



PERBANDINGAN ANTARA PEMILIHAN OHO DAN NILAI CREATININE CLEARANCE SERTA HUBUNGANNYA PADA PASIEN DM TIPE 2 DI PUSKESMAS TERARA, LOMBOK, NTB

Widya Pratiwi^{1,2}, Almerveldy Azaria Dohong¹, Joshua Sebastian Pratama Sondakh¹,
Ahda Faza Hunafa¹, Syifa Muzalifa Nadobudskaya¹, Rody Kurniawan²

Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia
Puskesmas Terara, NTB, Indonesia

pratiwiwdy@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Kabupaten Lombok Timur menduduki peringkat teratas dalam jumlah pasien diabetes melitus tertinggi di Nusa Tenggara Barat pada tahun 2023. Diabetes mellitus (DM) merupakan penyebab utama dari gagal ginjal. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan antara pemilihan obat hipoglikemik oral (OHO) dan nilai *creatinine clearance* (CrCl) serta hubungannya pada pasien DM tipe 2. **Metode:** Penelitian potong lintang terhadap 66 pasien DM tipe 2 yang menjalani pengobatan OHO di Puskesmas Terara. Analisis hubungan penggunaan jenis OHO terhadap penurunan fungsi ginjal dilakukan menggunakan uji Chi-Square. Analisis lebih lanjut dilakukan untuk melihat perbedaan rerata kadar CrCl berdasarkan golongan OHO dilakukan dengan uji *T-independent* dan perbedaan kadar serum kreatinin dianalisis dengan uji Mann-Whitney U. **Hasil:** Pasien DM tipe 2 dengan jenis OHO sulfonilurea memiliki penurunan fungsi ginjal yang lebih berat ($p=0,031$; OR 5,143 (IK 95%) 1,284-20,601). Selain itu, didapatkan perbedaan bermakna pada kadar serum kreatinin antara kelompok biguanid dan sulfonilurea ($p=0,029$). Meskipun, rerata nilai CrCl tidak berbeda secara statistik ($p=0,301$). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara jenis OHO terhadap penurunan fungsi ginjal dan perbedaan bermakna kadar serum kreatinin antara kelompok biguanid dan sulfonilurea. Akan tetapi, tidak didapatkan perbedaan rerata nilai *creatinine clearance* (CrCl). Pemilihan jenis OHO sebaiknya tetap mempertimbangkan parameter fungsi ginjal.

Kata kunci: *Creatinine Clearance*, Diabetes Mellitus, Obat Hipoglikemik Oral, Penurunan Fungsi Ginjal

ABSTRACT

Background: The East Lombok Regency occupies the top rank in the highest number of diabetes mellitus patients in West Nusa Tenggara in 2023. Diabetes mellitus (DM) is the primary cause of kidney failure. The aim of this study is to determine the comparison between the selection of oral hypoglycemic agents (OHA) and creatinine clearance (CrCl) values and their relationship in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Method:** A cross-sectional study involving 66 type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients undergoing oral hypoglycemic agent (OHA) treatment at the Terara Health Center. The analysis of the relationship between the use of different types of OHAs and the decreased kidney function was performed using the Chi-Square test. Further analysis was carried out to see the difference in mean CrCl levels based on OHAs class using the *T-independent* test and differences in serum creatinine levels were analysed using the Mann-Whitney U test. **Result:** Type 2 diabetes mellitus (DM) patients using sulfonylurea exhibited a more pronounced decline in kidney function ($p=0.031$; OR 5.143 (95% CI: 1.284-20.601)). Additionally, there was a significant difference in serum creatinine levels between the biguanide and sulfonylurea groups ($p=0.029$). However, the mean CrCl values were not statistically different ($p=0.301$). **Conclusions:** There was an association between the type of OHAs and the decline in renal function and a significant difference in serum creatinine levels between the biguanide and sulfonylurea groups. However, there was no statistically significant difference in the mean creatinine clearance (CrCl) values. The choice of OHA type should still consider renal function parameters.

Keywords: *Creatinine Clearance*, Diabetes Mellitus, Oral Hypoglycemic Agents, Kidney Impairment

PENDAHULUAN

Pada tahun 2023, Kabupaten Lombok Timur menduduki peringkat teratas dalam jumlah pasien diabetes melitus tertinggi di Nusa Tenggara Barat (NTB) dengan 14.162 kasus.¹ Menurut World

Health Organization (WHO), diabetes mellitus (DM) adalah penyebab utama dari gagal ginjal dan berkontribusi terhadap 2 juta kematian pada tahun 2019.² Peningkatan kadar kreatinin serum dan penurunan laju *creatinine clearance* (CrCl) sering

digunakan sebagai indikasi abnormalitas dari fungsi ginjal. Pemeriksaan ini merupakan cara yang efisien dan ekonomis untuk mengukur fungsi ginjal.^{3,4} Sebagian besar studi yang mengkaji gangguan ginjal pada pasien diabetes, berfokus pada dampak pengendalian glukosa terhadap fungsi ginjal, tetapi belum memperhitungkan dampak yang berbeda dari penggunaan obat hipoglikemik oral.⁵

METODE

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Data sekunder didapatkan dari rekam medis pasien dewasa dengan Diabetes Melitus tipe 2 yang menjalani pengobatan OHO dan memiliki hasil pemeriksaan serum kreatinin di Puskesmas Terara sepanjang tahun 2023. Pengambilan sampel dilakukan secara *total sampling*. Pasien dengan data medis tidak lengkap dan memiliki kondisi medis yang dapat memengaruhi nilai serum kreatinin, seperti pasien dengan komorbid gagal jantung dan/atau gagal ginjal kronis dieksklusi dari penelitian ini. Data karakteristik subjek penelitian disajikan dalam bentuk persentase, rerata dengan simpangan baku (SB) atau rentang interkuartil (RIK). Analisis hubungan penggunaan jenis OHO terhadap penurunan fungsi ginjal menggunakan uji Chi-Square. Analisis lebih lanjut dilakukan untuk melihat perbedaan rerata kadar *creatinine clearance* (CrCl) berdasarkan golongan OHO dilakukan dengan uji T-independent dan perbedaan kadar serum kreatinin dianalisis dengan uji Mann-Whitney U. Interval kepercayaan yang digunakan pada penelitian ini adalah 95%. Semua data yang dikumpulkan akan dianalisis dengan SPSS ver. 27 (IBM, Statistics 2020).

HASIL

Analisis Univariat

Pada penelitian ini didapatkan 66 subjek penelitian dan dieksklusi sebanyak 3 subjek penelitian. Subjek penelitian memiliki rerata usia $59,92 \pm 9,23$ tahun dengan 71,4 persen berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan klasifikasi indeks massa tubuh WHO untuk Asia Pasifik, sebanyak 66,7 persen subjek penelitian tidak obesitas dengan rerata BMI 23,99 (3,78). Sebanyak 95,2 persen subjek penelitian memiliki status komorbid ringan-sedang berdasarkan *Charlson's Comorbidity Index*. Median kadar serum kreatinin pada penelitian ini didapatkan sebesar 1,033 (0,46-3,80). Selanjutnya, dilakukan perhitungan *creatinine clearance* dengan rumus Cockcroft Gault dan diperoleh median *creatinine clearance* sebesar 3,00 (1,00-8,00). *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) membagi derajat keparahan penurunan fungsi ginjal berdasarkan nilai *creatinine clearance* menjadi normal, penurunan ringan, sedang, dan berat. Sehingga, didapatkan sebanyak 47,6 persen subjek penelitian memiliki nilai CrCl yang termasuk dalam kelompok penurunan sedang-berat.

Karakteristik subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n=63	IK 95%
Usia (tahun), rerata (SB)	59,92 $\pm$ 9,231	57,60-62,25
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	18 (28,6)	
Perempuan	45 (71,4)	
Kelompok usia, n (%)		
<60 tahun	28 (44,4)	
≥ 60 tahun	35 (55,6)	
Status gizi, n (%)		
Obesitas	21 (33,3)	
Tidak obesitas	42 (66,7)	
BMI, rerata (SB)	23,99 $\pm$ 3,78	23,04-24,94
Lama diagnosis DM, n (%)		
<5 tahun	43 (68,3)	
≥ 5 tahun	20 (31,7)	
Status gula darah, n (%)		
Terkontrol	11 (17,5)	
Tidak terkontrol	52 (82,5)	
Obat hipoglikemik oral, n (%)		
Metformin	15 (23,8)	
Glibenclamide	17 (26,98)	
Glimepiride	31 (49,2)	
Skor CCI, median (RIK)	3,00 (1,00-8,00)	2,51-3,11
Derajat keparahan komorbid, n (%)		
Ringan-sedang	60 (95,2)	
Berat	3 (4,8)	
Kadar serum kreatinin, median (RIK)	1,033 (0,46-3,80)	-4,14-16,39
Kadar CrCl, rerata (SB)	65,21 $\pm$ 27,52	58,28-72,14
Penurunan fungsi ginjal, n (%)		
Normal-penurunan ringan	33 (52,4)	
Penurunan sedang-berat	30 (47,6)	

Analisis Bivariat

Berdasarkan hasil uji chi-square ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara pemilihan jenis OHO terhadap penurunan fungsi ginjal ($p=0,031$; OR 5,143 (IK 95%) 1,284-20,601) pada pasien DM tipe 2 di Puskesmas Terara.

Tabel 2. Hubungan Pemilihan Jenis Obat Hipoglikemik Oral dengan Derajat Penurunan Fungsi Ginjal pada Pasien DM Tipe 2

Variabel	Penurunan Fungsi Ginjal		OR (IK 95%)	p-value
	Normal-ring	Sedang-berat		
Jenis OHO				
Biguanid	12 (80,0)	3 (20,0)	5,143	0,031^a
Sulfonilure	21 (43,8)	27 (56,3)	(1,284-20,601)	

^auji chi-square

Selanjutnya, dilakukan analisis dengan uji Mann-Whitney U dan didapatkan perbedaan bermakna pada kadar serum kreatinin antara kelompok biguanid dan sulfonilurea ($p=0,029$). Namun, tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada rerata nilai CrCl ($p=0,301$).

Tabel 3. Perbedaan Nilai Kadar Serum Kreatinin dan CrCl Berdasarkan Kelompok Jenis Obat Hipoglikemik Oral pada Pasien DM Tipe 2

Variabel	Jenis Obat		p-value
	Biguanid	Sulfonilurea	
Kreatinin serum	0,79 ± 0,04	1,01 (0,92-1,30)*	0,029^a
CrCl	71,67 ± 3,85	63,19 ± 4,37	0,301 ^b

*median (RIK)

^auji mann-whitney u

^buji t-independent

PEMBAHASAN

International Diabetes Federation memperkirakan bahwa saat ini terdapat 537 juta orang dewasa yang hidup dengan diabetes, hal ini diprediksi akan meningkat menjadi 784 juta pada tahun 2045.⁶ Meningkatnya prevalensi diabetes juga menyebabkan peningkatan jumlah komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular diabetes, seperti penyakit ginjal diabetes dan *end stage renal disease* (ESRD).⁷ Evaluasi fungsi ekskresi sistem ginjal dapat dilakukan melalui hasil CrCl dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (LFG). Selain itu, pemeriksaan CrCl juga digunakan untuk mengawasi progresivitas penyakit ginjal.³

Metformin merupakan terapi lini pertama yang dapat diberikan pada pasien diabetes dengan *estimated Glomerulus Filtration Rate* (eGFR) ≥ 30

ml/min per 1.73 m². Metformin memiliki beberapa keuntungan, diantaranya menurunkan kadar HbA1c, ketersediaan luas dan harga yang terjangkau, profil keamanan yang baik, serta potensi manfaatnya dalam mencegah peningkatan berat badan dan perlindungan kardiovaskular. Meskipun belum ada bukti yang memadai, KDIGO menyatakan bahwa metformin memiliki potensi renoprotektif atau manfaat menurunkan mortalitas pada populasi CKD.

Meskipun mekanisme keunggulan metformin dibandingkan dengan sulfonilurea dalam fungsi ginjal masih belum sepenuhnya dipahami, metformin menunjukkan beberapa manfaat renoprotektif. Karakteristik metformin terhadap sensitivitas insulin dan sifat antioksidannya berpotensi dan signifikan untuk memperlambat progresivitas gangguan ginjal. Metformin merupakan aktivator *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) dan meningkatkan kadar adiponektin sebagai proteksi fungsi podosit.⁵ Selain itu, beberapa penelitian praklinis telah menunjukkan bahwa metformin memiliki efek renoprotektif dengan cara mengurangi tingkat inflamasi, stres oksidatif, dan fibrosis. Metformin juga dapat melindungi sel-sel tubulus proksimal ginjal, mengurangi kerusakan pada tubulus, dan mencegah penumpukan kolagen, bahkan tanpa pengendalian glikemik yang optimal.⁸

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara jenis OHO terhadap penurunan fungsi ginjal. Selain itu, terdapat perbedaan bermakna kadar serum kreatinin antara kelompok biguanid dan sulfonilurea. Akan tetapi, tidak didapatkan perbedaan rerata nilai *creatinine clearance*. Pemilihan jenis OHO sebaiknya tetap mempertimbangkan parameter fungsi ginjal. Sebagai contoh, sulfonilurea yang memiliki kerja lama atau pembersihannya melalui ginjal harus dihindari pada pasien dengan eGFR rendah.⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Dinas Kesehatan Provinsi NTB. 2023. Cakupan Pelayanan Kesehatan Penderita Diabetes Melitus Prov NTB Tahun 2023. Diakses Melalui <https://data.ntbprov.go.id/dataset/pelayanan-kesehatan-penderita-diabetes-melitus-dm-di-provinsi-ntb>
2. World Health Organization (WHO). 2023. Diabetes. Diakses melalui <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. [Updated 2023 May 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/>
4. McGrath, K., & Edi, R. (2019). Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. American family physician, 99(12), 751–759.
5. Hung, A. M., Roumie, C. L., Greevy, R. A., Liu, X., Grijalva, C. G., Murff, H. J., & Griffin, M. R. (2013). Kidney function decline in metformin versus sulfonylurea initiators: assessment of time-dependent contribution of weight, blood pressure, and glycemic control. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 22(6), 623–631. <https://doi.org/10.1002/pds.3432>
6. International Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium
7. Stephanie Toth-Manikowski, Mohamed G. Atta, "Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets", *Journal of Diabetes Research*, vol. 2015, Article ID 697010, 16 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/697010>



8. Corremans R, Vervaet BA, Dams G, D'Haese PC, Verhulst A. Metformin and Canagliflozin Are Equally Renoprotective in Diabetic Kidney Disease but Have No Synergistic Effect. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(10):9043. <https://doi.org/10.3390/ijms24109043>
9. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease Rossing, Peter et al. *Kidney International*, Volume 102, Issue 5, S1 - S127