

Penggunaan Metformin terhadap Kejadian Efek Samping Mual Muntah pada Pasien Diabetes Melitus

Lestari Wahyu Herawati¹, Noor Syam Sidiq Himawan², Kusmini³
^{1,2,3} Program Studi Sarjana Farmasi, STIKES Muhammadiyah Wonosobo
e-mail: lestariwahyuherawati@gmail.com

Abstrak

Metformin merupakan obat yang paling sering direkomendasikan sebagai terapi diabetes melitus tipe 2. Penyerapan metformin terjadi di saluran pencernaan menyebabkan salah satu manifestasi efek samping dari penggunaannya berupa mual dan muntah. Penelitian ini dilakukan untuk mengulas beberapa literatur terkait efek samping mual muntah setelah penggunaan obat metformin pada pasien diabetes melitus. Metode yang digunakan yaitu literature review dengan menggunakan data primer berupa artikel ilmiah, dilakukan penelusuran melalui database Google Scholar, Scencedirect, atau PubMed dengan rentang tahun terbit 5-10 tahun terakhir. Berdasarkan analisis jurnal yang telah dilakukan bahwa efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, dan rasa tidak nyaman pada perut, namun kebanyakan pasien mengalami efek samping gejala gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah. Metformin banyak terakumulasi di usus sehingga menyebabkan efek samping mual dan muntah karena metformin dapat meningkatkan motilitas usus dengan berperan sebagai agonis serotonin. Efek samping dapat diminimalkan dengan penyesuain dosis, diminum bersama makan, atau penggunaan sediaan *extended release*.

Kata Kunci : Metformin, Mual, Muntah, Diabetes Melitus

Abstract

Metformin is the most often recommended therapy for type 2 diabetes mellitus. Absorption of metformin occurs in the gastrointestinal tract causing one of the side effects in the form of nausea and vomiting. This study was conducted to review some of the literature related to the side effects of nausea and vomiting after using the drug metformin in patients with diabetes mellitus. The method used is a literature review using primary data in scientific articles. A search is carried out through the Google Scholar, ScienceDirect, or PubMed databases with a range of published years in the last 5-10 years. Based on the analysis of journals that have been carried out, the most common side effects are gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal discomfort. Still, most patients experience side effects of gastrointestinal disorders such as nausea and vomiting. Metformin accumulates in the intestines causing side effects of nausea and vomiting because metformin can increase intestinal motility by acting as a serotonin agonist. It can minimize side effects by adjusting the dose, taking with food, or using extended-release preparations.

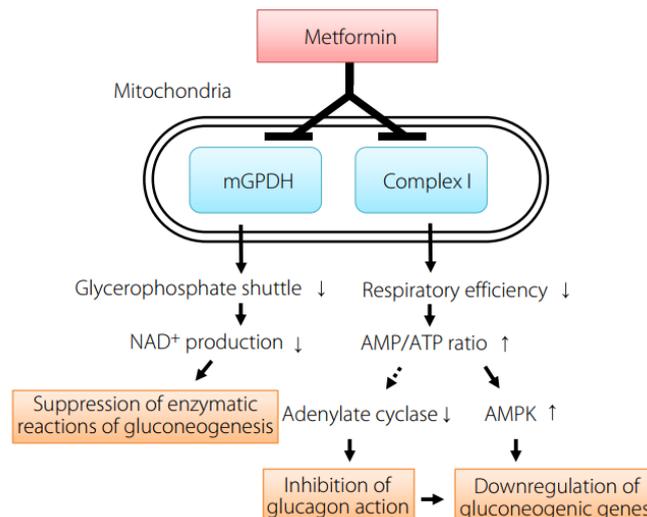
Keywords: Metformin, Nausea, Vomiting, Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan sebuah penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal atau sering disebut hiperglikemia. Peningkatan tersebut dapat terjadi dari berbagai faktor seperti usia, gaya hidup, jenis kelamin, genetik penyakit lain atau penggunaan obat-obat tertentu (Goodman and Gilman, 2012; DiPiro, J.T., *et al.* 2020). Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, angka kejadian rata-rata diabetes melitus seluruh Indonesia menyentuh angka 2% pada umur >15 tahun dan angka tersebut mengalami kenaikan sebesar 0,5% dari tahun

2013. Semua provinsi mengalami kenaikan prevalensi kecuali Nusa Tenggara Timur (NTT) dan tiga provinsi dengan tingkat prevalensi tertinggi adalah Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta sebesar 3,4% dan Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) serta Kalimantan Timur dengan prevalensi yang sama yaitu 3,1% (Pusdatin Kemenkes RI, 2020).

Ada beberapa golongan obat yang digunakan sebagai terapi farmakologis diabetes melitus salah satunya adalah golongan biguanid yang menjadi obat yang paling sering direkomendasikan sebagai terapi tunggal. Satu-satunya obat yang termasuk dalam golongan ini adalah metformin yang diberikan secara oral (Zhu H., *et al*, 2013). Metformin bekerja dengan cara menurunkan produksi gula oleh organ hati. Secara molekuler, metformin menghambat siklus pernapasan mitokondria pada sel hati yang kemudian dapat mengaktifkan enzim AMP-Kinase (AMPK). Aktivasi AMPK terjadi karena adanya penghambatan produksi ATP sehingga keberadaan adenosin tripospat (ATP) lebih sedikit dan adenosin dipospat (ADP) serta adenosin monopospat (AMP) lebih banyak atau sering disebut peningkatan rasio ADP:ATP dan peningkatan rasio AMP:ATP. AMP yang lebih banyak akan mengaktifkan AMPK yang kemudian akan membuat fosforilasi pada pembentukan gen yang berperan dalam proses glukoneogenesis terhambat sehingga proses glukoneogenesis tidak terjadi dan tidak ada pembentukan glukosa di hati. Selain mengkatifkan AMPK, peningkatan rasio AMP:ATP dapat menghambat enzim adenylate cyclase yang dapat menurunkan proses glukoneogenesis. Metformin juga menghambat enzim mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase (mGPDH) yang merupakan mediator aktivitas glukagon. Penghambatannya dapat menyebabkan produksi nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) yang merupakan koenzim untuk menjalankan reaksi biokimia menurun sehingga proses glukoneogenesis menjadi terhambat. **Gambar 1.** Merupakan gambaran mekanisme aksi metformin dalam menurunkan kadar glukosa di hati melalui proses glukoneogenesis (Rena G., *et al.* 2017; Minamii, *et al.* 2018).



Gambar 1. Mekanisme kerja metformin (Minamii, *et al.* 2018)

Metformin biasa diberikan dalam bentuk hidroklorida dalam tablet. Penyerapan obat ini terjadi di saluran pencernaan sehingga beberapa efek samping yang sering dirasakan oleh 10-25% pasien adalah gangguan saluran pencernaan seperti mual, kembung, nyeri perut, diare, ataupun muntah. Selain itu, efek samping lainnya adalah kekurangan vitamin B12 serta terjadinya kejadian asidosis laktat. Namun, gangguan saluran pencernaanlah yang membuat kebanyakan pasien menjadi tidak patuh terhadap penggunaan metformin (Goodman and Gilman, 2012). Karena metformin diserap dalam saluran cerna maka bioavailabilitasnya bergantung pada motilitas usus dan kadarnya dapat mencapai 30-300 kali lebih banyak dibanding kadar metformin dalam darah sehingga terjadi akumulasi metformin di dalam usus (Buse, J.B., *et al.* 2016). Transporter yang berperan dalam menyerap metformin adalah *organic cation transporter* (OCT-1), serotonin transporter (SERT/5-HT

Transporter), dan lainnya. Hubungan penggunaan metformin dengan kejadian mual muntah diperantarai oleh mobilisasi SERT/5-HT Transporter karena metformin memiliki struktur yang mirip dengan serotonin sehingga metformin bertindak sebagai agonis 5-HT Transporter. Ikatan metformin dengan transporter tersebut merebut ikatan serotonin yang berperan dalam memberikan respon terhadap rangsangan pada sistem saraf perifer salah satunya pada usus. Pengaruh serotonin terhadap usus adalah meningkatkan motilitas usus sehingga metformin yang dikonsumsi mengalami akumulasi di dalam usus, akan banyak ikatan antara metformin dengan SERT/5-HT Transporter menyebabkan terjadinya peningkatan motilitas usus. Motilitas usus yang meningkat akan membuat pasien merasa mual hingga muntah (McCreight, L.J., *et al.* 2016; Scotton, W.J., *et al.* 2019).

METODOLOGI PENELITIAN

Metode pada penelitian ini yaitu *literature review* yang berfokus pada evaluasi beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan gambaran penggunaan metformin pada pasien diabetes melitus yang menyebabkan efek samping mual muntah. Artikel ilmiah disusun dengan data primer berupa jurnal nasional dan internasional yang didapatkan melalui penelusuran menggunakan *elektronik based* dengan sumber yang terakreditasi/terindeks sinta, seperti Google Scholar, Scencedirect atau PubMed dengan rentang tahun terbit 5-10 tahun terakhir. Pencarian literatur menggunakan kata kunci "metformin, mual, muntah, gastrointestinal, efek samping obat" serta berbahasa Indonesia atau berbahasa Inggris. Jurnal atau artikel kemudian akan disaring kembali dengan melihat hasil, metode dan keseluruhan teks dan didapatkan artikel sebanyak 20 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Siavash, dkk. (2017) melakukan penelitian studi intervensi prospektif yang menganalisis perbedaan kejadian efek samping mual muntah antara metformin tablet dengan metformin kapsul. Penelitian ini menggunakan instrumen berupa formulir *checklist* yang berisikan data pasien, hasil lab, riwayat pengobatan, dan efek samping obat metformin seperti mual muntah. Hasil membuktikan bahwa 40 pasien dari 75 pasien yang berpartisipasi memiliki efek samping GI seperti mual muntah karena metformin tablet (53,3%) dan menurun menjadi 16 pasien (21,3%) setelah beralih ke metformin kapsul. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa pemakaian metformin tablet lebih beresiko memiliki efek samping mual muntah dibandingkan metformin kapsul.

Penelitian oleh Fatima, dkk. (2019) melakukan analisis terkait prevalensi kejadian efek samping obat metformin menggunakan studi *cross-sectional* yang diadopsi dengan teknik *convenience sampling*. Hasil penelitian tersebut menjelaskan bahwa dari 300 pasien yang berpartisipasi ditemukan efek samping mual sebesar 6,73% dan muntah sebesar 2,88%. Mekanisme utama dari gangguan gastrointestinal yang disebabkan metformin masih tidak jelas. Namun, adapun penjelasan mengenai mekanismenya yaitu terjadinya stimulasi pelepasan serotonin di usus, gangguan penyerapan garam empedu dan perubahan inkretin serta metabolisme glukosa. Pelepasan serotonin dari usus bertanggung jawab dalam gastrointestinal yang menyebabkan munculnya gejala seperti mual, muntah, dan diare.

Berdasarkan penelitian McCreight, dkk. (2017) yang menganalisis tentang pasien intoleran dengan gangguan gastrointestinal pada penggunaan metformin ini menggunakan skor untuk mengukur tingkat keparahan efek samping obat metformin dan didapatkan hasil bahwa selama 24 jam setelah diberikan obat metformin 500 mg, 9 dari 10 pasien mengalami efek samping gangguan gastrointestinal seperti mual sebesar 50%. Selain itu, terdapat penelitian lain yang dilakukan oleh Riwu, dkk. (2015) menggunakan studi analitik observasional dengan desain potong lintang melalui telusur rekam medis dan wawancara berdasarkan *form check*, didapatkan hasil bahwa dari 65 pasien merasakan efek samping obat metformin berupa mual sebesar 41,54%.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yuxin, dkk. (2019) tentang perbedaan efek samping gangguan gastrointestinal obat metformin berdasarkan dosis, didapatkan hasil bahwa dari total pasien sebanyak 120 pasien dan diberikan metformin 1000 mg/hari dan

setelah 12 minggu diberikan pengobatan didapatkan hasil bahwa 11% pasien mengalami efek samping berupa mual dan 3% pasien yang mengalami muntah. Selain itu, hasil penelitian yang sama juga didapatkan oleh Putra, dkk. (2017) menggunakan penelitian secara observasional dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan teknik *purposive sampling* serta instrumen formulir Algoritma Naranjo, didapatkan hasil bahwa efek samping yang paling tinggi setelah diberikan metformin yaitu mual sebesar 18,52% dan ada pula efek samping lain seperti muntah sebesar 3,70%.

Berdasarkan analisis jurnal yang telah dilakukan bahwa efek samping yang paling sering terjadi adalah gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, dan rasa tidak nyaman pada perut. Sebesar 20-30% pasien melaporkan bahwa pernah merasakan setidaknya satu efek samping dari obat metformin tersebut (Baker *et al.*, 2021). Adapun penelitian lain yang sama juga menjelaskan bahwa kebanyakan pasien mengalami efek samping gejala gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah (Vural *et al.*, 2020). Selanjutnya, temuan penelitian lain menggambarkan bahwa pasien yang mengkonsumsi 500 mg metformin mengalami gejala gangguan gastrointestinal yang lebih sedikit dibandingkan menggunakan 850 mg atau 1000 mg obat. Hal ini menunjukkan bahwa apabila dosis obat meningkat, maka gejala gangguan gastrointestinal akan bertambah (Fatima *et al.*, 2019). Bahkan efek samping gangguan gastrointestinal ini dapat menyebabkan sekitar 5% pasien berhenti mengkonsumsi metformin (McCreight *et al.*, 2016). Namun, efek samping berupa gangguan gastrointestinal ini akan berkurang seiring waktu dan dapat diminimalkan dengan penyesuaian dosis dan metformin diminum bersama makan (Kim *et al.*, 2012). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan tablet metformin bersama makan atau dilakukan penyesuaian dosis dapat meminimalkan kepatuhan yang buruk pada penggunaan tablet metformin *immediate release* atau dapat pula diganti dengan tablet metformin *extended release* yang dipercaya dapat mengurangi gejala gangguan gastrointestinal (Jabbour *et al.*, 2011).

SIMPULAN

Penggunaan metformin dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah dengan mekanisme metformin menjadi agonis pada reseptor serotonin 5-HT yang berperan dalam motilitas usus. Gangguan gastrointestinal tersebut dapat diminimalkan dengan penyesuaian dosis, diminum bersama makan, atau dilakukan penggantian tablet metformin dari *immediate release* menjadi *extended release*.

DAFTAR PUSTAKA

- Baker, C. et al. (2021) 'Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?', *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, p. 204201882098022. doi:10.1177/2042018820980225.
- Buse, J.B. et al. (2016) 'The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies', *Diabetes Care*, 39(2), pp. 198–205. doi:10.2337/dc15-0488.
- DiPiro, Joseph T., Yee, Gary C., Posey, L. Michael, Haines, Stuart T., Nolin, Thomas D., & Ellingrod, Vicki. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Eleventh Edition. Mc-Graw Hill.
- Goodman, L.S. et al. (eds) (2011) *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill.
- Jabbour S, Ziring B. (2011). Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*;123:15-23.
- Kim CH, Han KA, Oh HJ, Tan KE, Sothiratnam R, Tjokropawiro A, et al. (2012). Safety, tolerability, and efficacy of metformin extended-release oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes: An observational trial in Asia. *J Diabetes*; 4:395-406.
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. (2016). Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*; 59:426-35.

- McCreight, L.J. et al. (2018) 'Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(7), pp. 1593–1601. doi:10.1111/dom.13264.
- Minamii, T., Nogami, M. and Ogawa, W. (2018) 'Mechanisms of metformin action: In and out of the gut', *Journal of Diabetes Investigation*, 9(4), pp. 701–703. doi:10.1111/jdi.12864.
- Perkeni. (2015). *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. PERKENI*: Jakarta.
- Pusdatin Kemenkes RI. (2020). *Infodatin: Tetap Produktif, Cegah dan Atasi Diabetes Melitus*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta
- Putra, R.J.S. and Achmad, A. (2017) 'Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo', p. 6.
- Rena, G., Hardie, D.G. and Pearson, E.R. (2017) 'The mechanisms of action of metformin', *Diabetologia*, 60(9), pp. 1577–1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z.
- Riwu, dkk. (2015). 'The Correlation of Age Factor, Administration, and Metformin Dose Against Risk of Side Effect on Type 2 Diabetes Mellitus', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(3), pp. 151–161. doi:10.15416/ijcp.2015.4.3.151.
- Sadeeqa, S. et al. (2019) 'PREVALENCE OF METFORMIN-INDUCED GASTROINTESTINAL PROBLEMS', *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 76(6), pp. 1073–1077. doi:10.32383/appdr/111968.
- Scotton, W.J., et al. (2019). Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *International Journal of Tryptophan Research*. Vol. 12 doi: [10.1177/1178646919873925](https://doi.org/10.1177/1178646919873925)
- Siavash, M. et al. (2017) 'Severity of gastrointestinal side effects of metformin tablet compared to metformin capsule in type 2 diabetes mellitus patients', *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 6(2), p. 73. doi:10.4103/jrpp.JRPP_17_2.
- Vural, H.Z. (2018) 'Metformin-Associated Lactic Acidosis Caused By A Suicide Attempt', *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital [Preprint]*. doi:10.14744/SEMB.2018.35582.
- Yuxin, H. et al. (2020) 'Comparison of gastrointestinal adverse events with different doses of metformin in the treatment of elderly people with type 2 diabetes', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(3), pp. 470–476. doi:10.1111/jcpt.13087.
- Zhu, H. et al. (2013) 'Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials', *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), p. 70. doi:10.1186/1758-5996-5-70.