease progresses, further functional decline in  $\beta$ -cell is apparent. In most cases, patients on oral antidiabetic therapy will require not only an increase in dose, but also the addition of a second or third oral agent. The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of triple therapy with sulfonylurea, metformin, and acarbose in patients with poorly controlled glycemia. The study design was a prospective observational study in