

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau kerja insulin, atau keduanya. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) mencakup 90–95% dari seluruh kasus DM yang memiliki defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin perifer. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2014 terdapat 422 juta penderita diabetes di seluruh dunia, dengan proporsi tertinggi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Prevalensi diabetes di Indonesia berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) sangat tinggi mencapai 19,4 juta penduduk pada tahun 2021 menempatkan Indonesia sebagai negara dengan jumlah penderita tertinggi kelima di dunia.¹⁻³

Pengelolaan DMT2 yang tepat penting untuk mencapai target glikemik dan memperlambat terjadinya komplikasi. Tatalaksana DMT2 meliputi terapi nonfarmakologi seperti terapi nutrisi medis, latihan fisik, dan edukasi serta terapi farmakologi berupa obat oral atau insulin, yang diberikan bila terapi nonfarmakologi tidak mampu mengendalikan kadar glukosa darah. Obat hipoglikemik oral (OHO) dapat digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dua hingga tiga jenis obat.^{4,5}

Metformin merupakan OHO yang paling banyak digunakan dan direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada DMT2 oleh American Diabetes Association (ADA). Berdasarkan *Global Report on Diabetes* tahun 2016 sebanyak

145 negara (82%) termasuk Indonesia, melaporkan metformin merupakan OHO yang paling banyak digunakan sebagai pilihan pertama pada fasilitas layanan primer di berbagai negara. Di Amerika Serikat, penggunaan metformin sebagai terapi pilihan pertama meningkat menjadi 77% pada tahun 2016. Hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan bahwa 74,8% pasien DM di Indonesia menerima OHO, terutama golongan biguanid dan sulfonilurea. Studi pada pasien DMT2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang oleh Utami *et al* (2019) menunjukkan bahwa kombinasi metformin dan glimepirid merupakan pola penggunaan OHO terbanyak, yaitu sebesar 47,8%.⁶⁻⁸

Meskipun metformin banyak digunakan, sekitar 20–30% pasien mengalami efek samping gastrointestinal. Studi prospektif oleh Alibrahim *et al* (2023) tentang pemberian metformin pada DMT2 baru dikenal, diare adalah efek samping paling sering terjadi (17,6%), diikuti keluhan mual (16,9%), dan nyeri ulu hati (11,5%). Sebagian besar efek samping umumnya bersifat ringan. Namun, penggunaan jangka panjang metformin dapat menyebabkan penurunan kadar vitamin B12 yang bersifat asimtomatik dan sulit terdeteksi tanpa evaluasi khusus. Sekitar 6-30% pasien DMT2 dilaporkan mengalami penurunan kadar vitamin B12 akibat penggunaan metformin jangka panjang.⁹⁻¹¹

Vitamin B12 (kobalamin) adalah mikronutrien esensial larut air yang penting untuk sintesis DNA, eritropoiesis, sistem saraf, serta metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat. Vitamin B12 hanya diperoleh melalui konsumsi protein hewani. Defisiensinya dapat disebabkan oleh asupan yang tidak adekuat, malabsorpsi, penggunaan obat-obatan, penyakit gastrointestinal, atau kelainan genetik yang memengaruhi penyerapan dan metabolisme kobalamin. Penggunaan

jangka panjang metformin, *proton pump inhibitor* (PPI), dan *histamine-2 receptor antagonist* (H₂RA) telah dikaitkan dengan penurunan absorpsi vitamin B12.¹²⁻¹⁴

Asupan vitamin B12 dari makanan merupakan faktor penting dalam menentukan status kobalamin dalam tubuh. *Institute of Medicine* merekomendasikan asupan harian vitamin B12 sebesar 2,4 µg untuk orang dewasa. Populasi Indonesia memiliki proporsi pengeluaran untuk pangan sumber protein hewani yang relatif rendah. Data menunjukkan bahwa pengeluaran rumah tangga Indonesia untuk ikan, udang, dan kerang hanya 7,3%, telur dan susu 6,08%, serta daging 4,46% dari total pengeluaran per kapita sebulan. Di Sumatera Barat, konsumsi protein total hanya 51,67 gram/kapita/hari, masih di bawah standar Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi sebesar 57 gram/kapita/hari. Kondisi ini dapat berkontribusi terhadap status vitamin B12 pada populasi tersebut.^{12,15,16}

Penilaian asupan diet menjadi komponen krusial untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko kumulatif tinggi, yaitu mereka dengan asupan diet rendah yang dikombinasikan dengan malabsorpsi akibat metformin. Studi oleh Sugawara *et al* (2020) di Jepang menunjukkan Rerata kadar vitamin B12 pada DMT2 dengan metformin adalah $518,4 \pm 293,6$ pg/ml dan risiko defisiensi vitamin B12 tampak rendah pada populasi dengan pola diet berbasis ikan yang kaya vitamin B12. Studi Reinstatler *et al* (2012) juga menemukan bahwa pasien DMT2 dengan metformin yang mengonsumsi vitamin B12 kurang dari 6 mcg/hari dari suplemen memiliki risiko defisiensi hampir 8 kali lebih tinggi dibandingkan yang mengonsumsi dosis lebih dari 25 mcg/hari, menunjukkan efek protektif asupan adekuat terhadap defisiensi. Populasi Indonesia, dengan prevalensi konsumsi protein hewani yang

lebih rendah, memiliki risiko penurunan kadar B12 yang lebih tinggi sehingga diperlukan penilaian asupan diet vitamin B12.

Food Frequency Questionnaire (FFQ) merupakan metode untuk menilai asupan vitamin B12 jangka panjang karena mampu menangkap pola diet selama 3-12 bulan, sesuai dengan jendela paparan yang relevan untuk perkembangan defisiensi B12 akibat metformin. Jika dibandingkan dengan *24-hour food recall* yang hanya menangkap asupan hari tertentu dan memerlukan 3-8 kali pengulangan untuk memperkirakan asupan habitual, FFQ *lebih cost-effective* dan praktis untuk dilakukan. Meskipun FFQ memiliki keterbatasan terkait *recall bias* dan estimasi porsi, metode ini telah digunakan untuk menilai asupan vitamin B12 pada berbagai populasi Asia, termasuk studi Mearns dan Rush (2017) pada wanita Asia Selatan yang menunjukkan korelasi positif moderat antara FFQ dengan serum B12 dan holotranskobalamin, serta studi Almatrafi *et al* (2022) di Arab Saudi yang menggunakan FFQ untuk menilai asupan B12 pada pasien DMT2 dengan metformin sehingga kadar vitamin B12 yang didapatkan dapat ditentukan akibat metformin atau adanya asupan diet yang kurang.^{17,18}

Defisiensi vitamin B12 akan mengganggu dua jalur enzimatik, yaitu adenosilkobalamin dan metilkobalamin yang penting pada proses seluler. Gangguan pada kedua jalur ini mengakibatkan akumulasi homosistein dan MMA intraseluler. Akumulasi homosistein di dalam sel akan dikeluarkan ke sirkulasi secara aktif melalui sistem transporter asam amino sehingga dapat dideteksi di dalam darah.¹⁴

Status vitamin B12 yang rendah umumnya didefinisikan dengan kadar serum total ≤ 220 pmol/L yang memiliki spesifisitas $>95\%$ dalam menentukan

defisiensi di jaringan. Namun, kadar B12 dalam serum tidak selalu menggambarkan status B12 di seluler. Pemeriksaan ini mengukur total vitamin B12 yang beredar dalam sirkulasi, di mana sekitar 70%-80% vitamin B12 terikat pada haptokorin dan tidak tersedia secara biologis untuk pengambilan oleh sel. Oleh karena itu, pemeriksaan komprehensif dan akurat terhadap status vitamin B12 di jaringan harus mencakup satu biomarker vitamin B12 yang bersirkulasi (total vitamin B12 serum) dan satu biomarker fungsional vitamin B12, seperti homosistein (Hcy) atau *methylmalonic acid* (MMA). Pemeriksaan biomarker homosistein dan MMA lebih sensitif dalam mendeteksi defisiensi vitamin B12 dibandingkan pengukuran kadar B12 serum saja. Pada kasus defisiensi B12 ditemukan peningkatan kadar MMA sebesar 98,4% dan homosistein sebesar 95,9%.¹⁹⁻²¹

Nilai batas normal kadar homosistein dalam darah adalah $<15 \mu\text{mol/L}$. Keadaan peningkatan kadar homosistein dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif dan apoptosis seluler. Peningkatan homosistein juga menyebabkan demielinasi sistem saraf, yang dapat berujung pada neuropati perifer, gangguan neurokognitif, serta kelainan hematologis seperti anemia megaloblastik dan hipersegmentasi neutrofil. Selain itu, hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen kerusakan vaskular seperti aterosklerosis, serta berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit ginjal kronis, dan gangguan gastrointestinal.^{22,23}

Penggunaan metformin jangka panjang dapat menurunkan kadar vitamin B12 melalui beberapa mekanisme, antara lain penurunan motilitas usus halus dengan pertumbuhan bakteri berlebih, gangguan metabolisme dan reabsorpsi asam empedu, akumulasi B12 di hepar, serta penurunan sekresi *intrinsic factor* (IF).

Namun, mekanisme yang paling banyak diterima adalah gangguan pengikatan kompleks IF–vitamin B12 dengan reseptor kubilin di ileum, akibat metformin yang bersifat antagonis terhadap kalsium. Hal ini menghambat proses endositosis vitamin B12 yang bergantung pada kalsium.^{24,25}

Beberapa penelitian melaporkan bahwa kadar vitamin B12 serum berbanding terbalik dengan durasi dan dosis penggunaan metformin. Studi yang dilakukan Huynh *et al* (2024), didapatkan pasien dengan kadar vitamin B12 <300 pg/ml sebesar 18,6% dan penggunaan metformin dengan dosis >1000 mg/hari memiliki risiko 4,1 kali lebih besar mengalami penurunan kadar vitamin B12. Temuan ini sesuai dengan studi Kim *et al* (2019) yang melaporkan sebanyak 22,2% pasien yang mendapat metformin jangka panjang memiliki kadar serum vitamin B12 <300 pg/ml. Pasien yang menerima dosis metformin ≥ 2000 mg/hari memiliki risiko 8,67 lebih besar mengalami penurunan kadar vitamin B12 dibandingkan dengan kelompok dengan dosis harian <1000 mg. Namun, pada studi ini tidak ditemukan korelasi antara lama penggunaan metformin dengan penurunan kadar vitamin B12.^{11,26}

Penelitian uji acak terkendali dengan plasebo yang dilakukan oleh De Jager *et al* (2010) terhadap 390 pasien DMT2 menunjukkan bahwa penggunaan metformin selama 4,3 tahun menyebabkan penurunan kadar vitamin B12 yang signifikan sebesar 19% dari nilai awal ($p < 0,001$). Hasil yang serupa dengan studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh de Groot-Kamphuis *et al* yang menemukan pasien DMT2 dengan metformin jangka panjang (median 4,9 tahun) dengan kadar vitamin B12 <150 pmol/l sebanyak 14,1%, lebih banyak dibandingkan pasien tanpa metformin (4,4%).^{27,28}

Pada studi tahun 2016 oleh Aroda *et al* didapatkan sebanyak 19,1% pasien dengan penurunan kadar vitamin B12 hingga ≤ 298 pg/ml setelah 5 tahun penggunaan metformin dibandingkan pasien yang tidak diberikan (9,5%, $p < 0,01$). Hasil ini konsisten dengan temuan Ko *et al* yang menunjukkan risiko defisiensi vitamin B12 meningkat hingga 10 kali lipat lebih tinggi pada dosis > 1.000 mg/hari selama $\geq 45,5$ bulan. Studi Reinstatler *et al* (2012) melaporkan bahwa prevalensi defisiensi vitamin B12 meningkat seiring lamanya penggunaan metformin, yaitu sebesar 4,1% pada durasi < 1 tahun dan 6,3% pada 1–3 tahun. Temuan ini mengindikasikan bahwa risiko penurunan kadar B12 dapat muncul sejak tahun pertama penggunaan metformin.^{29–31}

Studi oleh Wile *et al* (2010) pada 122 pasien DMT2 menunjukkan bahwa kadar median homosistein pada kelompok yang menerima metformin secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa metformin (11,6 vs 8,4 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$) dengan proporsi peningkatan kadar homosistein ($> 13,7$ $\mu\text{mol/l}$) yang juga lebih tinggi (25% vs 1%; $p < 0,001$). Terdapat korelasi positif antara dosis kumulatif metformin dengan kadar serum homosistein ($p < 0,001$). Hasil ini sesuai dengan temuan Sato *et al* (2013) bahwa terdapat korelasi positif penggunaan metformin dengan rasio molar Hcy/B12 ($r: 0,27$; $p=0,02$) serta hubungan independen metformin terhadap risiko peningkatan kadar homosistein (OR 2,84; $p=0,04$). Terdapat juga korelasi negatif kadar vitamin B12 dengan homosistein ($r: -0,34$; $p < 0,01$). Studi meta-analisis yang dilakukan Zhang *et al* (2016) juga menunjukkan bahwa rerata kadar homosistein meningkat sebesar 1,07 $\mu\text{mol/L}$ pada kelompok dengan dosis metformin ≥ 2000 mg/hari, dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah (95% CI= 0,17 - 2,3 $\mu\text{mol/L}$).^{32–34}

Studi Sahin *et al* menyelidiki pengaruh pengobatan 6 minggu dengan metformin terhadap konsentrasi homosistein pada pasien DMT2 yang baru didiagnosis dan didapatkan pengobatan metformin dikaitkan dengan peningkatan signifikan homosistein serum 2,36 $\mu\text{mol/l}$ (24,37%). Hasil yang serupa didapatkan juga pada studi Esmailzadeh *et al* (2017) yaitu terdapat peningkatan signifikan kadar homosistein serum setelah 6 bulan pemberian metformin pada kelompok *overweight/obesitas* dengan *polycystic ovarian syndrome* (PCOS) ($p=0,01$).^{35,36}

Berdasarkan uraian di atas, penggunaan metformin jangka panjang dan asupan vitamin B12 yang rendah pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat menurunkan kadar vitamin B12 serta meningkatkan kadar homosistein. Hingga saat ini, belum terdapat penelitian pada populasi Indonesia yang secara spesifik menilai kadar vitamin B12 dan homosistein pada pengguna metformin jangka panjang. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti perbedaan kadar vitamin B12 serum, homosistein serum, dan asupan vitamin B12 berdasarkan lama penggunaan metformin pada pasien DMT2.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar vitamin B12 serum, homosistein serum, dan asupan vitamin B12 berdasarkan lama penggunaan metformin pada pasien DMT2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar vitamin B12 serum dan homosistein serum berdasarkan lama penggunaan metformin pada pasien DMT2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar vitamin B12 serum pada pasien DMT2 yang mendapat metformin selama < 1 tahun, 1 – 2 tahun, dan > 2 tahun.
2. Mengetahui kadar homosistein serum pada pasien DMT2 yang mendapat metformin selama < 1 tahun, 1 – 2 tahun, dan > 2 tahun.
3. Mengetahui perbedaan kadar vitamin B12 serum pada pasien DMT2 yang mendapat metformin selama < 1 tahun, 1 – 2 tahun, dan > 2 tahun.
4. Mengetahui perbedaan kadar homosistein serum pada pasien DMT2 yang mendapat metformin selama < 1 tahun, 1 – 2 tahun, dan > 2 tahun.
5. Mengetahui perbedaan asupan vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang mendapat metformin selama < 1 tahun, 1 – 2 tahun, dan > 2 tahun.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dapat menambah bukti ilmiah tentang penggunaan metformin jangka panjang dan perubahan kadar vitamin B12 dan homosistein serum pada pasien DMT2.
2. Penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut terkait perubahan kadar vitamin B12 dan homosistein serum pada penggunaan metformin jangka panjang
3. Penelitian ini memberikan informasi bagi pasien DMT2 yang menggunakan metformin jangka panjang mengenai pentingnya pemeriksaan homosistein serum sebagai penanda status fungsional vitamin B12 dan pentingnya asupan makanan sumber vitamin B12 yang adekuat.